

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ЧАСТЫЕ ВОПРОСЫ, ОСНОВНЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ

Е. Ю. Блинкова, И. В. Петрова, О. В. Новикова, О. В. Большакова

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ

Аллергическая патология – одна из актуальных проблем современной медицины. По данным эпидемиологических исследований, распространённость атопии с каждым годом растёт на 5–6 %. Особенно тревожным является значительное увеличение аллергических заболеваний (АЗ) у детей и изменение их патоморфоза. Заболеваемость атопическим дерматитом (АтД) за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространённость АтД среди детского населения составляет до 20 %, среди взрослого населения – 1–3 % [1–3]. Хорошо известно, что поражение кожных покровов является начальным этапом в развитии многочисленных аллергических заболеваний, формирующих «атопический марш», а также предшествующим этапом (а не следствием, как считалось раньше) развития пищевой аллергии. Учитывая тот факт, что практически каждый третий ребенок 1 года жизни имеет проявления АтД, данный аллергодерматоз становится плохой «нормой» современной жизни [4].

Можно представить три варианта развития атопического марша:

1) у пациентов с АД может возникнуть типичная последовательность развития АР и БА в определенном возрасте;

2) АД, персистирующий в течение многих лет, до взрослого состояния;

3) АД, имеющий тенденцию к улучшению в течении заболевания или полное разрешение заболевания с возрастом.

Описанные события являются картиной полной реализации атопической программы, при этом не у всех детей программа реализуется полностью, она может быть прервана на любом этапе, в этом заключается смысл лечения и профилактики атопии.

Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Атопический дерматит у детей» 2019 г. предлагает рассматривать атопический дерматит, как хрони-

ческое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как следствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсбилизацию к окружающим аллергенам [3].

Патогенез АтД

На сегодняшний день в этиопатогенезе АтД наиболее значимыми являются сочетанное воздействие генетических факторов – с одной стороны, преопределяющих первичную иммунную дисфункцию, а с другой – отвечающих за строение эпидермального барьера. Ведущими иммунологическими нарушениями при АтД являются: увеличение числа активированных Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, повышенная продукция IgE клетками и дефекты клеточно-опосредованного иммунитета.

Наиболее важное следствие иммунных реакций в коже при АтД – это высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления базофилами и тучными клетками, которые определяют развитие клинических симптомов заболевания, а также являются фактором, поддерживающим хроническое течение воспаления.

Традиционно считалось, что основным патогенным механизмом в развитии АтД является иммунная дисфункция, приводящая к дисбалансу Th2-цитокинов и развитию воспаления, а как следствие – нарушению эпидермального барьера. Однако именно первичный дефект в роговом слое играет лидирующую роль в развитии АтД – приводит к замедленному высвобождению цитокинов, стимуляции выработки провоспалительных молекул и Th2-ответу.

При прогрессировании патологического процесса, наличии эксфолиаций происходит дальнейшее разрушение кожного барьера и наблюдается переключение иммунного ответа на Th1 [4].

У больных АТД выявлены многочисленные генетические нарушения, ответственные за структурные изменения в верхних слоях кожи: снижение синтеза филаггрина, дисбаланс активности протеаз и ингибиторов протеаз, уменьшение синтеза эпидермальных липидов (церамидов и др.). Филаггрин является белком, при распаде которого в роговом слое эпидермиса образуются аминокислоты, лактатные соединения, мочевины, ионы металлов (компоненты натурального увлажняющего фактора), формирующие слабощелочную среду (рН) на поверхности кожи и обладающие выраженными хумектантными свойствами, т. е. способностью удерживать воду в эпидермисе. Дефицит филаггрина также приводит к трансэпидермальной потере воды, нарушению эпидермального барьера, сухости кожи. Ксероз позволяет многочисленным аллергенам проникать в эпидермис и взаимодействовать с антигенпредставляющими клетками, что приводит к поливалентной сенсибилизации и в итоге – к развитию атопического заболевания, такого как АР или БА [4, 8].

В формировании ксероза кожи имеет значение повышение уровня активности сериновых протеаз, кодируемых *5α31*, и снижение активности ингибиторов протеаз, приводящие к дефектному кожному барьеру [4, 9].

Структурно-функциональные изменения эпидермального барьера у больных АТД также связаны со снижением синтеза основных классов липидов клетками зернистого слоя. В норме эпидермальный барьер препятствует трансэпидермальной потере воды, излишней гидратации кожи, а также проникновению через кожу различных веществ. Эпидермальный барьер обеспечивается плотным прилеганием клеток рогового слоя друг к другу, липидами кожного сала и межклеточным липидным матриксом. Липидный матрикс состоит в основном из церамидов, холестерина и жирных кислот, которые образуют сложную билипидную систему ламеллярных слоев. Липидные слои и корнеоциты «прошиты» длинными цепями О-ацилцерамидов. Клетки рогового слоя связаны между собой десмосомами и погружены в межклеточный липидный матрикс, подобно кирпичной кладке в цементном растворе. Для правильного протекания данного процесса синтеза очень важна хо-

рошая гидратация поверхностных слоев кожи и слабощелочная среда (рН). Эти необходимые условия для синтеза эпидермальных липидов существенно нарушаются у больных АТД на фоне дефицита филаггрина, что приводит к еще большему повреждению кожного барьера. При этом у пациентов с ксерозом кожи на фоне АТД выявлено, что даже вне обострения дерматита отмечаются увеличение трансэпидермальной потери воды, повышение значений рН, ускорение цикла обновления клеток эпидермиса – умеренно выраженная пролиферация, имеются признаки субклинического воспаления [4, 5].

Таким образом, непораженная с виду кожа при АТД не является здоровой. Для предотвращения обострений необходима долгосрочная стратегия, направленная на коррекцию барьерной функции и субклиническое воспаление в непораженной коже.

Стратегия и тактика терапии АТД

Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Атопический дерматит у детей» 2019 г. подчеркивает, что при АТД поражается именно кожа, аллергическое воспаление возникает в коже, органом-мишенью являются кожные покровы.

Существует три направления терапии заболевания: лечебно-косметический уход за кожей, направленный на восстановление поврежденного эпидермального барьера, наружная противовоспалительная терапия, направленная на купирование воспаления и зуда, и устранение триггерных факторов. Важно отметить, что лечение АТД должно быть комплексным и патогенетическим, включающим элиминационные мероприятия, диету, гипоаллергенный режим, местную и системную фармакотерапию, коррекцию сопутствующей патологии, обучение больного, реабилитацию [1, 3, 6, 7]. Объем терапии определяется выраженностью клинических проявлений. Лечение должно быть направлено на достижение следующих целей: уменьшение клинических проявлений заболевания, снижение частоты обострений, повышение качества жизни больных, предотвращение инфекционных осложнений. Остановимся на медикаментозной местной и системной терапии.

Наружная терапия является основной, обязательной и важной частью комплексного лечения

АтД. Она должна проводиться дифференцированно с учетом патологических изменений кожи, и направлена на купирование воспаления и зуда, восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей.

Противовоспалительная терапия

Местные глюкокортикостероиды (МГК) рекомендуются как средства первой линии для ле-

чения обострений АтД, а также как препараты стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания [1–3]. В зависимости от способности МГК связываться с цитозольными рецепторами, блокировать активность фосфолипазы А2 и уменьшать образование медиаторов воспаления, с учетом концентрации действующего вещества МГК по силе действия принято делить на классы активности (см. табл.).

Классификация МГК по степени активности (Miller & Munro, 1980, с дополнениями)

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
IV (очень сильные)	Клобетазол (код АТХ D07AD01) 0,05 % крем, мазь
III (сильные)	Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, код АТХ D07AC01) 0,1 % крем и мазь; 0,05 % крем и мазь Гидрокортизон (гидрокортизона бутират, код АТХ D07BB04, D07AB02) 0,1 % мазь, крем, эмульсия, раствор Метилпреднизолона ацепонат (код АТХ D07AC14) 0,1 % жирная мазь, мазь, крем, эмульсия Мометазон (мометазона фураат, код АТХ D07AC13) 0,1 % мазь, крем, раствор Триамцинолона ацетонид (код АТХ D07AB09) 0,1 % мазь, Флуоцинолона ацетонид (код АТХ D07AC04) 0,025 % мазь, крем, гель, линимент Флутиказон (флутиказона пропионат, код АТХ D07AC17) 0,005 % мазь и 0,05 % крем
II (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат, код АТХ D07AB10) 0,05 % мазь, крем
I (слабые)	Гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат, код АТХ D07AA02) 0,5 %, 1 % мазь Преднизолон (код АТХ D07AA03) 0,5 % мазь

Необходимо руководствоваться общими рекомендациями по использованию МГК у детей: при тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с МГК III класса, для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) или МГК I класса, для рутинного применения при локализации поражений на туловище и конечностях у детей рекомендуются МГК I или II классов, не следует применять МГК IV класса у детей до 14 лет.

Зуд является ключевым симптомом, используемым для оценки ответа на проводимую терапию; не следует начинать уменьшать дозу ТКС до полного исчезновения зуда. Алгоритм перехода от ежедневного применения препаратов к поддерживающей фазе лечения не стандартизирован. Некоторые эксперты предпочитают постепенно уменьшать дозу МГК во избежание появления синдрома отмены. Эта стратегия предполагает переход на более слабый

МГК или продолжение применения более сильного МГК с уменьшением частоты нанесения. Для рутинной терапии обострения заболевания, как правило, достаточно однократной аппликации сильного МГК в течение 3–6 дней. При легком течении заболевания небольшое количество МГК, наносимое 2–3 р./нед. (месячное количество для новорожденных – 15 г, для детей школьного возраста – 30 г, для подростков и взрослых – 60–90 г), ассоциированное с применением эмолентов по собственному усмотрению, позволяет поддерживать значения индекса SCORAD в пределах 15–20 [1–3].

Существует два альтернативных подхода к применению МГК. Первый предполагает начинать лечение сверхсильными препаратами, а затем для достижения эффекта переходить на менее активные (схема «степ-даун»). Классическая схема «степ-даун» – с использованием двух препаратов. Сначала в течение трех – семи дней (до двух недель) на пораженные участки кожи наносится очень сильный МГК, потом – менее активный препарат. Не стоит бояться слов

«сильный стероид» или «ультрапатентный стероид». Задача терапии – как можно быстрее прекратить страдания пациента, снизить остроту воспалительной реакции. Для этого нужен исключительно сильный препарат. Второй заключается в использовании МГК наименьшей силы – такой, при которой наблюдается ответ на лечение [6].

Когда речь идет о применении сверхсильных стероидов, на первое место выходит вопрос о безопасности препарата. Наиболее часто при применении МГКС развиваются признаки физиологической адреносупрессии, которые могут наблюдаться уже на первой-второй неделе лечения. Однако у одних пациентов уровень кортизола в крови спонтанно возвращается к норме, несмотря на продолжение терапии, у других нормализация лабораторных показателей происходит после завершения курса лечения. В клинической практике никаких признаков адреносупрессии не наблюдается. Физиологическая адреносупрессия не проявляется клинически. В течение месяца можно применять даже самый сильный МГК. Однако, если эффект от терапии получен за неделю, нет необходимости продолжать использовать сверхсильные препараты.

В качестве базовой рекомендации по длительности использования МГК может служить следующее положение: длительность применения МГК следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс терапии МГК у детей не должен превышать 2 недели. Если упорное хроническое течение АтД требует более длительного лечения, следует прибегать к интермиттирующим курсам (например, двухнедельный перерыв после 2 недель терапии) или отдавать предпочтение топическим ингибиторам кальциневрина [1, 3].

Назначать ТИК следует при резистентности АтД к ГКС-терапии, при поражениях, которые локализуются на чувствительных участках (веки, окологенитальные области), признаках атрофии кожи на фоне лечения МГК, необходимости продолжительной терапии.

Используются следующие технологии [3]:

- ТИК можно применять либо последовательно, либо параллельно МГК.

- Такролимус является препаратом, разрешенным для длительной поддерживающей терапии АтД (средней степени тяжести и тяжелых форм) по схеме 2 раза в неделю в течение 12 месяцев и более у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и prolongation периода ремиссии. Данная терапия рекомендована только тем пациентам, у которых ранее наблюдался ответ на лечение такролимусом по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 недель (т. е. лечение привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса).

- Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить динамику клинических проявлений и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования такролимуса.

- У пациентов подросткового возраста с АтД среднетяжелого и тяжелого течения рекомендована тактика проактивной терапии – с использованием МГК (преимущественно средней силы) и ТИК. Используется однократное нанесение в течение двух последовательных дней недели в течение 4 месяцев.

ТИК характеризуются высокой противовоспалительной и противоэрозивной активностью и небольшим спектром побочных действий, свойственных МГК (атрофия кожи). Выбор класса ТИК следует проводить индивидуально, учитывая чувствительность пораженной кожи, вероятность развития побочных эффектов, а также экономические аспекты терапии. Для местной терапии АтД разрешены два ТИК, не содержащие МГК: мазь такролимуса и крем пимекролимуса. Противовоспалительное действие этих препаратов обусловлено ингибированием продукции провоспалительных цитокинов Т-клетками, а противоэрозивное действие опосредовано ингибированием дегрануляции тучных клеток. Противовоспалительное действие 0,1%-м мази такролимуса сопоставимо с таковым МГК средней степени активности, тогда как у 1,0%-го крема пимекролимуса оно намного ниже. Пимекролимус рекомендован в наружной терапии легкого и среднетяжелого АтД у детей старше 3 месяцев. Такролимус применяется в виде 0,03%-й мази у детей старше

2 лет и в виде 0,1%-й мази (либо 0,03%-й мази) у пациентов старше 16 лет.

Можно выделить два вида противовоспалительной терапии. Реактивная терапия, когда традиционно топическая противовоспалительная терапия назначается только при наличии высыпаний; лечение противовоспалительными препаратами прекращается при исчезновении видимых кожных повреждений, и проактивная терапия, которая определяется как комбинация предопределенного длительного низкодозового противовоспалительного лечения, наносимого на ранее поврежденные участки кожи, в сочетании с аппликацией эмолентов на всю поверхность тела и регулярными контрольными клиническими осмотрами.

Данная тактика наружного лечения предусматривает интенсивную топическую противовоспалительную терапию в период обострения дерматоза, продолжающуюся до полного регресса высыпаний, с последующим долгосрочным наружным лечением противовоспалительными средствами в низких дозах (как правило, 2 раза в неделю). При этом аппликации активного противовоспалительного лекарственного средства назначаются на ранее пораженные участки кожи и одновременно перманентно используются эмоленты на непораженную кожу [7, 6].

Стратегия восстановления кожного барьера включает увлажнение, защиту и питание

Увлажняющие и смягчающие средства (средства лечебной дерматологической косметики) рекомендуются основным компонентом комплексной терапии АтД, так как восстанавливают целостность водно-липидного и рогового слоев эпидермиса, улучшают барьерную функцию кожи (корнеотерапия), обладают также МГК-сберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания [1–3, 7, 6].

Современные увлажняющие средства имеют в своем составе следующие компоненты:

1. Вещества, создающие на поверхности кожи окклюзионный эффект. Водонепроницаемая пленка препятствует трансэпидермальной потере воды. Наиболее часто в наружных средствах используется вазелин, жидкий парафин и т. д.

2. Компоненты натурального увлажняющего фактора (NMF), или гидратанты, удерживающие воду в коже. К таким веществам относятся: мочевины, спирты, глицерин, гидроксидные кислоты и др.

3. Вещества, аналогичные липидам кожи, которые встраиваются в поверхностные слои кожи (эпидермальный липидный барьер) и оказывают заместительное действие при недостаточном синтезе собственных липидов или при смывании (обезжиривании) кожи, например, после использования щелочных моющих средств. К данным структурным компонентам относятся: церамиды, холестерол, жирные кислоты и т. д.

Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее двух раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, как на фоне применения МГК и ТИК, так и в период ремиссии АтД, когда отсутствуют симптомы заболевания. Эти средства питают и увлажняют кожу, уменьшают сухость и снижают зуд. Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. Максимальная продолжительность их действия составляет 6 ч, поэтому аппликации питательных и увлажняющих средств должны быть частыми.

Важно отметить, что прежняя устаревшая установка, запрещающая купание детей при АтД, и особенно при обострении заболевания, является неправильной. Наоборот, ежедневное купание (использование ванн лучше, чем душ!) активно гидратирует, очищает, обеспечивает лучший доступ лекарственных средств и улучшает функции эпидермиса, причем рассматривается международными и отечественными согласительными документами как элемент терапии и профилактики. Однако на сегодняшний день не существует стандартизированных рекомендаций по частоте использования ванн и длительности. С целью улучшения гидратации кожи эффективнее наносить эмоленты сразу после водных процедур – это помогает восстановить ее функции. Для очищения кожи целесообразно использовать ежедневные непродолжительные прохладные ванны (не >10 мин) с мягкой моющей основой с рН 5,5, не содержащей щелочи. При очищении кожи не следует ее растирать. После купания

рекомендуется только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха [2, 3, 7, 6].

Системная противовоспалительная противоаллергическая терапия

Антигистаминные препараты

Терапевтическая ценность антигистаминных препаратов (АГП) I поколения заключается главным образом в их седативных свойствах за счет нормализации ночного сна и уменьшения интенсивности зуда, поэтому они не рекомендуются для постоянно и длительного использования, могут применяться лишь при обострении АТД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда. При этом нужно помнить, что (АГП) I поколения лишь на 30 % блокируют H1-рецепторы, обладают выраженным нежелательным седативным эффектом, так как из-за высокой липофильности легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду H1- и M-рецепторов центральной нервной системы. Назначение этих препаратов может усиливать вялость и сонливость, ухудшает концентрацию внимания, их длительное и регулярное применение может способствовать нарушениям когнитивных функций у детей. Кроме того, из-за M-холинолитического (атропиноподобного) действия эти препараты не рекомендуется назначать детям при сочетании АТД с БА или АР.

Антигистаминные препараты II поколения могут быть рекомендованы для устранения не

только ночного, но и дневного зуда. Данные препараты имеют высокую специфичность к H1-рецепторам, не обладают M-холинолитическим действием. Их значимым достоинством является отсутствие седативного эффекта и влияния на когнитивные функции. Существенным отличием антигистаминных препаратов II поколения является наличие у них не только избирательного H1-блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта [1, 2]. Не рекомендовано использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) при АТД, так как доказательств клинической эффективности недостаточно. Эффективность кетотифена и пероральных форм кромоглициевой кислоты в рандомизированных контролируемых исследованиях не доказана, в связи с чем назначение этих препаратов при АТД не обосновывается [2].

Системные ГКС

Системные ГКС рекомендовано использовать для купирования тяжелых обострений АТД короткими курсами [3, 2].

Таким образом, тактика ведения детей, больных АТД, должна заключаться в своевременном эффективном лечении с использованием препаратов общей терапии, а также грамотном и бережном подборе противовоспалительных средств наружной терапии с обязательным применением эмолентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит : клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. – М. , 2020.
2. Атопический дерматит у детей : клинические рекомендации / Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М. , 2016.
3. Атопический дерматит у детей : обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – М. : АДАИР, 2019; Самара : ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.
4. Тамразова, О. Б. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2015. – № 1. – С. 64–69.
5. Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum Part 1: The Role of Filaggrin in the Stratum Corneum Barrier and Atopic Skin / J. Levin [et al.] // Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology. – 2013. – Т. 6, № 10.
6. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – № 139 (4S). – P. 49–57.

7. European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – № 32 (5). – P. 657–682.
8. Levin, J. Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum: Part 2: Other Structural and Functional Characteristics of the Stratum Corneum Barrier in Atopic Skin / J. Levin, S. F. Friedlander, J. Q. Del Rosso // The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. – 2013. – Т. 6, № 11. – P. 49.
9. Treating atopic dermatitis at the source: corrective barrier repair therapy based upon new pathogenic insights / P. M. Elias [et al.] // Expert Review of Dermatology. – 2013. – Т. 8, № 1. – P. 27–36.