

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Атопический дерматит: новые цели терапии

Contacts:

Macharadze Dali Shotaevna, PhD, professor of the Department of Allergology and Clinical Immunology of PFRU

Address: 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, **Tel.:** +7 (495) 434-66-66, **e-mail:** dalim_a@mail.ru

Article received: 12.08.2014, **Accepted for publication:** 26.08.2014

Лечение атопического дерматита (АтД) часто сводится к купированию симптомов заболевания и, в частности, сухости кожи и зуда. С этой целью больным рекомендуют постоянно использовать увлажняющие средства (эмоленты) и топические противовоспалительные препараты — кортикостероиды и/или ингибиторы кальциневрина. Вместе с тем имеются данные, убедительно подтверждающие наличие при АтД субклинического воспаления кожи, сопровождающегося нарушением ее барьерной функции, инфильтрацией лимфоцитами и чрезмерной продукцией цитокинов. Новая стратегия терапии — проактивная терапия — направлена на достижение контроля и поддержание ремиссии АтД, что позволит снизить риск развития рецидивов заболевания.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, рецидивы, лечение, топические кортикостероиды.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 70–73)

70

Атопическим дерматитом (АтД) страдает 10–20% детского населения. Это один из наиболее распространенных дерматитов, с которым обычно сталкиваются педиатры: в 50–95% случаев симптомы развиваются у детей в возрасте до 5 лет [1, 2]. Прогноз болезни в основном благоприятный: приблизительно у 75% детей с АтД отмечается спонтанная ремиссия заболевания до подросткового периода; оставшиеся 25% в зрелом возрасте в качестве проявлений АтД чаще всего имеют экзему рук либо испытывают повторные обострения кожных симптомов.

Этиология и патофизиологические особенности развития болезни до конца не выяснены, однако современные научные данные подтверждают участие генетических, экологических, иммунных и других факторов риска в развитии АтД. Известно, что АтД

чаще развивается у тех детей, чьи родители и близкие страдают атопическими заболеваниями, поскольку генетические факторы играют определенную роль в предрасположенности к нему. В последнее время наибольшее значение придается генам, кодирующим эпидермальные структурные белки и ключевые элементы иммунной системы. В частности, у 50% больных АтД обнаружена достоверная связь между заболеванием и мутацией гена филаггрина, кодирующего структурные белки рогового слоя эпидермиса, которые помогают упрочить связь между кератиноцитами кожи [3]. Это способствует сохранению целостности кожного барьера. С дефектом гена также связана повышенная трансэпидермальная потеря воды. Эти и другие факторы приводят к сухости кожи, увеличению пенетрации аллергенов, бактерий, грибов и вирусов в кожу,

D.Sh. Macharadze

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Atopic Dermatitis: New Targets of Therapy

Treatment of atopic dermatitis (AD) is most often based on the relief of symptoms. Two fundamental basis of AD — dry skin and itching — determine the main objectives of treatment of this chronic inflammatory diseases of the skin. With this purpose, the patients are recommended to use moisturizers (emollients) and topical anti-inflammatory drugs — corticosteroids, and/or calcineurin inhibitors. However, there are studies conclusively proving the existence of subclinical inflammation associated with impaired barrier function of the skin, production of cytokines and infiltration of lymphocytes. The new strategy of treatment — proactive therapy aimed at achieving control and maintenance of remission of atopic dermatitis. This will allow you to achieve faster control the symptoms of AD and to reduce the risk of recurrence of the disease.

Key words: children, atopic dermatitis, treatment, relapses, topical corticosteroids.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (4): 70–73)

в результате чего замыкается «порочный круг» — дисфункция барьерной функции кожи — хронический воспалительный процесс [1–7]. Что первично в этом сложном процессе, ученым пока не ясно. Однако предотвращение сухости кожи и обострений АТД в начале жизни с помощью правильного ухода за ней (применение лечебных очищающих и увлажняющих средств гигиены) может и должно выступать в качестве меры первичной профилактики дальнейшего прогрессирования АТД и его трансформации в другие аллергические болезни [2].

Не менее важный аспект, характеризующий АТД, — хроническое воспаление кожи с участием многочисленных медиаторов и эффекторных клеток, инфильтрирующих ее. Особое значение в этом процессе придают Т-хелперам, а также регуляторным Т-клеткам, продуцирующим повышенный уровень цитокинов (интерлейкина 4, 5, 13 и др.). В свою очередь это приводит к повышению концентрации IgE и торможению дифференцировки T_{H1} клеток, соответственно [1–3]. Дисбаланс адаптивной иммунной системы и многочисленные факторы окружающей среды в совокупности участвуют в поддержании хронического воспаления кожи.

Кроме того, причиной обострений АТД могут быть пищевые и воздействие ингаляционных аллергенов. Однако такая взаимосвязь больше прослеживается у детей с ранним началом АТД, у которых обнаруживают сенсibilизацию к одному или нескольким аллергенам [6]. В то же время положительные результаты аллергологического обследования (кожные пробы и/или определение титра специфических IgE в сыворотке крови) не обязательно указывают на клиническую значимость данных аллергенов (их участие следует доказать с помощью проведения пищевых провокационных тестов) [1, 2, 6]. Уже установленные по данным тест-системы ImmunoCap титры специфических IgE к некоторым продуктам питания (яйцо, коровье молоко, арахис) могут помочь избежать необходимости проведения провокационных тестов у некоторых пациентов. При среднем и тяжелом течении АТД у детей повышается риск развития бронхиальной астмы и поллиноза [1].

Необходимо отметить, что проявления АТД негативно сказываются на здоровье пациентов. Помимо прочего, страдает качество жизни родителей/ухаживающих лиц, поскольку такие кардинальные симптомы болезни, как сухость и почти постоянный зуд кожи, ухудшают сон ребенка и, как следствие, обуславливают снижение дневной активности его родителей.

В национальных и международных руководствах по диагностике, лечению и профилактике АТД эксперты подчеркивают, что АТД как хроническое заболевание кожи требует постоянного ухода за ней и применения противовоспалительных препаратов [6, 7]. Так, к примеру, АБВ-стратегия, предложенная компанией Байер, подразумевает следующий подход: активная терапия в стадии обострения АТД (топическим кортикостероидом); барьерная терапия — увлажнение и поддержание барьерной функции кожи (постоянно, ежедневно — эмолентом); восстановление барьерной функции кожи

(позволит поддерживать стадию ремиссии заболевания при помощи эмолента).

Однако предложенный экспертами подход не рассматривается некоторыми врачами как наиболее оптимальный: зачастую пациентов подвергают ненужным обследованиям (например, анализ кала на дисбактериоз), и они получают неправильное лечение (в частности, широкое применение находят адсорбенты, пробиотики и бактериофаги).

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Диагноз АТД в основном устанавливается клинически и основывается на таких симптомах и признаках, как гиперемия, отек, везикулы (мокнущие участки — в фазе обострения АТД), лихенификация, эксфолиации, папулы и узелковые высыпания. В типичных случаях АТД начинается у детей раннего возраста с семейной предрасположенностью к atopическим заболеваниям с зудящих высыпаний, которые локализуются главным образом на сгибах конечностей [4–7]. Чаще всего степень тяжести АТД классифицируют по скоринговым системам SCORAD [4] или EASI [5]. Описано более 26 локализаций поражений кожи при АТД. Практически в 100% случаев заболевание сопровождаются два кардинальных признака: сухость кожи (ксероз) и зуд. Другие признаки болезни — белый дермографизм, гиперлинеарность ладоней и ступней ног, ломкость волос. У некоторых пациентов отмечают двойную кожную складку под нижним веком (симптом Денье–Моргана), а также гиперпигментацию вокруг глаз.

У взрослых пациентов поражения часто локализуются на лице и в области шеи. Наблюдаются и другие доброкачественные кожные заболевания, например *pityriasis alba* (в виде сухих, бледных пятен на лице и верхней части рук) или *keratosis pilaris* (проявляется как мелкие грубые роговые папулы, особенно заметные на верхней части рук и бедер), а также хейлит. Иногда АТД осложняются такие заболевания, как кератоконус и катаракта.

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Достичь полного излечения АТД не удается, потому всем пациентам прежде всего следует объяснить, что это заболевание — хроническое. Соответственно, лечение АТД направлено на решение двух основных задач: свести к минимуму число обострений и уменьшить продолжительность и степень тяжести обострений в случае их возникновения [1, 7]. Первая из задач соотносится с профилактикой обострений АТД, вторая ставит своей целью лечение острой фазы АТД.

Профилактика

Практически всегда АТД средней и тяжелой формы принимает хроническое рецидивирующее течение, когда невозможно предсказать периоды обострений или заострить внимание на провоцирующих факторах. Тем не менее несколько причин известно, и их следует избегать. Так, большинство пациентов с АТД чувствительны к шерстяной одежде и горячей воде, что усугубляет зуд

Таблица. Классификация топических кортикостероидов

| Название препарата | Класс |
|----------------------------|-------------------------------|
| Гидрокортизон | I (низкой активности) |
| Гидрокортизона-17-бутират | II (умеренной активности) |
| Клобетазона-17-бутират | |
| Бетаметазона-17-валерат | III (сильной активности) |
| Метилпреднизолона ацепонат | |
| Флутиказона пропионат | |
| Бетаметазон | |
| Мометазона фураат | |
| Дезоксиметазон | |
| Флуоцинонид | |
| Флуоцинолона ацепонат | |
| Клобетазола пропионат | IV (очень сильной активности) |

кожи и дискомфорт. Некоторых инфекционных возбудителей (в частности, стафилококк) рассматривают как наиболее частую причину обострений АТД. Их провоцирует также потребление различных пищевых продуктов, если у пациента имеется доказанная пищевая аллергия.

Несмотря на то, что появляются сообщения о новых препаратах в лечении АТД, по-прежнему остается актуальным тот факт, что правильный уход за кожей в сочетании с противовоспалительными препаратами составляют основу достижения контроля течения заболевания [7].

Для достижения успеха врачи должны использовать систематический многоплановый подход, включающий в себя увлажнение кожи, топические противовоспалительные препараты, антибактериальные и противозудные средства. Все перечисленные меры нужно принимать при постоянном устранении усугубляющих факторов (в т. ч. раздражителей, мыла, аллергенов, стресса и т. п.). Зуд является ключевым симптомом АТД, который вместе с нарушением сна существенно влияет на качество жизни пациентов и их семей, поэтому контроль этого симптома — наиболее важная часть лечения. К усилению зуда приводят многие факторы (экзогенные — влажность, аллергены; эндогенные — стресс). Другой кардинальный симптом АТД — сухость кожи — также сильно влияет на зуд. Выраженная сухость кожи наблюдается у всех больных АТД, особенно в зимнее время, хотя летом потливость также может вызвать зуд. На «порочный цикл» зуд–расчесы кожи существенно влияют такие раздражители, как мыло и моющие средства на его основе, химические вещества, одежда, экстремальная температура, влажность и т. п.

Превентивные меры (профилактика) заключаются в уменьшении сухости кожи, в основном путем ежедневного использования увлажняющих/смягчающих средств (эмолентов) при максимально возможном исключении контакта со специфическими и неспецифическими раздражителями. Доказано, что уменьшение сухости кожи сопровождается значительным снижением

ем зуда и риска развития инфекций кожи. Для этого больным рекомендуют ежедневный душ/ванны, после которых сразу следует наносить смягчающее средство, чтобы защитить влажный эпидермис и усилить барьерную функцию кожи. Ведущий американский эксперт D. Leung считает использование эмолентов ключевым моментом в лечении АТД. Современные эмоленты широко представлены на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Установлено, что они способствуют уменьшению потребности в топических кортикостероидах и снижению их абсорбции [7]. Кроме того, эмоленты влияют на восстановление структуры эпидермиса и его липидный состав, а также на привлечение молекул воды для увлажнения кожи. Эмоленты подбирают в зависимости от стадии заболевания (ремиссия, обострение).

Лечение обострений

Основу лечения стадии обострений средней и тяжелой формы АТД у детей и взрослых составляют топические кортикостероиды, которых классифицируют в зависимости от вазоконстрикторной способности на 4 класса (табл.).

Уже более 50 лет топические кортикостероиды назначают с целью купирования острого обострения АТД. Большинство пациентов нуждаются в назначении стероидов легкой и умеренной активности. Детям чаще всего их рекомендуют в форме крема, который предназначен для лечения участков тела с тонкой кожей (лицо, паховая, аногенитальная область). Негалогенизированный топический кортикостероид Адвантан (ЗАО «Байер») обладает сильным противовоспалительным эффектом. При нанесении на кожу 1 раз/сут оказывает минимальное местное и системное побочное действие. Применять его можно длительно (у детей — до 1 мес непрерывно), начиная с четырехмесячного возраста, однако достаточно применять короткий курсом (до 5–10 сут). Существуют убедительные доказательства об уменьшении степени выраженности объективных (эритема, отек, лихенификация кожи), так и субъективных симптомов (прежде всего, зуда кожи) заболевания при использовании топических кортикостероидов. В дополнение к установленной эффективности, однократное нанесение в сутки указанного препарата и доступность его четырех лекарственных форм (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь) делает метилпреднизолона ацепонат оптимальным средством для лечения острой фазы АТД [8].

Препарат в форме крема рекомендуют использовать при подостром и остром воспалении 1 раз/в сут, утром, поскольку именно такая лекарственная форма с небольшим содержанием жира и высоким содержанием воды подходит при поражениях кожи без выраженного мокнутия.

Мазь представляет собой лекарственную форму с уравновешенным соотношением жира и воды, поэтому ее назначают при подостром течении АТД. Жирная мазь представляет собой безводную лекарственную форму, в связи с чем рекомендована для лечения очагов поражения при очень сухой коже. Оклюзионный

эффект жирной мази обеспечивает выраженное лечебное воздействие даже при выраженной лихенификации и инфильтрации. Эмульсию наносят на кожу лица и большую поверхность очагов поражения тонким слоем, слегка втирая.

В последние годы топические кортикостероиды стали применять и для поддерживающей, т. н. проактивной, терапии АТД [1, 7, 8]. Основной целью такого подхода является профилактика рецидивов заболевания, т. е. достижения контроля его течения. После лечения острой фазы в течение 1–2 нед и улучшения кожных симптомов (особенно в случаях, когда зуд практически купируется) кортикостероидный крем назначают 2–3 раза/нед на здоровые участки кожи с тем, чтобы продолжить поддерживающую терапию. Peserico и соавт. подтвердили превентивный эффект метилпреднизолона ацепоната, который больные наносили на здоровую кожу 2 раза/нед в форме 0,1% крема уже после купирования обострения АТД [8]. Кроме того, лечение 0,1% кремом метилпреднизолона ацепоната обходится намного дешевле, быстрее купирует зуд и благотворно влияет на качество сна детей и подростков.

В другом исследовании с целью предотвращения обострений АТД у больных было предложено нанесение флутиказона пропионата на неповрежденную кожу 2 раза/нед [9]. Такая стратегия более тщательно исследована на примере топического ингибитора кальциневрина такролимуса [7, 10].

Пациентов и врачей волнует вопрос о местных и системных побочных эффектах кортикостероидов. Хотя эти препараты действительно могут вызвать истончение кожи и телеангиэктазии, при правильном использовании риск побочных эффектов минимален, что необходимо объяснить пациенту и ухаживающим за ним лицам. Также важно, чтобы каждый пациент постоянно применял увлажняющие средства, которые широко представлены на российском фармацевтическом рынке. В частности, в ремиссии АТД выраженное увлажняющее действие на кожу оказывает крем Бепантен крем (ЗАО «Байер»). Он, как любой эмомент, является важным компонентом терапии. Кроме того, крем обладает заживляющим эффектом благодаря входящему в его состав декспантенолу.

В последнее время клиницисты получили совершенно новые представления об АТД, которые основаны на изучении генетических, экологических и иммунопатофизиологических особенностей, существенно влияющих на развитие этого хронического воспалительного заболевания кожи [1, 7]. Именно с этих позиций эксперты разработали инновационный подход к лечению АТД: в настоящее время в большей степени акцент делают на профилактику рецидивов заболевания, чем на лечение обострений АТД [7].

В последнее время клиницисты получили совершенно новые представления об АТД, которые основаны на изучении генетических, экологических и иммунопатофизиологических особенностей, существенно влияющих на развитие этого хронического воспалительного заболевания кожи [1, 7]. Именно с этих позиций эксперты разработали инновационный подход к лечению АТД: в настоящее время в большей степени акцент делают на профилактику рецидивов заболевания, чем на лечение обострений АТД [7].

CONFLICT OF INTERESTS

The author received partial research funding from “Bayer”, CJSC.

REFERENCES

1. Thomsen S. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014; 14: 354–360.
2. Eichenfield L., Totri C. Optimizing outcomes for paediatric atopic dermatitis. *Brit. J. Dermatol.* 2014; 170 (Suppl. 1): 31–37.
3. Irvine A., McLean W., Leung D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 14: 1315–1327.
4. Stalder J., Taieb A., Atherton D. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186: 23–31.
5. Hanifin J., Thurston M., Omoto M., Cherill R., Tofte S., Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 2001; 10: 11–18.
6. Ring J., Alomar A., Bieber T. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) — part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2012; 26: 1045–1060.
7. Lio P., Lee M., LeBovidge J., Timmons K., Schneider L. Clinical Management of Atopic Dermatitis: Practical Highlights and Updates from the Atopic Dermatitis Practice Parameter 2012. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (4): 361–369.
8. Peserico A., Stadtler G., Sebastian M. et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Brit. J. Dermatol.* 2008; 158: 801–807.
9. Korting H., Schollmann C. Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2012; 26: 133–140.
10. El-Batawy M., Bosseila M., Mashaly M., Hafez V. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 54: 76–87.