

В.К. КОТЛУКОВ, к.м.н., Т.В. КАЗЮКОВА, д.м.н., А.С. АЙРАПЕТАН

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

НАРУЖНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В статье отражены основные этиопатогенетические механизмы атопического дерматита у детей. Представлены обоснования проведения местной противовоспалительной терапии топическими глюкокортикостероидами нового поколения (Адвантан).

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, наружная противовоспалительная терапия, Адвантан

Одной из важных функциональных систем организма человека, позволяющей достичь первичного баланса с окружающей средой, являются кожные покровы. Кожа человека является органом защиты благодаря своей прочности и способности выдерживать растяжение, давление, сжатие. У детей, особенно раннего возраста, эта функция кожи существенно слабее, о чем свидетельствует более легкая ее ранимость, подверженность частой инфицированности, которая связана с недостаточной кератинизацией рогового слоя, его тонкостью, незрелостью местного иммунитета. Кожа – это не только защитный покров, но и самый большой по площади орган в человеческом организме. Функции кожи сравнительно многочисленны и важны. Помимо барьерной и защитной, кожный покров у детей выполняет выделительную, рецепторную (осязательная, температурная, поверхностная болевая чувствительность), иммунную и терморегуляторную функции (осуществление процессов теплоотдачи: кондукция, радиация, конвекция и эвапорация), обеспечивает тканевое дыхание [1]. Поверхность кожи ребенка несколько суше, чем у взрослых, имеет более выраженную склонность к шелушению вследствие физиологического паракератоза и более слабого функционирования железистого аппарата кожи. Данные особенности способствуют возникновению частых патологических изменений кожных покровов: дерматитов, эритемы, опрелостей и др.

Основные анатомо-физиологические особенности детской кожи в значительной степени определяют состав и применение средств для лечения патологических изменений и ухода за кожными покровами детей. К данным особенностям относятся: относительная рыхлость эпидермиса у детей первых месяцев жизни, которая сочетается с тонкостью рогового слоя и содержанием клеток с ядрами (легкая ранимость и склонность кожи к раздражению при контакте с физическими и химическими раздражителями); непрочная (нестабильная) связь между эпидермисом и дермой (вследствие слабости базальной мембраны и сглаженности сосочков дермы); относительно низкое содержание влаги (воды) и несовершенное кровоснабжение в кожных покровах; слабый уровень

развития и функционирования потовых желез (несовершенство потоотделения); неадекватный уровень функционирования сальных желез и относительно высокий уровень испарения влаги через истонченный роговой слой кожи; отсутствие в первые недели и месяцы жизни защиты кожного покрова от внешних патогенных микроорганизмов естественной кислой средой (у новорожденных рН кожи составляет порядка 6–7).

Барьерная функция кожных покровов ребенка позволяет задерживать влагу, электролиты и белок, а также оберегать ребенка от воздействия механических, физических и бактериальных факторов. Однако тонкий и нежный роговой слой в раннем возрасте легко повреждается, вследствие чего в недостаточной степени эффективно оберегает организм ребенка от воздействий внешних агрессивных факторов. Отсутствие эластичных волокон в первые месяцы жизни, компенсируемое очень большим количеством влаги, обеспечивает защиту только от негрубых механических повреждений [2].

■ Помимо барьерной и защитной, кожный покров у детей выполняет выделительную, рецепторную (осязательная, температурная, поверхностная болевая чувствительность), иммунную и терморегуляторную функции (осуществление процессов теплоотдачи: кондукция, радиация, конвекция и эвапорация), обеспечивает тканевое дыхание

Кожа детей первых лет жизни представляет собой основной резервуар влаги. В ней находится до 17% всей жидкости, содержащейся в теле ребенка, что имеет важное значение для водно-солевого обмена. Поглощение жидкости кожными покровами достаточно высокое благодаря выраженным гидрофильным свойствам наружного рогового слоя эпидермиса, а также более высокой проницаемости тонких, слабо развитых роговых и зернистых слоев. Дополнительными факторами поглощения влаги является наличие многочисленных и широких сосудов самой кожи, а также хорошо развитые сальные железы [2, 3]. Среди патологических поражений кожи у детей чаще встречаются дерматиты как инфекционно-

го, так и неинфекционного происхождения. Среди них атопический дерматит (АтД) занимает одно из ведущих мест [4].

АтД (МКБ-10: L20) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, которое в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и приводить к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи.

Распространенность заболевания возросла за последние три десятилетия и составляет в развитых странах, по мнению разных авторов, 10–15% у детей в возрасте до 5 лет и 15–20% у школьников. Причины увеличения заболеваемости неизвестны. С другой стороны, в некоторых сельскохозяйственных регионах Китая, Восточной Европы и Африки заболеваемость остается на прежнем уровне. Установлено, что АтД развивается у 81% детей, если болен оба родителя, у 59% – если болен только один из родителей, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, и у 56% – если болен только один из родителей.

АтД в детском и взрослом возрасте представляется единой болезнью. АтД в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями. В 2002 г. Международная экспертная группа по АтД (США) заключила, что АтД в детском и взрослом возрасте представляется единой болезнью, несмотря на то что в дальнейшем, возможно, будут выделены генетические подтипы, имеющие различные варианты экспрессии. Эксперты подчеркивают характерную особенность течения АтД: поскольку у таких пациентов нарушена барьерная функция кожи и отмечается зуд, то терапия принимает симптоматическую направленность – увлажнение кожи и облегчение зуда [5]. В настоящее время наружная терапия является патогенетически обоснованной и необходимой для пациента с АтД. Основной тактикой наружной терапии АтД считается назначение топических кортикостероидов (ТКС) и симптоматические средства в виде различных дерматологических средств.

Кожный барьер заключается в основном в том, что эпидермис защищает кожу от воздействия антигенов и факторов окружающей среды. Гидролипидная пленка в совокупности с сапрофитной флорой и кислой рН препятствует размножению патогенных агентов; предотвращает потери воды; позволяет дышать коже и осуществлять секрецию кожного сала. При нарушении целостности пленки возникает потеря воды, повышается чувствительность сухой кожи к воздействию раздражителей, повышается интенсивность размножения бактерий и накапливаются антигены. Нарушение липидной структуры рогового слоя кожи при АтД является основной причиной ксероза и повышения чувствительности кожи к раздражителям и антигенам [6]. Эпидермис состоит из клеток, которые соединены друг с другом посредством цементирующего вещества, в состав которого входят липиды: церамиды, незаменимые жирные кислоты, холестерол, триглицериды, сквален. Церамиды служат основными молекулами, задерживаю-

щими жидкость в экстрацеллюлярном пространстве ороговевающей оболочки. Развитию активной фазы заболевания способствует сдвиг рН в щелочную сторону как в очагах поражения кожи, так и в неповрежденных отделах [7]. Кератиноциты у больных АтД поддерживают воспалительный иммунный ответ кожи, продуцируя хемотаксические факторы и цитокины, которые привлекают больше Т-клеток в эпидермис [6]. Важную роль в поддержании ксероза кожи играет неполное превращение со-6 жирных кислот (линоленовой, у-линоленовой и дигомо-у-линоленовой) в простагландин E1 [6]. Клинические проявления АтД в 45% случаев начинаются у детей в возрасте первых 6 мес. жизни. Более 50% детей, которым был выставлен диагноз АтД в первые 2 года жизни, как правило, не имеют никаких признаков IgE-сенситизации (т. н. неаллергическая форма АтД), однако в дальнейшем у них проявляются признаки сенситизации. В 70% случаев у таких детей наблюдается спонтанная ремиссия заболевания до подросткового возраста. Клинические симптомы АтД связаны с возрастом.

■ Среди патологических поражений кожи у детей чаще встречаются дерматиты как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. Среди них атопический дерматит занимает одно из ведущих мест

Выделяется:

- *младенческая стадия* – дети в возрасте от 2–3 мес. до 2–3 лет. Отмечается развитие по типу детской экземы: гиперемия, отечность на щеках и лбу (кроме носогубного треугольника), разгибательных поверхностях голеней, плеч, предплечий, ягодиц с экссудацией, серозными и геморрагическими корками. Наблюдается преобладание пищевых аллергенов;
- *детская стадия* – дети в возрасте от 2–3 до 12–13 лет. В этот период фиксируется переход детской экземы в диффузный нейродермит с хронизацией течения процесса. На коже лица и сгибательных поверхностей суставов выявляются инфильтративные папулы, сухость, инфильтрация, трещины, зуд. В этот период отмечается преобладание аэроаллергенов;
- *взрослая стадия* – подростки в возрасте от 12–13 лет и взрослые. На кожных покровах наблюдается хроническое воспаление без выраженных обострений: диффузный нейродермит (инфильтрация туловища, рук, головы, шеи, лихенизация); хроническая экзема кистей (взрослые). В этот период наблюдается преобладание психоэмоциональных факторов в поддержании активности патологического процесса [8, 9].

При неэффективном лечении АтД осложняется инфекциями кожи бактериальной, вирусной, грибковой этиологией. Упорное, рецидивирующее течение, малоэффективное лечение АтД заставляет врача провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями (например, с первичными иммунодефицитами – синдромом гиперIgE, синдромом Неффертона, синдромом Вискотта – Олдрича; псориазом).

В настоящее время возможности наружной противовоспалительной терапии АтД у детей значительно расширились по сравнению с предыдущими годами. Это связано как с появлением новых препаратов, так и с получением новой доказательной информации об эффективности и безопасности средств наружного применения, о которых было известно ранее. До конца 1990-х гг. возможности наружной противовоспалительной терапии были ограничены следующими моментами:

- стойкой кортикостероидофобией, связанной с тем, что для лечения у детей использовались фторированные кортикостероиды (флуоцинолона ацетонид, триамцинолона ацетонид и др.), бесконтрольное применение которых вело к побочным эффектам и дискредитации лечения кортикостероидами;
- неподготовленностью в вопросах аллергологии-иммунологии педиатров, относящих АтД к исключительно дерматологической проблематике;
- ограниченностью арсенала и незнанием наружных кортикостероидных средств, разрешенных к применению у детей;
- неоправданным отнесением наружных противовоспалительных средств, в т. ч. глюкокортикостероидов, к чисто симптоматическим препаратам, включаемым в терапию только при невозможности достичь ремиссии с помощью применения традиционных сложных прописей (мазей, болтушек, кремов, примочек), назначения ферментов, бактериальных препаратов и других методов терапии.

■ В 2002 г. Международная экспертная группа по АтД (США) заключила, что АтД в детском и взрослом возрасте представляется единой болезнью, несмотря на то что в дальнейшем, возможно, будут выделены генетические подтипы, имеющие различные варианты экспрессии

Эффективность применения глюкокортикостероидов наружного применения при АтД доказана многолетней практикой и многочисленными контролируемым исследованиями. Важным моментом в развитии возможностей обоснованной наружной терапии АтД у детей стало появление в России в конце 1990-х гг. кортикостероидного препарата наружного применения, разрешенного у детей с 4-месячного возраста, метилпреднизолона ацепоната (Адвантан). Появление этого препарата ознаменовало начало преодоления стойкой кортикостероидофобии среди педиатров. Все кортикостероиды, каждый из которых имеет свои особенности и возможности, такие как гидрокортизона бутират, мометазона фураат, алклометазон, стали применяться шире и активнее. Однако возможности выбора формы препарата были ограничены, т. к. только препарат мометазона фураат имел три формы выпуска (лосьон, крем, мазь), применяемые в зависимости от активности и стадии аллергического воспаления кожи. Однако мометазона фураат можно использовать только с

2-летнего возраста, а возможности выбора лекарственной формы наружного глюкокортикостероида с 4-месячного возраста были ограничены. В связи с этим важным этапом в развитии этого направления явилось появление нескольких форм метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь), позволивших педиатру легко «маневрировать» в выборе терапии не только у детей старших возрастных групп, но и у детей раннего возраста.

Основой противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов является подавление активности генов клеток, участвующих в воспалении. Это воздействие кортикостероидов распространяется как на клетки, находящиеся в коже, так и на клетки, мигрирующие в нее под влиянием хемотаксических факторов, вырабатываемых в очаге воспаления [10]. Этот универсальный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов обуславливает мощную противовоспалительную активность и определяет эффективность наружной стероидной терапии, которая неоспоримо доказана при лечении как острых, так и хронических аллергических заболеваний кожи. Вместе с тем существует ряд факторов, которые определяют эффективность и безопасность применения наружных кортикостероидов. Эти факторы нередко остаются вне поля зрения лечащего врача, что может приводить как к недостаточно активному лечению, так и возникновению побочных эффектов. Оценка эффективности и безопасности наружных кортикостероидов имеет наибольшее значение в педиатрической практике. У детей кожа имеет анатомические и физиологические особенности, которые предрасполагают к возникновению побочных эффектов наружной кортикостероидной терапии. Основными из них являются нежный и рыхлый эпидермис, большое количество поверхностно расположенных кровеносных сосудов, повышенная проницаемость сосудистого эндотелия. В связи с этими особенностями кожа детей, по сравнению с взрослыми, более чувствительна к воздействию кортикостероидов: препараты в большем количестве всасываются в кровоток, что увеличивает возможность повышения их концентрации в крови, повышается опасность развития местных побочных эффектов, связанных с угнетением кортикостероидами синтеза коллагена и эластина в коже, митоза клеток [10]. Необходимо помнить, что не все существующие препараты глюкокортикостероидов для наружной терапии, даже с успехом применяющиеся у взрослых пациентов, целесообразно использовать у детей. Это не означает, что существуют «плохие» и «хорошие» препараты, просто каждый из них имеет свою нишу в лечении различных воспалительных заболеваний кожи. На сегодняшний день созданы и прошли контролируемые клинические испытания в педиатрической практике наружные глюкокортикостероиды «повышенной безопасности», которые в первую очередь рекомендуются для лечения детей с АтД.

В российской педиатрической практике в качестве негласного стандарта присутствует положение о том, что длительность наружной глюкокортикостероидной терапии необходимо ограничивать несколькими днями до устранения очень выраженного обострения. Вместе с тем эта недоказанная

клиническими исследованиями позиция в настоящее время требует обсуждения и пересмотра в связи с наличием кортикостероидных препаратов повышенной безопасности. Клинические исследования и длительная практика применения подтвердили, что эти препараты (метилпреднизолон ацепоната, алклометазон, мометазон фураат, гидрокортизон абутират) при необходимости можно использовать в течение до 4 нед. ежедневно.

Более того, некоторые исследователи, основываясь на данных об иммунологической аномальности даже непораженных участков кожи больных АД, полагают, что использование наружных кортикостероидов и в качестве поддерживающей терапии может привести к хорошему результату. В отношении подобного подхода к лечению информации крайне мало. В частности, Van Der Meer и соавт. установили, что после полного исчезновения симптомов АД на фоне однократного суточного применения глюкокортикостероида наружного действия дальнейшее назначение препарата 2 раза в неделю позволяло продолжительнее поддерживать ремиссию, чем у больных, получавших плацебо [11]. Вместе с тем, поскольку данный подход к длительной терапии, в частности АД, не абсолютно оправдан с помощью контролируемых исследований, в настоящее время длительность наружной стероидной терапии регламентирована только максимально допустимой для данного препарата в соответствии с возрастом больного. А в связи с появлением ингибитора кальциневрина пимекролимуса необходимость в попытках поддерживающей терапии глюкокортикостероидами значительно уменьшилась.

■ Важным моментом в развитии возможностей обоснованной наружной терапии АД у детей стало появление в России в конце 1990-х гг. кортикостероидного препарата наружного применения, разрешенного у детей с 4-месячного возраста, метилпреднизолон ацепоната (Адвантан)

Во всех случаях, учитывая то, что в основе патогенеза АД лежит аллергическое воспаление кожи, очевидно, что противовоспалительное лечение должно проводиться до наступления полной ремиссии заболевания.

Любой очаг кожного воспаления, даже минимальной активности, сохраняющийся после отмены противовоспалительного лечения, является основой рецидива заболевания.

Вместе с тем понятие ремиссии для больных АД достаточно размыто, поскольку минимальные симптомы заболевания могут сохраняться даже после длительного курса противовоспалительного лечения.

Нередкой является ситуация, когда, несмотря на длительное применение наружных противовоспалительных препаратов, полная ремиссия не наступает. В таких случаях необходимо длительное поддерживающее лечение, препарат и схема которого подбираются индивидуально.

Если у больного отмечается тяжелое течение АД и приходится длительно использовать наружные кортикостероиды, следует учитывать возможность появления как местных, так и системных побочных эффектов такого лечения. Это побочное действие связано с тем, что данные препараты тормозят не только синтез провоспалительных цитокинов, но и нормальный митоз клеток, что замедляет их размножение, пролиферацию. Кроме того, под влиянием кортикостероидов замедляется синтез коллагена и эластиновых волокон.

На фармацевтическом рынке представлены различные формы выпуска Адвантана.

Адвантан эмульсия. Основа: эмульсия «масло в воде», 67,5% воды.

Основными свойствами являются: способность испарения воды и устранения мокнутия и отека; не пачкает одежду; без жирного блеска.

Показания к применению: заболевания кожи, поддающиеся терапии ГКС для наружного применения. Острые состояния: контактный дерматит на лице или с выраженным мокнутием на любом участке кожи, в т. ч. фотодерматит, солнечный ожог, дерматит на слизистых оболочках, реакция кожи на укусы насекомых. Хронические состояния: атопический дерматит преимущественно до 2–3 лет; дерматоз на слизистых оболочках.

Адвантан крем. Основа: эмульсия «масло в воде», 60% воды.

Основными свойствами являются: способствует испарению воды и устранению отека, поддерживает нормальную влажность кожи, смягчает кожу.

Показание к применению: заболевания кожи, поддающиеся терапии ГКС для наружного применения. Острые состояния – контактный дерматит на любом участке: острое/подострое течение без выраженного мокнутия; токсикодермия. Хронические состояния – экземы без выраженной инфильтрации: дисгидротическая (истинная), паратравматическая, себорейная; атопический дерматит у подростков.

Адвантан мазь. Основа: эмульсия «вода в масле», 30% воды.

Основными свойствами являются: тормозит испарение воды и препятствует развитию сухости; смягчает кожу.

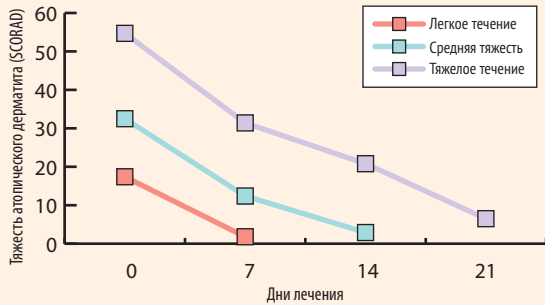
Показания к применению: заболевания кожи, поддающиеся терапии ГКС для наружного применения, – экзема с инфильтрацией: истинная, нумулярная, варикозная, пруригинозная; красный плоский лишай (подростки, взрослые); красная волчанка; псориаз; полиморфный фотодерматоз.

Адвантан жирная мазь. Основа: безводная, 0% воды.

Основными свойствами являются: окклюзионный эффект препятствует испарению воды и усилению сухости кожи; усиливает проникновение лекарственного вещества в кожу; смягчает кожу.

Показания к применению: заболевания кожи, поддающиеся терапии ГКС для наружного применения, – истинная (тилотическая) экзема кистей; атопический дерматит у взрослых по типу ограниченного нейродермита и экземы кистей; ограниченный нейродермит; ладонно-подошвенный псориаз.

Рисунок 1. Динамика уменьшения коэффициента SCORAD у детей, страдающих atopическим дерматитом, в процессе лечения Адвантаном



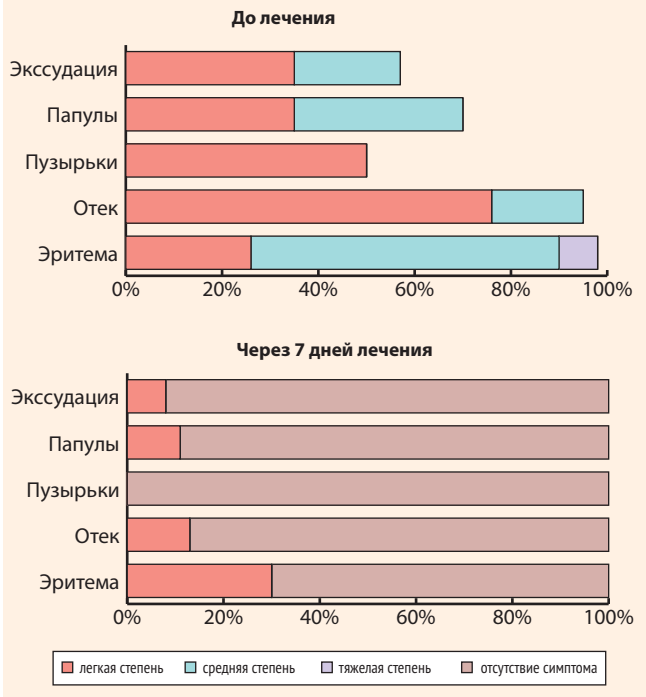
При клиническом применении Адвантана у 115 детей, страдающих АтД, не было выявлено неблагоприятных явлений. Адвантан быстро снимал обострение АтД различной степени тяжести [12]. Полученные данные представлены на *рисунке 1*.

■ В целом адекватное применение ТГКС существенно повышает эффективность комплексной терапии АтД и качество жизни таких больных. Кроме того, своевременное назначение ТГКС с выраженным противовоспалительным действием позволяет заметно сократить объем медикаментозной терапии

Результаты лечения АтД эмульсией Адвантана у 27 детей в возрасте от 2 мес. до 4 лет представлены на *рисунке 2* [13].

Адвантан в течение 7 дней практически полностью устранил симптомы АтД любой степени тяжести.

Рисунок 2. Динамика клинических симптомов atopического дерматита у детей при лечении эмульсией Адвантан



Таким образом, лечение АтД следует начинать с правильно подобранной базисной терапии, т. к. результаты современных исследований доказывают важную роль применения топических глюкокортикоидов (ТГКС) в острой и хронической фазах АтД. В целом адекватное применение ТГКС существенно повышает эффективность комплексной терапии АтД и качество жизни таких больных. Кроме того, своевременное назначение ТГКС с выраженным противовоспалительным действием позволяет заметно сократить объем медикаментозной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Студеникин В.М. Уход за детской кожей: нежнее, еще нежнее. *Фармацевтический вестник*, 2007, 40: 16-17.
2. Stroud CE. A pediatrician's view of the newborn baby and its epidermis. *Cur. Med. Res. Opin.*, 1982, 7: 29-32.
3. Kretchmer N, Quilligan EJ, Johnson JD. Prenatal and perinatal biology and medicine. *Gordon & Breach Science Publ*, 1997.
4. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии atopического дерматита у детей: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М.: Медицина, 1998: 113-119.
5. Балаболкин И.И., Мачарадзе Д.Ш. Наружная терапия atopического дерматита у детей (гидратация, увлажняющие препараты). *Педиатрия им. ГН. Сперанского*, 2005, 3: 78-84.
6. Novak N, Bieber J, Leung D. *Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 48: 352-358.
7. Gfesser M, Rakoski L, Ring J. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135: 560-565.
8. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: учебное пособие. М., 2006.
9. Мачарадзе Д.Ш. Atopический дерматит у детей. 2005.
10. Мачарадзе Д.Ш. Atopический дерматит у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 384.
11. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG et al. The management of moderate to severe atopical dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 140: 114-1121.
12. Короткий Н.Г. и соавт. Клиническая эффективность различных лекарственных форм метилпреднизолона ацепоната в лечении хронических воспалительных заболеваний кожи. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4, 3: 87-90.
13. Dr. Angel Vera Casano, Dr. Jordi Rex Cavalle: Monografia de Dermatologia. 2002, XV (6): 399-408.