

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ТОПИЧЕСКИХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ДЕРМЕ

PATHOGENETIC BASIS OF THE ACTION OF TOPICAL CORTICOSTEROIDS AND CALCINEURIN INHIBITORS, SIDE EFFECTS AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE DERMIS

Шарапатюк В.Д.

Студентка, 3 курс, лечебный факультет. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток
email: vsharapatiuk@gmail.com

Sharapatyuk V.D.

Student, 3rd year, medical faculty. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok
email: vsharapatiuk@gmail.com

Чагина Е.А.

Канд. мед. наук, доцент, преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток
email: echagina@mail.ru

Chagina E.A.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Lecturer, Department of Normal and Pathological Physiology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok
email: echagina@mail.ru

Аннотация

В статье описана значимость топических кортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина в современной медицине, раскрываются механизмы их действия на клеточном и организменном уровне, патогенетические аспекты, а также связанные с ним побочные эффекты. В данной работе дается аналитическая оценка публикационной активности по обеим группам препаратов с использованием русскоязычных и иностранных ресурсов в период с 2019 по 2024 г. Прослеживается постепенное увеличение числа публикаций с упоминанием топических ингибиторов кальциневрина и постепенное снижение количества статей с упоминанием топических глюкокортикоидов.

Ключевые слова: топические кортикостероиды; топические ингибиторы кальциневрина; глюкокортикостероиды; топические препараты; стероидчувствительные дерматозы; побочные эффекты; кожа; структурные изменения.

Abstract

The article presents the significance of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in modern medicine, reveals the mechanisms of their action at the cellular and system level, pathogenetic aspects and associated side effects. This paper provides an analytical assessment of publication activity on both groups of drugs using Russian-language and foreign resources in the period from 2019 to 2024. A gradual increase in the number of publications mentioning topical calcineurin inhibitors and a slow decrease in the number of articles mentioning topical glucocorticoids are traced.

Keywords: topical corticosteroids; topical calcineurin inhibitors; glucocorticosteroids; topical drugs; steroid-sensitive dermatoses; side effects; skin; structural changes.

Цели: 1) Провести анализ публикационной активности с упоминанием топических глюкокортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина с использованием русскоязычных и иностранных ресурсов в период с 2019 по 2024 г. 2) Сформулировать основные актуальные, общепринятые механизмы действия топических кортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина, а также патогенетических процессов, вследствие анализа соответствующей научной литературы, произвести оценку актуальности их использования на основе научных баз Elibrary и PubMed.

С целью оценки актуальности применения и изучения данных препаратов нами был произведен анализ публикационной активности с использованием русскоязычных и иностранных ресурсов в период с 2019 по 2024 г. на основе научных баз Elibrary (табл. 1) и PubMed (табл. 2).

Таблица 1

Анализ публикационной активности с использованием ключевых слов на базе научной библиотеки Elibrary за последние 5 лет

Ключевые слова	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Топические ГКС при дерматозах	8	11	5	7	5	3
Топические ингибиторы кальциневрина при дерматозах	3	9	3	5	4	6

Поиск публикаций с упоминанием топических ГКС проводился с учетом ключевых слов: топические, глюкокортикоиды, глюкокортикостероиды, кортикостероиды, стероиды, названия активных веществ (гидрокортизон, флуоцинолон, триамцинолон, бетаметазон, клобетазон, флутиказон, мометазон), дерматит, экзема, псориаз.

Таблица 2

Анализ публикационной активности с использованием ключевых слов на базе PubMed за последние 5 лет

Ключевые слова	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Топические ГКС при дерматозах	213	212	244	223	208	178
Топические ингибиторы кальциневрина при дерматозах	66	59	61	55	67	68

В анализе публикаций с упоминанием ТИК использовались ключевые слова: топические ингибиторы кальциневрина, ТИК, пимекролимус, такролимус, торговые названия (Протопик, Элидел), дерматит, экзема, псориаз.

Были отфильтрованы данные о патологиях других систем организма, а также статьи, не содержащие упоминания топических ГКС или ингибиторов кальциневрина. Учитывались только англоязычные публикации, содержащие информацию об исследованиях на людях в виде обзоров, статей, мета-анализов, клинических случаев и испытаний.

По результатам поиска прослеживается обратная взаимосвязь в отношении актуальности исследований данных групп препаратов. Несмотря на численное преобладание публикаций по теме топических ГКС, что может быть связано с большей широтой, продолжительностью и распространенностью их применения, к настоящему моменту, в сравнении с предыдущими годами, интерес к топическим ингибиторам кальциневрина возрастает, в то время как количество упоминаний топических глюкокортикоидных средств постепенно снижается. Это может свидетельствовать о потребности в поиске новых путей лечения и применения улучшенных аналогов существующей терапии с целью минимизации рисков побочных действий и оптимизации терапевтических эффектов.

Вопрос последствий применения топических кортикостероидов (ТК) находится во внимании специалистов на протяжении многих лет применения данных препаратов с целью лечения воспалительных дерматозов. В настоящий момент местные глюкокортикостероиды (ГКС) все также получают широкое применение во врачебной практике лечения дерматозов. Тем примечательнее, что с каждым годом количество случаев неконтролируемого или необоснованного использования данной группы препаратов как врачами, так и пациентами, растет, и в то же время растет число людей, столкнувшихся с нежелательными последствиями их применения [1]. В то же время, значительно распространена проблема боязни использования пациентами ГКС (около 70%), что влечет за собой несоблюдения режима терапии в 24% случаев [2, 3]. Помимо хорошо известных показаний, таких как экзема, псориаз, атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай, хронический простой лишай, дискоидная красная волчанка и т.д., они используются дерматологами и врачами общей практики при таких состояниях, как мелазма, крапивница и даже недиагностированная кожная сыпь. Это связано с быстрым улучшением признаков и симптомов многих кожных заболеваний при применении ТК в первую очередь. Парадоксально, но те же самые механизмы, которые опосредуют их противовоспалительные свойства и лежат в основе их действенности, также ответственны за их неблагоприятные эффекты. Помимо кожных и системных побочных эффектов, необходимо также учитывать феномен стероидной зависимости, тахифилаксии и контактного дерматита, вызванного топическими кортикостероидами. Крайне важным является понимание основ действия данных препаратов специалистами, применяющими их в своей практике.

Перспективным как в роли аналога ГКС, так и в роли средства для комбинированной терапии, является топический ингибитор кальциневрина (ТИК), впервые выделенный в Японии в 1984 г. из почвенных бактерий *Streptomyces tsukubaensis* и коммерчески доступный уже более 20 лет, являлся первым топическим препаратом, одобренными для лечения хронического атопического дерматита в педиатрической терапии [4, 11]. Это нестероидный противовоспалительный препарат для наружной терапии дерматозов, относящийся к группе природных макролидов, оказывающий избирательное иммуносупрессивное действие. Выбор в пользу ТИК актуален в случаях нечувствительности к ГКС, длительного непрерывного применения ТГКС, стероид-индуцированной атрофии, применении на чувствительных зонах (лицо, аногенитальные, кожные складки). Наиболее распространенными побочными эффектами являются местные реакции, такие как жжение и зуд. Эти симптомы встречаются чаще, чем при использовании ТКС, но имеют тенденцию уменьшаться после нескольких применений или когда им предшествует короткий период местного применения стероидов [5].

Кожные механизмы действия топических кортикостероидов

Механизм действия ГК сопряжен со способностью связываться с клеточными рецепторами – типом I (минералокортикоидный рецептор – МР) и типом II (глюкокортикоидный рецептор – ГР), оба внутриклеточные ядерные рецепторы, транскрипционные факторы, способные регулировать экспрессию генов. ГР является типом лиганд-зависимого ядерного рецептора. Было обнаружено, что некоторые (негеномные) действия ГК опосредованы с помощью мембраносвязанного рецептора (в отсутствие лиганда) [6]. Глюкокортикоидный рецептор кодируется геном GR, а посттранскрипционный процессинг заканчивается образованием мРНК GR α или мРНК GR β . Глюкокортикоидный рецептор α изоформы ответственен за известные действия кортизола, в то время как глюкокортикоидный рецептор β изоформы, играет регуляторную роль. Увеличение соотношения изоформ β/α в клетке приводит к резистентности к глюкокортикоидам [7].

ГР имеются в различных системах и органах организма. В коже они обнаруживаются в более высоких количествах в кератиноцитах и фибробластах, расположенных в эпидермисе и, соответственно, дерме. Кератиноциты из эпидермиса и волосных фолликулов обладают высокой восприимчивостью к регуляции ядерными рецепторами. Считается, трансактивация ГР (тип регуляции гена ГР) играет важную роль в атрофогенного эффекте, который ГК оказывает на кожу. МР имеются в протоках потовых желез, сальных железах, волосных фолликулах или эпидермисе [6].

Кортикостероиды патогенетически действуют двумя разными способами на клеточном уровне, это геномные и негеномные пути.

Геномный путь относится к глюкокортикоидному рецептору (ГР) и его активации кортизолом, последующей гомодимеризации рецепторов и связыванию с глюкокортикоид-чувствительными элементами (ГЧЭ). При отсутствии лиганда глюкокортикоидный рецептор накапливается в цитоплазме, образуя комплексы с белками, в том числе с крупными белками теплового шока HSP90 и HSP70. Но, когда лиганд связывается с рецептором, этот комплекс разрушается и ГР мигрирует в ядро. При димеризации и связывании ГР с последовательностью палиндромного промотора стимулируются элементы глюкокортикоидного ответа, следовательно, транскрипция генов с противовоспалительными функциями, таких как тирозинаминотрансфераза (ТАТ), фосфоенолпируваткарбоксикиназа (ПЕКСК), ИЛ-10, β -адренорецептор, антагонист ИЛ-1-рецепторов, липокортин, нейтральная эндопептидаза, ингибитор секреции лейкоцитов, белковая фосфатаза двойной специфичности 1 (DUSP-1). ГК отрицательно регулирует экспрессию провоспалительных генов путем трансрепрессии цитокинов, таких как ИЛ-1, 6, 8, 11, 12, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ферментов (циклооксигеназы, фосфолипазы A2), эндотелина-1, молекул адгезии и других факторов. Кортизол-глюкокортикоидный рецепторный комплекс взаимодействует с ядерным фактором- κ B (NF- κ B), приводя к его трансрепрессии. Авторы указывают, что этот механизм, требует более низкого уровня кортизола, чем механизм, включающий ГЧЭ [7, 8].

Негеномный путь реализуется через мембраносвязанные рецепторы и вторичные мессенджеры. Он отвечает за быстрые эффекты глюкокортикоидов, которые возникают в течение нескольких минут. Этот путь не требует синтеза белка *de novo* и действует путем модуляции уровня активации и чувствительности клеток-мишеней, таких как моноциты, Т-клетки и тромбоциты [7].

Кожные побочные эффекты топических кортикостероидов

Самый первый контакт пациента с топическими кортикостероидами происходит в основном через кожу. Хотя кортикостероиды помогают смягчить псориазные поражения, кожные побочные эффекты многочисленны и не редки. Анализ литературы показывает, что наиболее распространенными являются атрофия кожи, стрии и медленное заживление ран. Описываются случаи гипертрихоза, стероидных прыщей, периорального дерматита, эритемы, телеангиоэктазий, а также гиперпигментации [6, 10].

Механизм глюкокортикоидной атрофии кожи заключается в истончении эпидермиса и дермы (и даже гиподермы), что приводит к повышению водопроницаемости и, следовательно, к увеличению трансэпидермальной потери воды. Истончение обусловлено снижением скорости пролиферации кератиноцитов и дермальных фибробластов. Патогенетическая основа снижения пролиферации кроется в обмене коллагена. Активированный ГР опосредованно блокирует экспрессию гена, который кодирует коллагеновую цепь I типа. Коллаген I типа составляет примерно 80% от общей доли коллагена кожи. За счет блокирования действия трансформирующего фактора роста β (TGF- β), способствующего выработке коллагена, глюкокортикоиды снижают его обмен. Помимо этого, TGF- β играет центральную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе (EMT), важном механизме рубцевания, который также нарушается. Глюкокортикоиды снижают синтез эпидермальных липидов, а также уровень коллагеназ, входящих в состав матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ ТИМП-1 и ТИМП-2. Образование стрий при гиперкортицизме после длительного местного лечения глюкокортикоидами, связано с нарушениями выработки коллагена I и III типов, обеспечивающих прочность кожи на растяжение. Длительное местное лечение глюкокортикоидами, подавляет гены кератина K5–K14, вызывая истончение кожи. Кроме того, ингибция генов кератина K6–K16, способствует нарушению заживления ран [7, 6].

Особое внимание следует уделять применению топических кортикостероидов при наличии инфекции, так как топические кортикостероиды могут подавлять способность кожи бороться с бактериальными или грибковыми возбудителями [7].

Топические ингибиторы кальциневрина

Описанный в литературе механизм действия ТИК заключается в ингибировании активации Т-клеток. В этих клетках препарат связывается со специфическим цитозольным рецептором иммунефиллина макрофиллином-12. Образовавшийся комплекс ингибирует фермент кальциневрин-фосфатазу. ТИК подавляет транскрипцию генов интерлейкина 2 (ИЛ-2) и экспрессию рецепторов к ИЛ-2, ингибирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-13, ГМ-КСФ, фактор некроза опухоли альфа), активирует экспрессию гена трансформирующего фактора роста β -1, уменьшает экспрессию высокоаффинных рецепторов IgE на антиген-презентирующих клетках, снижает активность клеток Лангерганса, дендринных клеток, предупреждает дегрануляцию тучных клеток и базофилов [8, 9]. Снижает экспрессию молекулы межклеточной адгезии ICAM 1 и E-селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8. Авторами описывается влияние ингибиторов кальциневрина на антиген-презентирующие клетки Лангерганса, которые играют ключевую роль при atopическом дерматите, существенно отличается от действия топических кортикостероидов. В отличие от кортикостероидов, ингибиторы кальциневрина не влияют на экспрессию ко-стимулирующих молекул и не ингибируют ни миграцию, ни созревание клеток Лангерганса. За счет клеточно-селективного механизма действия ингибиторы кальциневрина, в отличие ГКС, не вызывают атрофию кожи. ТИК обладают уникальной молекулярной структурой и большой молекулярной массой, что придает им липофильные свойства и позволяет иметь высокое сродство к коже и малую адсорбцию в кровотоке, следовательно, имеет низкий системный эффект. Основным преимуществом наружных ингибиторов кальциневрина перед ГКС является низкая частота развития побочных эффектов и соответственно возможность их длительного применения. Установлено, что препарат не подвергается метаболизму, не накапливается в коже даже при длительном применении, не влияет на содержание церамидов в роговом слое эпидермиса и синтез коллагена [8, 9].

Риск канцерогенности ТИК, упоминаемый специалистами в научных публикациях, существует в том случае, когда системное воздействие является достаточным для системной иммуносупрессии (~в 30 раз превышающей максимальную экспозицию у людей при местном применении). Наиболее распространенными формами злокачественных новообразований,

наблюдаемыми у пациентов, получающих системный (пероральный или внутривенный) такролимус являются карциномы кожи и неходжкинские лимфомы, связанные с инфекцией вируса Эпштейна-Барр. Однако доказано, что в случаях с местным применением системное воздействие минимально [5].

Заключение

Установлено, что интерес к топическим ингибиторам кальциневрина возрастает, в то время как количество упоминаний топических глюкокортикоидных средств постепенно снижается, о чем свидетельствует высокая активность публикаций, в особенности на PubMed, в период 2019-2014 гг., это говорит об актуальности поиска патогенетически обоснованных препаратов в терапии данных нозологий.

Литература

1. Рати С.К., Д'Суза П. Рациональное и этическое использование топических кортикостероидов, основанное на безопасности и эффективности // Индийский журнал дерматологии. -2012; -Т. 57. -№ 4. -С. 251-259. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97655>
2. Чарман К.Р., Моррис А.Д., Уильямс Х.К. Топическая кортикостероидофобия у пациентов с атопической экземой // Британский журнал дерматологии. -2000. -Т. 142. - № 5. -С. 931–936. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03473.x>
3. Тан С.Ю., Чандрани Н.С., Чой, Е.СЕ. Стероидофобия: есть ли основания? Обзор безопасности местных стероидов, зависимости и отмены // Клинические исследования лекарственных средств. -2021. -Т. 41. -С. 835–842. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01072-z>
4. Зигфрид Э.К., Яворски Й.К., Хеберт А.А. Местные ингибиторы кальциневрина и риск лимфомы: обновленные данные с учетом последствий для повседневной практики // Американский журнал клинической дерматологии. -2013. -Т. 14. -С. 163–178. <https://doi.org/10.1007/s40257-013-0020-1>
5. Эйченфилд Л.Ф. и др. Рекомендации по лечению атопического дерматита // Журнал Американской академии дерматологии. -2014. -Т. 71. - № 1. -С. 116 – 132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>
6. Никулет Э., Бобейка К., Тату А. Л. Глюкокортикоид-индуцированная атрофия кожи: старое и новое // Клиническая, косметическая и исследовательская дерматология. 2020, -Т. 13. -С. 1041–1050. <https://doi.org/10.2147/CCID.S224211>
7. Ува Л., Мигель Д., Пиньейру К., Антунес Ж., Круз Д., Феррейра Ж., Филипе П. Механизмы действия топических кортикостероидов при псориазе // Международный журнал эндокринологии. -2012. <https://doi.org/10.1155/2012/561018>
8. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В. Лечение атопического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами [Электронный ресурс] // Эффективная фармакотерапия. -2014. -№ 19. -С. 4–10. -URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/d92/d92ca4806a3d74318f02bdaf482fcaef.pdf>
9. Брейер К., Верфель Т., Капп А. Безопасность и эффективность топических ингибиторов кальциневрина при лечении детского атопического дерматита // Американский журнал клинической дерматологии. -2005. -Т. 6. -№ 2. -С. 65–77. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506020-00001>
10. Мехта А.Б., Надкарни Н.Дж., Патил С.П., Годзе К.В., Гаутам М., Агарвал С. Топические кортикостероиды в дерматологии. Индийский журнал дерматологии, венерологии и лепрологии. -2016. -Т. 82. -С. 371-378. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.178903>
11. Стадникова А.С., Новик Г.А., Баграмова Г.Э., Воробьева А.С. Комплексная терапия хронических аллергодерматозов [Электронный ресурс] // Медицинский совет.2023. Т. 17. -№ 2. -С. 105-112. URL: (дата обращения: 03.02.2025). <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-terapiya-hronicheskikh-allergodermatozov>