

Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин, Р.В. Епишев

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Зудящие дерматозы с хроническим течением в детском возрасте: современные методы лечения и эффективного купирования субъективных жалоб

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НЦЗД

Адрес: Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза зудящих дерматозов с хроническим течением у детей. Приведена классификация различных форм зуда и патофизиологический механизм его развития, лежащего в основе хронических заболеваний кожи. Освещены результаты клинических исследований эффективности и безопасности метилпреднизолона ацепоната в лечении зудящих дерматозов в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, зуд, метилпреднизолон ацепонат.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Зудящие дерматозы с хроническим течением в детском возрасте: современные методы лечения и эффективного купирования субъективных жалоб. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (1): 59–62. doi: 10.15690/pf.v13i1.1517)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Зуд — это локализирующееся, вызывающее стресс неприятное ощущение, приводящее к сильному желанию почесаться, к которому невозможно адаптироваться [1].

ПАТОГЕНЕЗ

Зуд — наиболее частый симптом, описанный в дерматологии. Известны разные триггеры, провоцирующие зуд, такие как стресс, потливость, сухость кожи, физические упражнения, пища. Все это может активировать сенсорные нервные волокна, участвующие в формировании зуда [2]. Окончания этих волокон расположены

в месте соединения эпидермиса и дермы. Стимуляция рецепторов сопровождается высвобождением медиаторов воспаления (гистамин, кинины, интерлейкины, протеазы, нейропептиды, простагландины, цистеин, гастринвысвобождающий пептид и др.), в результате чего импульс подается в заднекорешковые ганглии, достигая спинного и головного мозга [3]. Более подробное изучение безмиелиновых нервных волокон показало, что афферентные С-волокна с особенно тонкими аксонами обладают очень низкой скоростью проводимости импульсов и обширными конечными разветвлениями. В проводящих путях спинного мозга, а также в центральной нервной системе возможно

N.N. Murashkin, E.T. Ambarchyan, A.I. Materikin, R.V. Epishev

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Chronic Itching Dermatitis in Children: Modern Methods of Treatment and Efficient Termination of Subjective Complaints

The article presents contemporary data on the peculiarities of etiology and pathogenesis of chronic itching dermatitis in children. We provide classification of various itching forms and pathophysiological mechanism of the development thereof underlying chronic skin disorders. We describe results of clinical studies of effectiveness and safety of methylprednisolone aceponate for treating itching dermatitis in children.

Key words: children, itching, methylprednisolone aceponate.

(For citation: Murashkin N. N., Ambarchyan E. T., Materikin A. I., Epishev R. V. Chronic Itching Dermatitis in Children: Modern Methods of Treatment and Efficient Termination of Subjective Complaints. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (1): 59–62. doi: 10.15690/pf.v13i1.1517)

наличие механизмов, которые могут как смягчать ощущения зуда, так и усиливать его (температура, боль). Так, например, расчесывание служит альтернативой болевой индукции зуда и обычным способом ослабить неприятное ощущение.

При отсутствии лечения зуд может хронизировать течение заболевания кожи. Экскориированные очаги на поверхности кожного покрова приводят к усугублению дермальных барьерных нарушений и создают предпосылки для инфекционных осложнений.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует множество опубликованных классификаций зуда, основанных на этиологии и клинической морфологии хронического зуда [1]. Международный форум изучения зуда (International Forum for Study of Itch, IFSI) предлагает классификацию, разделяющую пациентов с хроническим зудом на 3 группы на основании клинических и отличительных диагностических признаков [4]:

- первая группа (зуд на первично воспаленной коже) включает пациентов с первичными дерматологическими заболеваниями;
- вторая (зуд на первично невоспаленной коже) — пациентов с системными заболеваниями и некоторыми дерматозами (астеатотическая экзема у пожилых, полиморфный фотодерматоз);
- третья (зуд с хроническими вторичными очагами вследствие расчесов) — пациентов, страдающих простым хроническим лишаем, амилоидозным лишаем, узловатым пруриго, пациентов с соматической патологией (болезнями почек и печени), с зудом при беременности или приеме лекарств или связанным с неврологическими и психиатрическими нарушениями [3, 4].

Благодаря тщательному изучению патофизиологического механизма развития зуда, лежащего в основе хронических заболеваний кожи, отметим необходимость современного и индивидуализированного подхода к ведению хронического зуда у педиатрических пациентов. В качестве инструмента оценки интенсивности зуда предложен Эппендорфский опросник для сбора информации о субъективном ощущении зуда пациентами [4]. Также разработаны дневник для оценки зуда, индекс зуда, шкала тяжести зуда и 5D-шкала оценки зуда.

Наиболее частыми зудящими дерматозами в детском возрасте, наблюдаемыми в практике дерматолога, являются атопический дерматит, хроническая крапивница и псориаз. В 2009 г. E. Weisshaar и F. Dalgard привели данные о наличии зуда у 87% пациентов, страдающих псориазом, а при атопическом дерматите и хронической крапивнице этот показатель составил 100% [5].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

По разным данным, доля детей, страдающих атопическим дерматитом (АтД), составляет 8–20% [6]. Чаще всего дебют заболевания приходится на младенческий возраст: в 45% случаев возникает в первые 6 мес, в 60% — на первом году жизни, в 85–95% — в возрасте до 5 лет [7].

Клиническая картина АтД варьирует в зависимости от возраста. Так, в младенческом возрасте высыпания представлены папулами и везикулами, склонными к мокнущей, сопровождаются интенсивным зудом. За 2 года до наступления полового созревания кожный патологический процесс менее экссудативный, формируются участки лихенификации, более «излюбленной» локализацией становятся сгибы локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов, прогрессируют явления ксероза [8]. Важным медико-социальным аспектом зуда является его способность нарушать сон, концентрацию внимания в школе [9]. Зуд и ксероз — одни из ключевых критериев АтД.

Постоянный зуд также приводит к ряду вторичных проблем, влияющих на эмоциональное состояние ребенка и его родителей. Нарушение внимания и способности к обучению, а также проблемы в поведении могут негативно сказаться на самооценке и уверенности в себе [10]. На родителей накладываются дополнительные обязанности — им необходимо тратить огромное количество времени на уход за ребенком, что в свою очередь негативно влияет на социальное и эмоциональное благополучие семьи в целом. В ряде работ доказано, что родителям детей, страдающих АтД, психологическая поддержка требуется в большем объеме, чем семьям с ребенком, больным сахарным диабетом [11–13].

Масса негативных эмоций, связанных с некупируемым зудом, индуцирует его интенсивность и еще большую частоту.

В случае если обострение АтД продолжается свыше 6 нед, зуд приобретает хронический характер [1].

Длительное время в качестве противозудных средств использовали антигистаминные препараты. Такое лечение было показано при нарушении сна вследствие зуда в течение недлительного времени и рекомендовалось в качестве рутинного метода терапии зуда. Главным недостатком этой группы препаратов являются связанные с ними побочные эффекты — сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия и др. [14].

Доказательства, подтверждающих эффективность антигистаминных препаратов в купировании зуда у детей с АтД, в настоящее время недостаточно [15]. Этот факт объясняется существованием иных механизмов, формирующих зуд при АтД, таких как дегрануляция тучных клеток при внутрикожной инъекции субстанции Р, относящейся к нейропептидам; повышенная экспрессия ацетилхолина в коже пациентов, страдающих АтД. Также индукторами зуда служат триптаза, катепсин S, интерлейкин 8, лейкотриены и др. [4].

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Хроническая крапивница является единственным известным «гистаминовым» зудящим заболеванием. Хроническая крапивница — распространенный и крайне тяжело переносимый зудящий дерматоз, серьезно нарушающий множество граней повседневной жизни. Ей свойственно дневное или преимущественно дневное формирование рецидивирующих и сильно зудящих волдырей с сопутствующим ангиоотеком или без него в течение 6 нед [16–18].

Хотя причинные факторы возникновения хронической крапивницы довольно размыты и требуют более глубокого дальнейшего изучения триггеров и патофизиологии, существуют потенциальные факторы риска зудящего дерматоза — вирусная и бактериальная инфекция, пищевая аллергия и т.д. [3].

ПСОРИАЗ

При псориазе зуд, как правило, локализованный и беспокоит в местах псориатических бляшек, наблюдается чаще в вечернее время. Субъективно ощущается как щекощущий, жгучий или напоминающий «мурашки на коже». Зуд при псориазе как основная жалоба выходит на первый план при очень высоком индексе тяжести поражения (Psoriasis Area and Severity Index, PASI). У таких пациентов наблюдают генерализованный зуд, не ограниченный псориатическими бляшками, который характеризуется торпидностью к терапии. Изучение нервных волокон и распределение нейропептидов свидетельствует в пользу невротического происхождения зуда у данной группы пациентов. Антигистаминные препараты в качестве средств купирования зуда при псориазе неэффективны [19, 20]. В связи с этим дифференциальную диагностику зуда у детей необходимо проводить для исключения сомато-, нейро- и психогенных заболеваний, при которых характеристики зуда могут быть схожи с таковыми при хронических дерматозах. Зуд при АтД клинически схож с более редким зудом при гематологических заболеваниях и обсессивно-компульсивных расстройствах. При вульгарном псориазе, особенно при обширном поражении кожного покрова, ощущения схожи с зудом при шизофрении. Печеночный зуд и зуд при депрессии клинически подобен тому, что беспокоит пациентов, страдающих хронической крапивницей [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Одним из современных методов купирования зуда является использование топических глюкокортикоидов. Проблемы, связанные с внедрением наружных глюкокортикоидных препаратов в лечение зуда у детей и младенцев, были связаны с огромной площадью поражения кожи, что приводило к увеличению поглощения любого активного ингредиента. У детей, особенно в возрасте до 18 мес, применение наружной терапии гидрокортизоном приводило к значимому увеличению показателей содержания кортизола в сыворотке крови [21]. С появлением глюкокортикоидных препаратов IV поколения возникла возможность безопасно и эффективно купировать зуд, не наблюдая побочных эффектов. Один из таких препаратов — метилпреднизолон ацепонат (МПА), который в отличие от многих других сочетает в себе качества сильного противовоспалительного средства с относительной безопасностью, при этом разрешен к применению с четырехмесячного возраста.

Принципиальное отличие МПА при его разработке состояло во введении метильной группы C_6 для более высокой активности препарата при отсутствии фтора или хлора, наличие которых способно привести к силь-

ной диссоциации между ожидаемым терапевтическим эффектом и системными побочными действиями. Благодаря группам сложных эфиров C_{17} и C_{21} , МПА является высоколипофильным препаратом, легко проникает в роговой слой, где под действием ферментов происходит высвобождение активного метаболита — метилпреднизолон пропионата. Данное вещество обладает более высокой связывающей способностью с рецепторами глюкокортикоидов (в 6,1 раза выше), чем гидрокортизон. В связи с более высоким уровнем активности ферментов (эстераз) в поврежденной коже отмечается ускорение биоактивации МПА [22]. После функционального связывания и последующего отщепления от рецептора кортикостероидов метилпреднизолон пропионат быстро инактивируется глюкуроновой кислотой. Затем полученный неактивный метаболит выводится с мочой, что также способствует низкой концентрации МПА в сыворотке крови.

Купирование зуда топическими глюкокортикоидами обусловлено увеличением интенсивности связывания гистамина и серотонина в коже и уменьшением чувствительности нервных окончаний к нейропептидам и гистамину, а также регрессом воспалительного процесса в коже. Действие препарата приводит к разрыву порочного круга «зуд–расчесы–последующее раздражение и гнев–зуд», тем самым улучшая течение кожного патологического процесса. При изучении механизмов эффективного купирования зуда при применении МПА была также установлена его способность ингибировать один из мощных пруритогенных медиаторов — фермент фосфолипазу A_2 , что приводит к подавлению либерации арахидоновой кислоты и торможению липоксигеназного пути синтеза простагландинов [23].

Метилпреднизолон ацепонат — негалогенизированный глюкокортикоид IV поколения — был всесторонне оценен при применении у детей с легким, средним и тяжелым АтД как в острой, так и в стационарной стадии. Терапия МПА вызывала быстрый и эффективный регресс симптомов АтД у детей и новорожденных (в пределах 2–3 сут) с низкой частотой местных и системных побочных эффектов.

Оптимизация применения МПА обусловлена многообразием форм препарата: жирная мазь, мазь, крем и эмульсия. Выбор формы препарата зависит от поражения кожи и локализации высыпаний.

В ряде исследований доказана более высокая эффективность МПА, чем такролимуса в виде мази 0,03%, характеризующаяся улучшением сна за счет лучшего купирования зуда. МПА, в отличие от такролимуса, наносит 1 раз/сут [3, 24].

После купирования обострения АтД рекомендовано применять МПА 2 раза/нед совместно с ежедневным использованием эмолентов [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор топического средства должен обеспечивать быстрое и безопасное уменьшение зуда, что является одним из основных тактических приоритетов в комплексном лечении зудящих дерматозов у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Bayer.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen,

Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas.

Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weissshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:563–568.
2. Metz M, Stander S. Chronic pruritus — pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1249–1260.
3. Metz M, Wahn U, Gieler U, et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):527–539.
4. Адаскевич ВП. Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен. — М.: Изд-во Панфилова. 2014. — С. 27–97, 34–39. [Adaskevich VP. Itching. *Dermatologic and interdisciplinary phenomenon.* Moscow: Publishing House of Panfilov; 2014. pp. 27–29, 34–39. (In Russ).]
5. Weissshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:339–350.
6. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:35–39.
7. Weissshaar E, Diepgen TL, Luger TA, et al. Pruritus in pregnancy and childhood do we really consider all relevant differential diagnoses? *Eur J Dermatol.* 2005;15:320–331.
8. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:152–169.
9. Gupta D. Atopic Dermatitis A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1269–1285.
10. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* 1997;76:159–162.
11. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol.* 1998;138:107–113.
12. Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? *Br J Dermatol.* 2004;150:304–311.
13. Al Shobaili HA. The impact of childhood atopic dermatitis on the patients' family. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:618–623.
14. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132.
15. Carbone A, Siu A, Patel R. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1448–1458.
16. Herguner S, Kilic G, Karakoc S, et al. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;164:1342–1347.
17. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* 1997;136:197–201.
18. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy.* 2000;55:309–320.
19. Yosipovic G, Goon A, Wee J, et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:969–973.
20. Yosipovic G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet.* 2003;351:690–694.
21. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Br J Dermatol.* 1988;118:517–522.
22. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):85–92.
23. Garcia Ponte L, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 6):9–13.
24. Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):508–515.