АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В статье представлено обоснование применения топических кортикостероидов в терапии atopического дерматита (АтД) у детей грудного и раннего возраста. Результаты применения 0,1% метилпреднизолон ацепоната у детей с АтД подтверждают высокую эффективность, безопасность, минимальный риск побочных явлений в этой возрастной группе.

Ключевые слова: atopический дерматит, топические кортикостероиды, биологические эффекты, 0,1% метилпреднизолон ацепонат, Адвантан.

N.M. SHAROVA, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ATOPIC MARCHE. POSSIBILITIES OF THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF EARLY AGE

The article provides a justification of use of topical corticosteroids in therapy of atopic dermatitis (AtD) in infants and young children. The results of application of 0.1% of methylprednisolone aceponate in AtD children confirm high effectiveness, safety, minimal risk of adverse effects in this age group.

Keywords: atopic dermatitis, topical corticosteroids, biologic effects, 0.1% of methylprednisolone aceponate, Advantan

Аллергические заболевания у детей занимают одно из первых мест среди неинфекционной патологии. Высокая распространенность, тяжелое течение, снижение социальной адаптации и качества жизни обуславливают важность медицинской и медико-социальной проблемы, т. к. лечение требует финансовых затрат [1].

В согласительных документах последних лет и новом меморандуме ETFAD/EADV АтД определяется как самостоятельное неконтагиозное заболевание с выраженным зудом, рецидивирующим течением, часто при наличии наследственной предрасположенности, протекающее с возрастными клинико-морфологическими особенностями.

В меморандуме указывается, что при АтД обнаружены варианты генетического полиморфизма генов различных медиаторов воспаления, мутации гена филаггрина, которые приводят к нарушению барьерной функции кожи [2].

Манифестация АтД приблизительно у 50% детей наблюдается в младенческом возрасте (от 1 до 3 месяцев), а у 30% детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Педиатры должны внимательно относиться к первым симптомам, т.к. АтД выступает значимым фактором риска развития других аллергических заболеваний у детей в более старшем возрасте (в подростковом периоде), прежде всего – это развитие аллергического ринита, бронхиальной астмы, развитие «атопического марша» [3]. Кроме этого, стоит отметить, что дети с АтД больше других подвержены развитию тревожности, депрессии и суицидальных мыслей [4].

Первыми клиническими признаками АтД в грудном возрасте являются желтоватые себорейные чешуйки на волосистой части головы (себорейный дерматит), эритема и отечная эритема на лице, зачастую с выраженным мок-

нутием, высыпания на разгибательной поверхности конечностей воспалительного характера (младенческая форма АтД, иногда обозначаемая как детская экзема). У детей старшего возраста процесс проявления АтД носит более выраженный и распространенный характер с поражением сгибательных поверхностей конечностей, лица, шеи, выраженной сухостью кожи и зудом. Процесс приобретает хронический характер, о чем свидетельствуют следы расчесов и лихенификация (участки инфильтрированной кожи с усилением кожного рисунка). Причем специалисты отмечают: чем раньше манифестирует АтД и имеет тяжелое течение, тем больше вероятность развития хронизации заболевания.

Диагноз АтД устанавливается клинически с учетом наличия известных критериев Hanifin и Rajka – наличие зуда, типичная морфология (эритема, папулы, инфильтрация) и локализация, хроническое рецидивирующее течение, личный или семейный анамнез. Дополнительными критериями являются (не менее трех): начало заболевания в возрасте до 2 лет, вовлечение в процесс кожных складок (в анамнезе), генерализованная сухость кожи, наличие других atopических заболеваний и видимые воспалительные (экзематозные) поражения сгибательных поверхностей суставов и др. [2].

АтД протекает с выраженными признаками воспаления. Поэтому основной целью терапии является подавление этого процесса, а именно направленное уменьшение субъективных и объективных проявлений воспалительной реакции [5].

При выборе тактики лечения необходимо учитывать возраст пациента, стадию течения, степень тяжести АтД и площадь поражения. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с АтД (2015) при значении SCORAD до 20 баллов

течение АтД определяют как легкое, от 20 до 40 баллов как средней тяжести, выше 40 баллов – тяжелое.

В соответствии со степенью тяжести АтД, помимо базисной терапии (очищение, эмолиенты, элиминация значимых аллергенов, образовательные программы), используют противовоспалительные средства (наружные или системные), фототерапию, психотерапию, климатотерапию.

Топические кортикостероиды (ТКС) рекомендовано применять практически во всех возрастных группах больных АтД с различной степенью тяжести [6, 7].

ТКС обладают наиболее высокой противовоспалительной активностью. Современные топические препараты имеют несомненные преимущества:

- высокое сродство к рецепторам,
- выраженная местная противовоспалительная активность,
- минимальное системное действие и низкая биодоступность.

Противовоспалительный эффект ТКС достигается благодаря проникновению кортикостероидов через клеточную мембрану и связыванию с цитоплазматическими рецепторами. Транслокация комплекса «гормон-рецептор» в ядро клетки, соединение с участком ДНК реагирует транскрипцию определенного гена, что изменяет синтез важных регуляторных белков. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует активность фосфолипазы A_2 , циклооксигеназы, что приводит к подавлению образования всех продуктов каскада арахидоновой кислоты – простагландинов, лейкотриенов, тромбоцитарного фактора, играющих важную роль в развитии воспаления. ТКС оказывают тормозящее влияние на транскрипцию ряда генов, имеющих значение для развития воспалительного ответа:

- провоспалительных цитокинов IL1-6, 11-13, 16-18, TNF;
- хемокинов, привлекающих клетки в зону воспаления;
- индуцибельной циклооксигеназы, участвующей в образовании простагландинов;
- фосфолипазы A_2 , катализирующей синтез арахидоновой кислоты;
- молекул адгезии;
- рецепторов субстанции Р (NK1-рецепторов);
- деацетилирование гистонов хроматина, приводящего к уплотнению хроматина и ограничению доступа к ДНК факторов транскрипции;
- индукцию апоптоза лимфоцитов [8].

Все перечисленные биологические механизмы в комплексе с сосудосуживающим действием, снижением проницаемости сосудистой стенки приводят к уменьшению отека и экссудации и в итоге к прекращению воспалительной реакции, уменьшают зуд и другие симптомы воспаления. В дальнейшем ТКС угнетают поздние проявления воспалительной реакции, снижая синтез коллагена, мукополисахаридов и миграцию клеток.

Современные ТКС в низких дозах не оказывают влияния на ДНК клеток благодаря преимущественно внегеномному механизму действия, при этом быстро и эффективно подавляют воспалительную реакцию и обладают высоким профилем местной и системной безопасности [8].

Одним из высокоэффективных и безопасных ТКС является 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан). Доказана его противовоспалительная активность, быстрое проникновение в кожу, быстрое начало действия благодаря высокой липофильности и сродству к рецепторам клеток. Метилпреднизолона ацепонат является пролекарством, которое активируется в очаге воспаления, в минимальном количестве попадает в кровь (0,27–2,5%) [7, 9].

Проведенные ранее исследования демонстрируют, что 0,1% метилпреднизолона ацепонат является одним из наиболее высоко терапевтически активных и безопасных в сравнениях с ТКС более ранних генераций.

0,1% метилпреднизолона ацепонат выпускают в четырех лекарственных формах – эмульсия, крем, мазь и жирная мазь. Это существенное преимущество при выборе ТКС для лечения АтД у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали результаты использования 0,1% метилпреднизолона ацепоната у детей с АтД грудного и раннего возраста в 2016 г. Под нашим наблюдением находилось 26 детей с АД. Среди них были дети в возрасте от 4 до 8 месяцев – 7, от 8 до 12 месяцев – 6, в возрасте от 2 до 3 лет – 7 и старше 3 лет – 6 пациентов.

Для оценки тяжести АтД, помимо SCORAD, мы использовали индекс EASI, который позволяет оценить выраженность симптомов в баллах (эритема, экскориации, инфильтрация) от 1 до 3. Также использовали балльную оценку, оценивая площадь поражения: 0 – кожа чистая; 1 – 10% площади поражения; 2 балла – 10–30%. У всех пациентов, включенных в группу наблюдения, была отмечена средняя степень тяжести АтД (табл.). 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) назначали наружно, по рекомендованной схеме – один раз в день, в течение 7–14 дней. Наблюдали пациентов еженедельно на протяжении 4 недель. Назначали препарат в форме эмульсии или крема.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения в группе в возрасте от 4 до 8 месяцев очаги поражения характеризовались островоспалительными проявлениями – отечная эритема на коже лица, мокнутие, корочки, эрозии, эритематозные пятна на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностях, у 3 больных АтД некоторые очаги были инфильтрированы.

Второй визит был назначен через неделю. У всех пациентов отмечен положительный результат. На коже лица отсутствовали явления экссудации, корочки, эрозии. У трех пациентов сохранялась небольшая эритема на месте островоспалительных явлений. Со слов родителей, состояние кожи улучшилось через 2 дня применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната, но согласно плану терапии родители продолжали использование ТКС. У 3 пациентов также значительно улучшилось состояние кожи конечностей, инфильтрация значительно уменьшилась, сохранялась легкая эритема. На фоне терапии общее состояние детей также улучшилось, увеличилась продолжительность сна.

Третий визит – через 2 недели после начала лечения. У всех пациентов отмечена положительная динамика и исчезновение симптомов воспаления.

Четвертый визит – через 4 недели. У 4 пациентов появилась эритема на коже лица, островоспалительных проявлений не было. Повторное назначение эмульсии на 7 дней на очаги воспаления привело к ремиссии. У больных этой возрастной группы кожа полностью очистилась.

Во второй возрастной группе режим применения эмульсии 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) был таким же, как и в первой группе, – 1 раз в сутки, 7–14 дней. У пациентов, кроме поражения кожи лица, очаги воспаления наблюдались на коже туловища и конечностей, инфильтрация более выражена, чем у детей раннего возраста, следы расчесов, эрозии и корочки.

Через неделю после начала у всех пациентов уменьшилась эритема и инфильтрация, эпителизовались эрозии.

Третий визит продемонстрировал полный регресс высыпаний. Лишь у 2 пациентов сохранялась незначительная эритема.

Четвертый визит показал, что у 4 пациентов вновь появилась эритема на коже туловища (s 1 балл), незначительная по интенсивности и малой площади. Рецидив был связан не с отсутствием эффекта от применения ТКС, а с другими внешними факторами (нарушение питания, введение новых продуктов и пр.). Повторное назначение крема 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) на 5–7 дней привело к быстрому исчезновению воспалительных проявлений.

В двух возрастных группах (от 2 до 3 лет и от 3 лет и старше) применяли крем 0,1% метилпреднизолона ацепоната 1 раз в день в течение 10–14 дней. До начала лечения у детей с АтД, наряду с эритемой, наблюдалась умеренно выраженная инфильтрация высыпаний, следы расчесов, геморрагические корочки, сухость кожных покровов. Площадь поражения – 2 балла.

Второй визит показал, что ежедневное наружное применение 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) также значительно улучшило состояние кожи в очагах воспаления. Родители отметили исчезновение зуда и уменьшение воспаления в очагах уже на 3–4-й день лечения.

Третий визит – у всех детей уменьшилась инфильтрация, сохранялась легкая эритема, зуда не было.

Четвертый визит – кожа у всех детей чистая, жалоб нет (рис.).

В процессе лечения не было отмечено побочных эффектов, родители отмечали, что применение препарата 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) в виде эмульсии или крема не вызывало трудностей в использовании, а быстрый регресс высыпаний и воспалительных явлений убедительно подтверждал правильность выбора лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных свидетельствует о высокой эффективности 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) при лечении АтД у детей грудного и раннего возраста. Применение препарата приводит к быстрому

регрессу высыпаний и прекращению зуда уже в первые дни применения ТКС. Эмульсия 0,1% метилпреднизолона ацепоната сопоставима по эффекту с кремом и очень удобна в применении у детей грудного возраста и при островоспалительных явлениях с мокнутием. Крем и эмульсия действуют поверхностно, минимально всасываясь в кровь, и быстро впитываются. Препарат можно применять на любых участках кожного покрова, в том числе на лице, действие препарата локально. 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) обладает высокой степенью безопасности, отсутствие формирования побочных эффектов подтверждено в наблюдении.

Таблица. Клинические симптомы у детей с atopическим дерматитом (исходные данные)

Возраст	5,6 ± 1,3 (мес)	9,1 ± 1,6 (мес)	2,2 ± 0,5 (лет)	3,8 ± 2,3 (лет)
SCORAD	<20	<25	<32	<29
EASI	4,7 ± 2,1	7,1 ± 2,1	5,1 ± 0,5	6,8 ± 2,4

Рисунок. Эффективность 0,1% метилпреднизолона ацепоната у детей с atopическим дерматитом в разных возрастных группах

ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л.В. Коррекция иммунных нарушений при atopическом дерматите. *Consilium medicum, Педиатрия*, 2011, 1: 16–20.
2. Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopie dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV*, 2016, 30: 729–747.
3. Детская аллергия. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН А.А. Баранова, чл.-корр. РАМН И.И. Балаболкина. М., 2006.
4. Schmitt J, Romanos M, Pfenning A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*, 2009, 161: 878–83.
5. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии дерматозов в педиатрической практике. *Практическая медицина*, 2014, 9(85): 94–102.
6. Ларькова И.А., Ксензова Л.Д. Тактика наружной противовоспалительной терапии atopического дерматита у детей и подростков. *Consilium medicum. Дерматология*, 2014, 4: 4–7.
7. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кеникфест Ю.В. и др. Различные лекарственные формы метилпреднизолона ацепоната в терапии больных аллергическими заболеваниями кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2013, 5: 138–150.
8. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Молекулярные механизмы действия топических глюкокортикостероидов: значение внегеномного эффекта. *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*, 2003, 2: 38–40.
9. Лукьянов А.М., Музыченко А.П., Эль-Голам М. Опыт сочетанного применения метилпреднизолона ацепоната и декспантенола в терапии atopического дерматита у детей. *Медицинские новости*, 2015, 2: 46–50.