Современные топические глюкокортикостероиды в лечении атопического дерматита у детей

Н.Г. КОРОТКИЙ[1], Б.Н. ГАМАЮНОВ[2], А.А. ТИХОМИРОВ[2]

[1]ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; [2]ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава РФ, Москва

Current topical glucocorticosteroids in the treatment of atopic dermatitis in children

N.G. KOROTKIY, B.N. GAMAYUNOV, A.A. TIKHOMIROV

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health, Moscow

Ключевые слова: атопический дерматит, приверженность лечению, топические глюкокортикостероиды, Локоид мазь и крем, Локоид Крело, Локоид липокрем.

Key words: atopic dermatitis, treatment adherence, topical glucocorticosteroids, Locoid ointment and cream, Locoid Crelo, Locoid lipocream.

Атопический дерматит (АтД) является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, которое обычно начинается в раннем детском возрасте и проявляется кожным зудом, сухостью кожи, экземой и лихенификацией. При этом степень тяжести заболевания варьирует от легкой до тяжелой, которая может привести к задержке роста и развития ребенка. Лечение АтД у детей обычно включает активное увлажнение кожи, предупреждение действия разных аллергенов и ирритантов, топическую противовоспалительную терапию, антигистаминные препараты, а также антибактериальные средства при наличии вторичной инфекции [1].

Отягощенный семейный анамнез — явление достаточно распространенное у пациентов с АтД. К одному из известных генетических факторов риска АтД относится мутация гена филагрина, вызывающая утрату его функции. В последнее время описано много полиморфизмов, ассоциированных с АтД. Многие из последних расположены в генах, которые кодируют белки, участвующие в пролиферации и дифференцировке эпидермиса, или провоспалительные цитокины [2].

Несмотря на недавние успехи в понимании генезиса АтД, патофизиология заболевания точно не определена. Существуют две основные гипотезы развития воспаления при АтД. Первая предполагает первичную дисфункцию иммунной системы, приводящую к IgE-сенсибилизации и вторичному нарушению эпидермального барьера. Вторая гипотеза предполагает, что первичный дефект эпидермального барьера приводит к вторичной иммунологической дисрегуляции, обусловливающей воспаление [2, 3].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в клинически непораженной коже больных АтД увеличено количество Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2) по сравнению с кожей здоровых лиц. В коже, полученной из очагов островоспалительного характера проявлений АтД, наблюдается повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-13 (цитокинов Th2-клеток), а в коже из очагов АтД хронического течения — повышенная экспрессия ИЛ-5 (цитокина Th2), а также ИЛ-12 и интерферона-γ (цитокинов Th1). Кроме того, в очагах хронического воспаления у больных АтД выявляется значительная инфильтрация эозинофилами по сравнению с кожей пациентов, не страдающих АтД [2].

ИЛ-4 вызывает дифференцировку Т-хелперов по Th2-пути, а ИЛ-13 действует как хемоаттрактант для Th2-клеток, позволяя им инфильтрировать кожу в очагах АтД. ИЛ-13, возможно, вызывает экспрессию ИЛ-5 и эозинофильную инфильтрацию, тем самым способствуя переходу от острого поражения к хроническому [2].

Кроме того, у пациентов с АтД значительно снижено количество церамидов рогового слоя, которые отвечают за удержание воды и проницаемость ба-

© Коллектив авторов, 2013

[1]e-mail: Olga.Reutova@astellas.com
[2]e-mail: clinika@rdkb.ru

рьера. Также снижено количество белков кожного барьера, например, филаггрина по сравнению с нормальной кожей.

Учитывая важность иммунологических нарушений в патогенезе АтД, большую роль при лечении заболевания играет наружная противовоспалительная терапия [4, 5].

Повышение эффективности наружной терапии АтД является одной из актуальных задач детской дерматологии и требует дифференцированного подхода и рационального использования наружных лекарственных средств и их разных форм для положительного влияния на течение патологического кожного процесса.

Местная терапия обязательно проводится с учетом стадии болезни, фазы воспаления и характера кожных проявлений. Наружная терапия включает применение лосьонов, болтушек, паст, кремов и мазей, содержащих противовоспалительные средства. В качестве противовоспалительных средств чаще всего используют топические глюкокортикостероиды (ТГКС), хотя при лечении АтД все чаще и шире стали применяться топические ингибиторы кальциневрина.

Отношение к наружному использованию ТГКС препаратов при лечении хронических дерматозов у детей, особенно младшего возраста, всегда было неоднозначным.

С одной стороны, применение галогенизированных, особенно фторированных кортикостероидных препаратов нередко приводит к развитию нежелательных явлений, в частности атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки, развитию телеангиэктазий, застойной гиперемии, стероидным акне, появлению стрий и гипертрихозу, а нередко проявляется системным действием. Перечисленные осложнения являются причиной возникновения «кортикофобии» как со стороны врача, так и со стороны пациентов [4, 6].

С другой стороны, как показывает практика, применяемые в детской дерматологии топические стероиды обладают выраженным противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным действием и другими положительными эффектами [4].

В связи с этим главной задачей является максимальное снижение риска возникновения побочных эффектов при применении ТГКС при сохранении их терапевтической эффективности.

ТГКС оказывают многостороннее воздействие на патологический процесс в коже, ее морфофункциональное состояние и организм в целом. Противовоспалительное действие ТГКС, главным образом, обусловлено снижением выработки основных факторов воспаления, например, цитокинов, путем ингибирования транскрипционной активности их генов. При этом ТГКС препараты тормозят иммунные процессы и задерживают пролиферацию фибробластов, клеток эпидермиса и синтез коллагена, что приводит к атрофии кожи. ТГКС снижают уровень растворимого и нерастворимого коллагена и гликозамингликановых фракций, воздействуя на кератиноциты и фибробласты [6].

Идеальный ТГКС препарат должен обладать сильным противовоспалительным действием, низкой системной биодоступностью, быстрым началом действия и минимальными местными побочными эффектами. Этим требованиям в полной мере соответствует хорошо изученный в клинических условиях гидрокортизон-17-бутират [4, 6].

Тот факт, что естественный гидрокортизон оказывал благоприятное воздействие на широкий ряд кожных заболеваний, стимулировал фармацевтические компании к разработке синтетических деривативов естественной молекулы, которые обладали бы большей эффективностью. Для достижения этой цели молекулу гидрокортизона изменяли разными способами. Вскоре было установлено, что три модификации молекулы существенно повышали эффективность препаратов:

— добавление двойной связи между атомами углерода C_1 и C_2;

— эстерификация по C_{17} и/или по C_{21};

— галогенизация (особенно посредством добавления атомов хлора или фтора) к C_6 и/или C_9.

Последний путь приводил к наиболее существенному повышению эффективности. Однако вскоре стало известно, что галогенизация, придавая более выраженный противовоспалительный эффект, вызывала больший риск возникновения нежелательных эффектов [6].

Фармакологические эффекты стероидов в коже обусловлены их взаимодействием со стероидными рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток кожи. Выраженность этих эффектов определяется степенью связывания молекулы стероида к стероидному рецептору. Степень связывания к рецептору увеличивается посредством:

— эстерификации по C_2, что приводит к увеличению растворимости молекулы стероида в жирах;

— галогенизации.

В результате связывания молекулы стероида с рецептором отмечаются следующие эффекты:

— противовоспалительный эффект в результате торможения воспалительного каскада и, как следствие, вазоконстрикция сосудов кожи;

— антимитотический эффект вследствие торможения синтеза белков, приводящий к уменьшению пролиферации и торможению синтеза коллагена фибробластами. Эти фармакологические эффекты неотделимы друг от друга. Стероиды, обладающие наиболее сильным противовоспалительным эффектом, являются также наиболее сильными ингибиторами синтеза белков [6].

Наружное использование стероидов может вызывать ряд местных и общих побочных эффектов:

— атрофию кожи (из-за торможения функции фибробластов);

— стрии;

— образование телеангиэктазий;

— остеопороз;

— синдром Кушинга, сопровождающийся появлением «лунообразного лица» и других симптомов;

— ятрогенный аддисонизм.

Таким образом, вопросы безопасности применения ТГКС должны всегда стоять на первом месте, особенно если пациенты нуждаются в продолжительном лечении. У больных, требующих длительной стероидной терапии, особенно при нанесении препарата на обширные участки кожи, самым безопасным выбором будет стероид, который быстро метаболизируется при попадании в системный кровоток. Такими преимуществами обладает гидрокортизон-17-бутират (*Локоид* мазь и крем, *Локоид Крело*, *Локоид липокрем*).

После проникновения через пораженную кожу он метаболизируется до гидрокортизона, естественного стероида, и неактивной масляной кислоты. Большинство молекул галогенизированных стероидов очень стабильные и медленно подвергаются метаболизму. При всасывании через кожу в кровоток проникает сам препарат, а не его метаболит. Для галогенизированных стероидов характерен период полувыведения в 2—3 раза превышающий таковой у естественного гидрокортизона или гидрокортизон-17-бутират. При длительном применении препаратов на обширных поверхностях кожи концентрации галогенизированных стероидов вследствие их медленного метаболизма могут достичь уровня, достаточного для угнетения системы гипофиз-гипоталамус-надпочечники.

Уникальные свойства *Локоида* связаны с особенностями химической структуры гидрокортизон-17-бутирата, входящего в его состав. Эстерификация по C_{17} делает *Локоид* столь же эффективным, как и другие галогеносодержащие соединения [6]. В то же время местная и системная безопасность применения *Локоида* сравнима с таковой гидрокортизона. Эта комбинация свойств означает, что *Локоид* находится между «умеренно сильными» и «сильными» соединениями [6].

Высокая заболеваемость хроническими воспалительными заболеваниями кожи у детей означает, что им необходимо проводить местное лечение ТГКС, иногда продолжительное. Более высокое соотношение поверхности кожи к массе тела у детей означает, что проникновение стероидов через кожу может приводить к системным эффектам. В данном случае препараты гидрокортизон-17-бутирата *Локоид* мазь, *Локоид Крело* и *Локоид Липокрем* имеют оптимальное соотношение эффективность/безопасность. Благодаря разным лекарственным формам *Локоид, Локоид Крело и Локоид Липокрем* могут применяться на любой стадии воспалительного процесса и на коже любых областей, в том числе на волосистой части головы.

Ежегодно в дерматовенерологическое отделение ФГБУ РДКБ Минздрава госпитализируют более 200 детей с АтД. Как правило, это дети с распространенными формами заболевания средней и тяжелой степени тяжести, которым проводится поликомпонентное лечение с использованием как топических ингибиторов кальциневрина, так и с применением топических ГКС. За годы работы нами накоплен обширный опыт применения разных препаратов из этой группы. При этом, на наш взгляд, наиболее востребованными, эффективными и безопасными наружными ГКС у детей являются препараты группы *Локоид*, содержащие гидрокортизон-17-бутират. Обычно уже после 1-й недели применения препаратов *Локоид* у пациентов значительно уменьшается кожный зуд, что сопровождается разрешением экскориаций, а также улучшением сна. На волосистой части головы наиболее удобно применять *Локоид Крело* (в виде 0,1% эмульсии), который мы также успешно применяли на очаги мокнутия при атопической экземе. *Локоид Крело* занимает промежуточное положение между кремом и лосьоном и сочетает преимущества обеих форм. С одной стороны, это жидкая лекарственная форма, с другой — *Локоид Крело* не оставляет ощущения стянутости кожи, как лосьон, а напротив, увлажняет ее и способствует лучшей переносимости наружной терапии при остром воспалении. *Локоид Липокрем* представляет собой крем с высоким содержанием липидов (до 70%), что позволяет ему занимать среднее положение между кремом и мазью. *Локоид Липокрем* оказывает такое же окклюзионное действие, как мазь, но при этом обладает косметическими свойствами крема: легко наносится и быстро впитывается. Мы применяли *Локоид Липокрем* в очагах АтД подострого воспалительного характера. На фоне его использования у детей быстро купируются основные клинические проявления АтД, такие как эритема, шелушение, экскориации. Мазь *Локоид* наиболее показана при наличии папулезной инфильтрации, лихенификации в очагах хронического воспаления при АтД. Нами также успешно применялась *Локоид* мазь под дерматологический компресс или окклюзионную повязку. Длительность и частота применения препаратов *Локоид* может варьировать в зависимости от варианта течения АтД, но, по нашему мнению, должна быть прерывистой и продолжаться не более 3 нед. Средства *Локоид* хорошо сочетаются с очищающими, увлажняющими и липидовосполняющими средствами базисной терапии АтД у детей.

Важным аспектом наружной терапии является косметическая приемлемость используемых средств,

от которой напрямую зависит приверженность пациентов лечению. Последняя является одним из важнейших факторов, определяющих общую эффективность лечения. В качестве примера того, как неудовлетворительная косметическая приемлемость может нивелировать клиническую ценность наружного средства, можно привести препараты дегтя и АСД: в ряде случаев эти средства оказывают положительный терапевтический эффект, однако их косметические свойства (пачкаются, резко пахнут) привели к практическому отказу от их использования.

Важным преимуществом препарата *Локоид*, выделяющим его из общего ряда ТГКС, являются исключительно благоприятные свойства инновационных форм его выпуска — *Липокрема* и *Крело*. Для того, чтобы объективно оценить этот параметр, мы провели опрос пациентов и их родителей, попросив оценить ряд косметических параметров использованных форм препарата *Локоид* по 4-балльной шкале: «очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо».

Обе формы получили наивысшие оценки у подавляющего большинства пациентов по большинству критериев. Так, для *Локоида Липокрема* такие параметры, как «не окрашивает кожу и ткани», «не вызывает сухости кожи», «успокаивает кожу», «не имеет запаха», «легко распределяется по коже», «быстро впитывается», «увлажняет кожу», «легко наносить/удобно использовать» и «легко следовать схеме лечения» получили оценку «очень хорошо», а «не оставляет ощущения жирности кожи» — хорошо.

В случае *Локоида Крело* все оцениваемые параметры («не окрашивает кожу и ткани», «не вызывает сухости кожи», «успокаивает кожу», «не имеет запаха», «легко распределяется по коже», «быстро впитывается», «увлажняет кожу», «легко наносить/удобно использовать», «не оставляет ощущения жирности кожи», «подходит для использования на разных участках тела (лицо, волосистая часть головы, и др.)» и «легко следовать схеме лечения») получили оценку «очень хорошо».

Результаты опроса свидетельствуют, что пациенты исключительно высоко оценивают косметические свойства *Локоида Липокрема* и *Локоида Крело*. Это обстоятельство благоприятно отражается на приверженности лечению и ее итоговой эффективности.

Таким образом, можно рекомендовать *Локоид* мазь, *Локоид Крело* и *Локоид Липокрем* как препараты выбора в наружной глюкокортикостероидной терапии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Turner J.D., Schwartz R.A.* Atopic dermatitis. A clinical challenge. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2006; 15: 2: 59—68.
2. *Ong P.Y., Leung D.Y.* Immune dysregulation in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2006; 6: 5: 384—389.
3. *Leung D.Y.* Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 3: 494—495.
4. *Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н.* Современные аспекты патогенеза и лечения атопического дерматита у детей. Леч врач 2007; 5: 56—61.
5. *Baumer J.H.* Atopic eczema in children, NICE. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2008; 93: 3: 93—97.
6. *Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Андреенко О.Н., Гамаюнов Б.Н.* Опыт применения мази локоид в терапии детей с хроническими воспалительными заболеваниями кожи. Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и особенности дерматовенерологии в детском возрасте. Проблемы и перспективы». М: Медицинская книга 2007; 91—94.