

С.А. Мокия-Сербина Атопический дерматит — тактика современной терапии

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.8(88):106-110; doi 10.15574/SP.2017.88.106

Лекция посвящена актуальной междисциплинарной проблеме — лечению атопического дерматита у детей. Представленные материалы являются результатом анализа современных клинических рекомендаций по диагностике и терапии атопического дерматита и данных научных исследований. В лекции изложены основные принципы современной терапии, позволяющие врачу не только правильно сориентироваться в выборе препарата, но и разработать стратегию и тактику лечения больного ребенка с учетом его индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: атопический дерматит, глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина.

Atopic dermatitis — tactics of modern therapy

SA. Mokiya-Serbina

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Kryvyi Rih

The lecture is devoted to an actual interdisciplinary problem — to the management of atopic dermatitis in children. The presented materials show the result of the analysis of modern clinical recommendations for diagnosis and therapy of atopic dermatitis and scientific research data. The lecture outlines the basic principles of modern therapy, allowing the doctor not only to correctly orientate in the choice of drug, but also to develop a strategy and tactics for treating a sick child, taking into account its individual characteristics.

Key words: atopic dermatitis, glucocorticosteroids, topical inhibitors of calcineurin.

Атопічний дерматит — тактика сучасної терапії

С.А. Мокия-Сербина

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг

Лекція присвячена актуальній міждисциплінарній проблемі — лікуванню атопічного дерматиту у дітей. Наведені матеріали є результатом аналізу сучасних клінічних рекомендацій з діагностики і терапії атопічного дерматиту та даних наукових досліджень. У лекції викладені основні принципи сучасної терапії, що дозволяють лікарю не тільки правильно зорієнтуватися у виборі препарату, але й розробити стратегію і тактику лікування хворої дитини з урахуванням її індивідуальних особливостей.

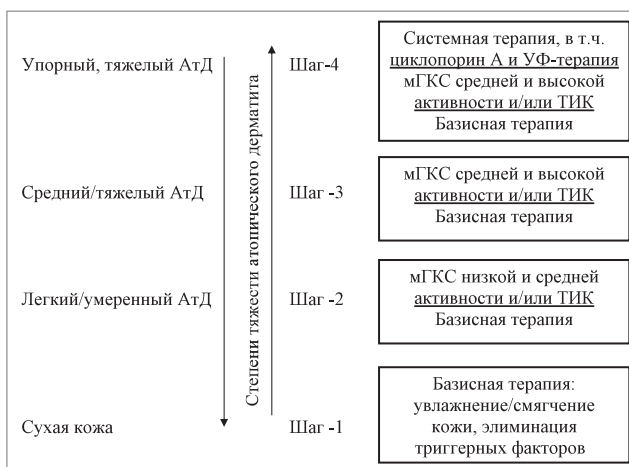
Ключові слова: атопічний дерматит, глюкокортикостероїди, топічні інгібітори кальциневрину.

Атопический дерматит (АтД) — распространенное в детском возрасте хроническое мультифакторное заболевание кожи. Атопическим дерматитом страдают 17–30% детей и 2–10% взрослых. За последние 40 лет распространенность разнообразных аллергических заболеваний в мире увеличилась в три раза и неуклонно растет [11].

Для АтД необходимо сочетание генетической предрасположенности и неблагоприятного воздействия факторов внешней среды. Среди генетически детерминированных особенностей выделяют наиболее значимые нарушения, затрагивающие строение и функционирование эпидермального барьера, и дисфункцию иммунной системы. Если более ранними исследованиями подтверждалась в большей степени заинтересованность Th2-лимфоцитов в патогенез АтД, то современные данные свидетельствуют об активации в острую фазу Th2-звена с избыточной продукцией интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-13 и др., а затем Th1-клеток, синтезирующих ИЛ-12, ИЛ-18, участвующих в поддержании хрониче-

ского воспаления, а также ИЛ-11 и трансформирующего фактора роста β_1 [1,10,14].

Следовательно, с учетом патогенеза заболевания терапия АтД должна быть направлена на восстановление функции эпидермиса и подавление присутствующего в коже больных воспаления.



Примечание: мГКС — местные глюкокортикостероиды, ТИК — топические ингибиторы кальциневрина, УФ — ультрафиолетовое излучение

Рис. Схема ступенчатой терапии атопического дерматита

В настоящее время общепринятой является ступенчатая схема лечения АТД в зависимости от степени тяжести (рис.).

Основными направлениями лечения АТД являются: устранение причинных факторов, вызывающих обострение (как аллергических, так и неаллергических триггеров); лечебно-косметический уход за кожей, наружная противовоспалительная терапия; системная фармакотерапия; дифференцированная коррекция сопутствующей патологии.

Увлажняющие (смягчающие) средства лечебной косметики

Лечебно-косметический уход за кожей заключается в гидратации кожи (ежедневное купание, орошение термальной водой). Очищение кожи в острую и подострую фазу АТД проводят, используя непродолжительные ванны или душ с температурой воды 35–36° и мягкой моющей основой (pH 5,5), не содержащей щелочи (шампунь Фридерм с дегтем и Фридерм с цинком, мыло А-дерма с молочком овса реальба, гель А-дерма с молочком овса реальба, эзомега — средство для ванн). После купания кожу необходимо промокнуть (не вытирать насухо!) и нанести на кожу смягчающие и питательные средства. Традиционные средства лечебной косметики: мазь на основе ланолина — крем Унны и крема, содержащие растительные масла. Современные средства: атодерм, топикрем, липикар, локобейз рипеа, локобейз липокрем, эксипиал М гидролосьон, эксипиал М липолосьон, эмолиум — комплексный эмомент для ухода за кожей детей с АТД.

В хроническую фазу АТД показано применение достаточного количества увлажняющих и смягчающих средств. Средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее двух раз в день, в том числе после каждого мытья и купания, как на фоне применения местных глюкокортикостероидов (мГКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), так и в период ремиссии АТД, когда отсутствуют симптомы заболевания. Каждые 3–4 недели необходима смена питательных и увлажняющих средств для предотвращения явления тахифилаксии [5].

Увлажнение кожи при АТД с вторичным бактериальным и грибковым инфицированием нежелательно на первом этапе до санации инфекции.

Увлажняющие (смягчающие) средства лечебной косметики восстанавливают целостность водно-липидного и рогового слоя эпи-

дермиса, улучшают барьерную функцию, обладают ГКС-сберегающим эффектом. Они входят в современные клинические рекомендации по диагностике и терапии АТД как препараты базисной терапии [1,2].

Наружная противовоспалительная терапия

Патогенетическую основу лечения обострений АТД на современном этапе составляет наружная противовоспалительная терапия, включающая в себя назначение топических нефторированных глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств (ингибиторы кальциневрина) [4]. Достоинствами наружной терапии являются: непосредственное воздействие на кожу — «орган-мишень», быстрый лечебный эффект, а также минимальный риск побочных действий. Местное лечение при АТД является обязательным и во многом зависит от клинико-морфологических проявлений заболевания [3].

Местные ГКС оказывают выраженное противовоспалительное, противоаллергическое, антипролиферативное и антиэкссудативное действие. Глюкокортикостероиды способствуют синтезу белка липокортина-1, подавляющего активность фосфолипазы А2 — ключевого фермента каскада арахидоновой кислоты и тем самым нарушают образование медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов; угнетают экспрессию генов, ответственных за синтез молекул клеточной адгезии, в результате чего уменьшается проникновение нейтрофилов и моноцитов в ткани. Глюкокортикостероиды снижают продукцию интерлейкинов и угнетают пролиферацию лимфоцитов, а также подавляют дегрануляцию тучных клеток и базофилов, что способствует уменьшению медиаторов аллергии и воспаления.

Глюкокортикостероиды — средства первой линии для лечения обострения АТД, а также препараты стартовой терапии среднетяжелой и тяжелой формы заболевания. Наносить их следует один раз в сутки, при отсутствии эффекта — можно увеличить до двух раз.

При наружной терапии АТД не рекомендуется разведение официальных мГКС индифферентными мазями, поскольку такое разведение не снижает частоту появления побочных эффектов, но сопровождается значительным снижением терапевтической эффективности мГКС.

Глюкокортикостероиды лучше адсорбируются в областях воспаления, шелушения, чем

Таблица

Европейская классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности [15]

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
IV (очень сильные)	Клобетазол 0,05% крем, мазь
III (сильные)	<ul style="list-style-type: none"> • Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат) 0,1% крем и мазь; 0,05% крем и мазь. • Гидрокортизон (гидрокортизона бутират) 0,1% мазь, крем, эмульсия. • Раствор метилпреднизолона ацепонат 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия. • Мометазон (мометазона фуруат) 0,1% мазь, крем, раствор. • Триамцинолона ацетонид 0,1% мазь • Флуоцинола ацетонид 0,025% мазь, крем, гель, линимент. • Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,005% мазь и 0,05% крем
II (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат) 0,05% мазь, крем
I (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат) 0,5% мазь Преднизолон 0,5% мазь

в нормальной коже, и значительно легче проникают через тонкий роговой слой у младенцев, чем через кожу детей подросткового возраста. Атопические области с тонким эпидермисом значительно более проницаемы для мГКС [2].

Рекомендации по использованию мГКС у детей

При тяжелых обострениях и локализации кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с мГКС III класса, для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шеи, складки) рекомендуется использовать мГКС I класса или ингибиторы кальциневрина (табл.).

Для рутинного применения при локализации поражения на туловище и конечностях у детей рекомендуются мГКС I и II классов.

Не следует применять мГКС IV класса у детей до 14 лет [2,3].

Факторы, влияющие на действия мГКС:

- увеличение концентрации конкретного мГКС в зависимости от формы препарата усиливает лечебное действие;
- окклюзионные повязки способствуют увлажнению кожного покрова и значительно увеличивают адсорбцию и активность мГКС (до 100 раз);
- мажевая основа препарата улучшает адсорбцию действующего вещества и

обладает более мощным действием, чем кремы и лосьоны.

Длительность применения мГКС следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс терапии мГКС у детей не должен превышать четырех недель. При упорном хроническом течении АтД следует прибегать к интермиттирующим курсам (например, двухнедельный перерыв после двух недель терапии). Надежным способом предотвращения обострения АтД является проактивная терапия. Применение 1–2 раз в неделю препаратов после стабилизации состояния больного снижает риск повторного обострения. Детям со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания, при наличии частых рецидивов необходимо назначать поддерживающую терапию мГКС [1]. В рекомендациях по профилактике обострения АтД проактивное назначение мГКС имеет высший уровень доказательности [9].

Однако, несмотря на высокую эффективность ГКС, длительное их применение у детей может сопровождаться риском развития нежелательных явлений.

Топические ингибиторы кальциневрина

Появление более 10 лет назад препаратов — топических ингибиторов кальциневрина, оказывающих тормозящее действие на секрецию Т-клетками воспалительных цитокинов, но без побочных явлений, свойственных ГКС, позволило значительно расширить возможности лечения АтД.

В настоящее время существует два препарата из группы ТИК — пимекролимус 1% крем и такролимус 0,03% и 0,1% мазь. Препаратам свойственна низкая системная адсорбция, в отличие от мГКС, они не вызывают атрофию кожи и не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и среднетяжелого АтД у детей старше трех месяцев. Такролимус применяется в виде 0,03% мази у детей старше двух лет и в виде 0,1% (либо 0,03% мази) у пациентов старше 16 лет для лечения среднетяжелых и тяжелых форм. Такролимус, разрешенный для длительной (проактивной) терапии АтД средней тяжести и тяжелых форм, рекомендуется назначать два раза в неделю в течение 12 месяцев и более у пациентов с частотой обострения свыше четырех эпизодов в год с целью предупрежде-

ния новых обострений. Такая терапия рекомендована пациентам, у которых ранее наблюдался ответ на лечение такролимусом по схеме два раза в день продолжительностью не более шести недель [1,2]. Препараты могут использоваться в комбинации с мГКС. После уменьшения симптомов тяжелого обострения мГКС заменяется ингибитором кальциневрина.

На Всемирном конгрессе по детской дерматоневрологии (2013 г.) был представлен новый алгоритм лечения АтД легкой и средней степени тяжести у детей (Европейский консенсус 2013), отвечающий современным требованиям к лечению этого заболевания [12]. Согласно мнению исследователей, в лечении длительно существующего АтД легкой степени тяжести первой линией терапии является использование пимекролимуса 1% крема два раза в сутки до полного исчезновения клинических проявлений заболевания. При обострении АД легкой и средней степени тяжести следует применять топические кортикостероиды в течение 3–4 дней, а затем, при улучшении состояния, — пимекролимус 1% крем два раза в сутки до полного исчезновения клинических признаков рецидива. Одним из основополагающих постулатов этого алгоритма является рекомендация проведения пациентам с АД легкой и средней степени тяжести в период ремиссии поддерживающей терапии пимекролимусом 1% кремом один раз в сутки в ежедневном или интермиттирующем (2–3 раза в неделю) режиме продолжительностью до трех месяцев, что позволяет предотвращать рецидивы, т.е. осуществлять контроль над заболеванием. При первых признаках обострения рекомендуется переходить на двухразовый режим дозирования пимекролимуса.

В пятилетнем многоцентровом открытом клиническом исследовании было показано отсутствие системного влияния пимекролимуса на иммунную систему детей раннего возраста при регулярном его применении «по требованию», т.е. при каждом обострении АтД в течение пяти лет. Одновременно родители имели возможность применения топических кортикостероидных средств при развитии у ребенка обострения, неконтролируемого пимекролимусом. Как показали результаты, терапия пимекролимусом сопровождалась сниженной потребностью в применении кортикостероидов [13]. Для лечения вторично инфицированного АтД следует проводить короткие курсы топических или системных антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов.

Ингибиторы кальциневрина обладают фунгистатическим действием в отношении большинства штаммов *Malassera spp.* (*Malassezia spp.*)

Рекомендации по применению топических ингибиторов кальциневрина

- Препараты можно наносить на любые участки кожного покрова, включая голову, лицо, шею, кожные складки, а также периорбитальную область и веки, где применение мГКС противопоказано.
- Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания и продолжать до полного исчезновения симптомов.
- Ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности не существует.
- Не рекомендуется использовать ТИК при бактериальной и/или вирусной инфекции.
- В период лечения ТИК следует избегать искусственного или избыточного естественного ультрафиолетового облучения кожи.
- ТИК нельзя назначать больным с врожденными и приобретенными иммунодефицитами или пациентам, принимающим иммуносупрессивные препараты.
- Смягчающие и увлажняющие средства можно применять сразу после нанесения пимекролимуса.
- Не рекомендуется использовать смягчающие и увлажняющие средства в течение двух часов после нанесения такролимуса, т.к. это снижает его эффективность.
- Не следует наносить препараты на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки.
- Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении блокаторами кальциневрина являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение) в местах нанесения [1,2,9,15].

Системная терапия

Антигистаминные препараты наиболее часто используются для лечения больных АтД.

Препараты I поколения могут применяться лишь при обострении АтД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что неседативные антигистаминные препараты обладают слабым действием при лечении АтД: основной эффект антигистаминов при АтД связан с их

седативным свойством, в связи с чем более современные препараты данной группы, лишённые этого эффекта, обладают низкой клинической результативностью [6]. Неседативные антигистаминные препараты не рекомендуются для стандартной терапии АтД при отсутствии крапивницы или других атопических заболеваний. [1].

Иммunosупрессивная терапия применяется при особенно тяжёлом течении АтД и недостаточной эффективности всех других методов лечения. Вопрос о назначении этой терапии решает специалист аллерголог-иммунолог.

Для лечения вторичного инфицированного АтД следует проводить короткие курсы топических или системных антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов.

Заключение

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием, лечение которого требует практически постоянного применения лекарственных средств. Одним из ключевых моментов успешного лечения является как можно более раннее его начало, необходимость применения не только эффективных, но и безопасных препаратов, допустимых в детском возрасте. Дети с АтД должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением педиатра; консультации специалистов (аллерголога-иммунолога, дерматолога) в зависимости от состояния и тяжести процесса проводятся один раз в 2–6 месяцев [2].

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопічний дерматит: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2016. / Державний експертний центр МОЗ України. — 112 с. [Електронний документ]. — Режим доступу: http://www.mtd.dec.gov.ua/images/dodatkij/.../2016_670_AKN_AD.pdf.
2. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Намазова—Баранова Л.С. [и др.] // Вопросы совр. педиатрии. — 2016. — Т.15, №3. — С.279—294.
3. Возрастная эволюционная динамика атопического дерматита / Тамразова О.Б. [и др.] // *Pediatrics named after GN Speransky*. — 2016. — Т.95, №2. — С. 153—159.
4. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. Руководство для врачей / под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Булгаковой. — Москва: Мед. информ. аг. — 2011. — 258 с.
5. Маланичева Т.Г. Атопический дерматит у детей — основные принципы терапии / Т.Г. Маланичева, С.Н. Денисова, С.Н. Вахрамеева // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. — 2012. — Т.57, №3. — С. 81—89.
6. Diepgen T.L. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months / T.L. Diepgen // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2002. — №13. — P. 278—286.
7. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol*. — 2014. — №70. — P. 338—351.
8. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. AAD — American Academy of Dermatology. — 2014.
9. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD — American Academy of Dermatology. — 2014.
10. Guttman-Yassky E. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts / E. Guttman-Yassky, K.E. Nogales, J.G. Krueger // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2011. — №127(6). — С.1420—1432.
11. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations / Kamer B. [et al.] // *Advances in Dermatology and Allergology*. — 2013. — Vol.30, №5. — P. 277—281.
12. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm / Luger T., De Raevae L., Gelmetti C. [et al.] // *Eur. J. Dermatol*. — 2013. — №23. — P. 758—766.
13. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial / Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G. [et al.] // *Pediatrics*. — 2015. — №135. — P.597—606.
14. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis / Nakazato J. [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2008. — №19. — P.605—613.
15. SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care — 2011.

Сведения об авторах:

Мокия-Сербина Светлана Алексеевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Адрес: г. Кривой Рог, ул. С. Колачевского, 55.
Статья поступила в редакцию 05.03.2017 г.