

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным заболеванием кожи. Как показали современные исследования, значительное место в патогенезе АтД занимает нарушение строения элементов кожного барьера, что способствует ксерозу кожи, повышению проницаемости его для аллергенов и развитию хронического воспаления. В результате в коже развивается аллергическое воспаление. Соответственно, в терапии АтД большое внимание должно уделяться эффективной наружной терапии. В период обострения кожного процесса эффективными и безопасными средствами наружной терапии являются препараты активированного пиритиона цинка (АПЦ) – линейка Скин-кап. Применение АПЦ при АтД у детей приводит к значительному снижению выраженности воспаления, уменьшению площади поражения кожи и интенсивности симптомов, снижению потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов, позволяет достигать стойкой клинической ремиссии.

Ключевые слова: атопический дерматит, кожный барьер, противовоспалительные препараты, активированный пиритион цинка, Скин-кап.

S.V. ZAITSEVA, PhD in medicine, A.K. ZASTROZHINA, O.A. MURTAZAEVA, PhD in medicine.

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University

EXTERNAL THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Atopic dermatitis (Ad) is a multifactorial skin disease. As shown by recent studies, a significant role in the pathogenesis of atopic dermatitis is a disturbance of the structural elements of the skin barrier, which contributes to skin xerosis, increase of its permeability to allergens and development of chronic inflammation. As a result, an allergic inflammation develops in the skin. Accordingly, in the treatment of atopic dermatitis great attention should be paid to effective external therapy. In the period of exacerbation of the skin process effective and safe external preparations are drugs of activated zinc pyrithione (APTS) - a line of Skin-Cap products. Use of APTS in atopic dermatitis in children leads to a significant reduction in the severity of inflammation, reduction of the area of skin lesions and severity of symptoms, reducing the need for additional administration of antihistamine and anti-inflammatory drugs, allowing you to reach persistent clinical remission.

Keywords: atopic dermatitis, skin barrier, anti-inflammatory drugs, activated zinc pyrithione, Skin-Cap.

Согласно современным программным документам, атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным заболеванием кожи, характеризующимся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии элементов [10–12]. Данное определение основано на изменившихся в последнее десятилетие представлениях об этиопатогенезе АтД, который является чрезвычайно сложным, т. к. в формировании его принимают участие многие факторы. Среди них значительное место отводится дисфункции иммунной системы, генетическим дефектам кожного барьера, нарушению нейровегетативной и периферической циркуляции, психофизиологическим и психосоматическим отклонениям [8, 13, 14, 17, 18, 27, 28].

Ведущим механизмом в патогенезе АтД является гиперактивация гуморального и клеточного компонентов иммунной системы на локальном и системном уровне. Дисфункция иммунной системы у пациентов с АтД определяет повышенную чувствительность организма к аллергенам, формирование аллергических реакций, в частности, аллергического воспаления кожи, которое сопровождается повышением чувствительности кожи к внешним и внутренним раздражителям [17, 20–22]. Однако в настоящее время все больше внимания уделяется и гене-

тически детерминированным нарушениям кожного барьера, которые определяют поступление аллергенов в кожу и способствуют развитию иммунной воспалительной реакции [19, 23, 25].

Известно, что функция кожного барьера заключается в защите кожи от внешних воздействий, предотвращении трансэпидермальной потери воды, сохранении гидратации кожи и поддержании осмотического баланса внутренних тканей. Кожный барьер представляет собой наружный слой кожи – эпидермис, точнее, его верхний роговой слой и гидролипидную мантию. Эпидермис состоит из ороговевших клеток кожи (корнеоцитов), которые встроены в матрицу, состоящую из множества пластинчатых липидных слоев [1, 7, 9]. Гидролипидная мантия образуется при эмульгации кожного сала с секретом потовых желез и предупреждает трансэпидермальную потерю воды.

В настоящее время установлено, что даже незначительный дефект синтеза структурообразующих белков и изменение состава липидов приводят к нарушению процесса кератинизации [32]. Так, относительно недавно было доказано, что у 10% представителей европеоидной расы имеет место мутация в гене филаггрина (filaggrin – производное от «filament aggregating protein»). Филаггрин – это структурный белок кожи, который способствует

ет образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток. В верхней части рогового слоя филаггрин распадается на отдельные аминокислоты, которые помогают поддерживать в эпидермисе требуемое значение градиента pH и предупреждают развитие инфекционно-го воспаления. В результате мутации гена филаггрина происходят коллапс и уплощение клеток на поверхности рогового слоя с образованием чешуек, повышается pH кожи, увеличивается трансэпидермальная потеря воды, что является предрасполагающим фактором для развития АтД и аллергической сенсibilизации, персистенции патогенной микробной флоры [15, 25, 31, 33].

Недавно было установлено, что уменьшение продукции филаггрина способствует активации Т-лимфоцитов хелперов 17 (Th17) – особого подтипа клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (ИЛ-17), который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже [9].

Таким образом, в результате нарушения процессов кератинизации, повышенной трансэпидермальной потери жидкости, повреждения структурных белков происходит снижение барьерной функции кожи. Изменение структуры кожного барьера способствует взаимодействию аллергенов с развитием сенсibilизации в коже, развитию иммунного воспаления, продукции провоспалительных цитокинов, которые еще больше нарушают дифференцировку эпидермиса, ингибируют выработку противомикробных факторов, индуцируют гиперплазию и апоптоз кератиноцитов. Таким образом формируется порочный круг с рецидивами воспаления в коже [2, 6, 8, 9].

Сложность патогенетических механизмов АтД обуславливает особенности его терапии. Несмотря на широкую распространенность данного заболевания, в настоящее время отсутствуют эффективные методы терапии АтД, особенно его тяжелых форм [16, 17, 21, 26, 30]. Усугубляется это тем, что нередко врачи не учитывают весь комплекс патогенетических механизмов формирования АтД. Так, при АтД терапевтические мероприятия могут быть направлены только на купирование пищевой аллергии [10], порой основное лечение заключается лишь в наружной терапии воспалительных изменений в коже. В идеале терапия АтД должна быть комплексной и учитывать влияние как аллергенов, так и патологии кожного барьера в развитии болезни [10–13].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных АтД, основной целью терапии является улучшение качества жизни больных с достижением клинической ремиссии заболевания, которая достигается посредством устранения или уменьшения воспаления и кожного зуда, предупреждения вторичного инфицирования, с последующим восстановлением защитных свойств кожи [10–12].

С учетом вероятности пищевой аллергии у пациентов с АтД немаловажным является выполнение элиминационных мероприятий. Основой их при АтД является исключение всех причинно-значимых аллергенов. Из питания пациента исключаются все продукты, содержащие доказанно значимые аллергены, а также ограничиваются продукты, обладающие гистаминолиберирующим

действием. Срок элиминации определяется индивидуально, на основании результатов обследования и наблюдения. После достижения ремиссии АтД рацион пациента должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов [13, 27, 28].

Вне зависимости от стадии и тяжести течения АтД при необходимости применяются дополнительные методы лечения, которые включают в себя антигистаминные препараты, антибактериальные, противовирусные, антимикотические средства. На всех этапах ведения больных рекомендованы обучающие программы психореабилитационной направленности. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АтД у детей, системная медикаментозная терапия определяется выраженностью клинических проявлений и проводится путем увеличения объема лекарственных препаратов с противовоспалительным и иммуносупрессирующим действием. Так, в период обострения кожного процесса могут быть использованы системные антигистаминные препараты. При тяжелых, постоянно рецидивирующих дерматитах в терапию могут быть включены системные иммуносупрессивные препараты (системные глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил) [11, 12].

Обязательным, патогенетически обусловленным направлением лечения АтД является наружная терапия. Ее цель состоит не только в купировании основных кожных проявлений и зуда, но и в полном восстановлении кожного барьера, что часто предупреждает рецидивы заболевания. Она должна проводиться дифференцированно, с учетом патологических изменений кожи, а объем ее определяется тяжестью поражения кожи.

Препаратами первой линии наружной терапии при обострении АтД являются топические глюкокортикостероиды (ТГК). В настоящее время данная группа препаратов классифицируется в зависимости от силы действия на классы активности. Согласно классификации Miller и Munro 1980 г., выделяют 4 класса активности ТГК [12]. Класс I представлен слабыми ТГК (преднизолон и гидрокортизона ацетат). II класс – это препараты средней степени активности (алклометазона дипропионат). Класс III представлен препаратами сильной активности (бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат), гидрокортизона бутират, метилпреднизолона ацепонат, мометазона фураат, триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид, флутиказона пропионат). Класс IV представлен препаратами очень сильной активности (клобетазол). Согласно рекомендациям по наружной терапии, при тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с ТГК III класса. Для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать ТГК I класса. Не следует применять ТГК IV класса у детей до 14 лет. Длительность применения ТГК следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс терапии ТГК у детей не должен превышать 2 нед. Если упорное хроническое течение АтД требует более длительного лечения,

следует прибегать к интермиттирующим курсам. Риск развития местных побочных эффектов терапии ТГК (стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии), особенно на чувствительных участках кожи, ограничивает возможность длительного применения ТГК при АтД [10–12].

Вместе с тем существует проблема стероидофобии у родителей маленьких пациентов, что способствует низкой комплаентности и, как следствие, отсутствию эффекта от терапии и плохому качеству жизни всей семьи больного ребенка.

В связи с этим интересна линейка препаратов Скин-кап, клиническая эффективность (в т. ч. противовоспалительная активность) которых сопоставима с эффективностью наружных ТГК. Действующее вещество данной линейки – активированный пиритион цинка (АПЦ). Он активируется с помощью физических методов воздействия, результатом чего является более высокая стабильность внутримолекулярных связей. Согласно заключению центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», АПЦ в 50 раз стабильнее обычного пиритиона цинка, благодаря чему обладает лучшей резорбцией в коже и более широким спектром фармакологической активности.

Согласно проведенным исследованиям, препараты на основе АПЦ имеют существенные отличия от других цинк-содержащих препаратов. В клеточном цитозоле АПЦ ингибирует внутриклеточный уровень АТФ, способствует деполяризации мембран клеток. Установленное в исследованиях бактериостатическое действие АПЦ на микроорганизмы (*Streptococcus*, *Saphylococcus*, *Proteus*) и его фунгистатический эффект (*Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare*) являются особенно важными в лечении инфицированных форм АтД.

По данным литературы, воздействие АПЦ вызывает апоптоз эпителиоцитов, находящихся в процессе пролиферации, и ускоряет элиминацию поврежденных клеток. При этом АПЦ не оказывает подавляющего действия на нормально функционирующие клетки [4].

При его применении снижаются количество расширенных сосудов, плотность периваскулярного инфильтрата, нормализуется структура рогового слоя, снижается колонизация кожи грибами и микроорганизмами, в первую очередь *Malassezia furfur* и *S. aureus*.

В отличие от ТГК, АПЦ при сопоставимой и даже большей эффективности не имеет существенных побочных эффектов, может использоваться в самых разных клинических ситуациях (в т. ч. при обширной площади поражения, на участках с тонкой кожей), а также обладает выраженным противогрибковым и антибактериальным действием.

АПЦ обладает очень хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не вызывает раздражающего и повреждающего действия даже при аппликации 20% составов (концентрация, в 100 раз превышающая АПЦ в креме и аэрозоле Скин-кап), не оказывает цитостатического эффекта, не воздействует на синтез ДНК.

АПЦ выпускается в форме 0,2% аэрозоля, 0,2% крема и 1% шампуня и является нестероидным препаратом. Препарат может применяться у детей от 1 года, допуска-

ется его использование на всех участках тела, без ограничений по площади. Крем наносят 2 раза в день, возможно применение окклюзионных повязок. Аэрозоль используют в случаях выраженного мокнутия, распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в день.

Наличие различных лекарственных форм позволяет использовать Скин-кап в зависимости от выраженности воспалительной реакции, распространенности патологического процесса и его локализации. Препараты Скин-кап обладают хорошей переносимостью, просты и удобны в применении, могут использоваться в качестве средства стартовой монотерапии и поликомпонентной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АтД у детей [3]. Применение препаратов Скин-кап у детей с АтД ведет к значительному уменьшению или исчезновению зуда на 5–7-й день лечения. При этом отсутствия эффекта или ухудшения со стороны кожного процесса не наблюдается.

Наибольшая эффективность терапии с применением препарата Скин-кап зафиксирована у детей в возрасте от 1 года до 8 лет (регресс SCORAD в 2,9 раза) и от 9 до 15 лет (регресс SCORAD в 2,6 раза) [5]. Эффект лечения препаратом Скин-кап оказывается высоким как при локальных, так и при распространенных формах АтД. Оценка общей терапевтической эффективности Скин-кап крема показала, что индекс SCORAD при локальных формах снизился в 3,8 раза, а положительное лечебное действие было достигнуто у 91,7% пациентов подросткового возраста [2].

Таким образом, существующие клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность препаратов линейки Скин-кап у детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами АтД. Данная группа препаратов может быть рекомендована в качестве наружной терапии для достижения ремиссии АтД.

Купирование обострения кожного процесса не должно быть заключительным этапом лечения АтД. Всем больным АтД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей. К средствам базового ухода относят увлажняющие и смягчающие средства. Данная группа препаратов способствует восстановлению целостности водно-липидного и рогового слоев эпидермиса, улучшает барьерную функцию кожи. Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в день, в т. ч. после каждого мытья или купания, даже в период ремиссии АтД. Они питают и увлажняют кожу, уменьшают сухость и снижают зуд.

Важно также помнить, что пациентам с АтД необходимы постоянная гидратация и гигиеническая обработка кожи. Ребенка следует ежедневно купать с использованием специальных средств, не содержащих щелочи. В помещении, где находится ребенок, необходимо поддерживать повышенную влажность. Эти мероприятия предупреждают развитие сухости, присоединение инфекции и развитие воспаления кожи у ребенка.

Таким образом, АтД является распространенным воспалительным заболеванием кожи в детском возрасте. Обусловлено это особенностями детского организма –

незрелостью иммунной системы и кожного барьера у детей первых лет жизни. Современные исследования показали, что в патогенезе АтД значительное место занимает как генетически обусловленная направленность иммунного ответа с развитием аллергического воспаления кожи, так и генетический дефект кожного барьера, способствующий ксерозу кожи и сенсибилизации к аллергенам. Соответственно, терапия АтД должна быть направлена как на купирование симптомов аллергии, так и, что не менее важно, на своевременное применение

наружной терапии, способствующей прекращению воспаления, восстановлению и поддержанию здорового кожного барьера.

Применение препаратов на основе АПЦ (Скин-кап) при АтД у детей приводит к значительному снижению выраженности воспаления, уменьшению площади поражения кожи и интенсивности симптомов, снижению потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов, позволяет достигать стойкой клинической ремиссии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений. *РМЖ*, 2004, 18: 1082-1085.
2. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. и др. Патогенетическое обоснование наружной терапии atopического дерматита у детей. *Проблемы и решения. РАЖ*, 2004, 2: 95-97.
3. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гаюманов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап). *Педиатрия*, 2008, 87(4): 90-95.
4. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. *Клиническое применение. Вестник дерматологии и венерологии*, 2009, 5: 35-42.
5. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. и др. Об оптимизации терапии больных atopическим дерматитом детей и взрослых. *Вестн дерматол*, 2004, 3:23-29.
6. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Левчик Н.К. и др. Иммунопатогенез atopического дерматита как основа для системной и топической терапии. *Лечащий врач*, 2013, 11: 56-62.
7. Юсупова Л.А., Мингазетдинова Н.И. Современное состояние проблемы сухой кожи. *Лечащий врач*, 2014, 05: 41-46.
8. Мингалев Р.А., Кудрявцева А.В. Atopический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения. *Аллергология и иммунология в педиатрии*, 2017, 1: 8-14.
9. Смирнова Г.И. Atopический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. *Лечащий врач*, 2017, 4: 12-19.
10. Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра (согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России). М., 2004, 94 с.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2013. 28 с.
12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М., 2015. 32 с.
13. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М., 2015. 27 с.
14. Хавкин А.И., Пампура А.Н., Герасимова О.И. Пищевая аллергия у детей: принципы профилактики. *Лечащий врач*, 2004, 3: 76-78.
15. Alan D Irvine, McLean Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126: 1200-1202.
16. Beck L, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 130-139.
17. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2011, 242(1): 233-246.
18. Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J et al. TNF- α and Th2 Cytokines Induce Atopic Dermatitis-Like Features on Epidermal Differentiation Proteins and Stratum Corneum Lipids in Human Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1941-1950.
19. Ewald DA, Malajian D, Krueger JG et al. Meta-analysis derived atopический дерматит (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways. *BMC Medical Genomics*, 2015, 13.
20. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopический дерматит: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6): 1337-1343.
21. Fujita H, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Johnson-Huang LM, Tintle S, Cardinale I, et al. Lesional dendritic cells in patients with chronic atopический дерматит and psoriasis exhibit parallel ability to activate T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 574-582.
22. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopический дерматит. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1344-1354.
23. Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J et al. Broad defects in epidermal cornification in atopический дерматит identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1235-1244.
24. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(4): 786-792.
25. Hoffjan S, Stemmler S. On the Role of the Epidermal Differentiation Complex in Ichthyosis Vulgaris, Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157(3): 441-449.
26. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, Finney R, & Guttman-Yassky E. Cyclosporine in patients with atopический дерматит modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(6): 1626-1634.
27. Koletzko S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*, 2012, 55: 221-229.
28. Luyt D, Ball H, Makwana N et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(5): 642-672.
29. Man MQ, Feingold KR, Tornfeldt CR, Elias PM. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 106(5): 1096-1101.
30. Olsson M, Broberg A, Jernås M, Carlsson L, Rudemo M, Suurkula M et al. Increased expression of aquaporin 3 in atopический дерматит. *Allergy*, 2006, 61(9): 1132-1137.
31. Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, Nirunskisiri W, Dale BA. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267(33): 23772-23781.
32. Sääf AM, Tengvall-Linder M, Chang HY, Adler AS, Wahlgren C-FF, Scheynius A et al. Global expression profiling in atopический дерматит reveals reciprocal expression of inflammatory and lipid genes. *PLoS One*, 2008, 3(12): e 4017.
33. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopический дерматит. *Nat. Genet.*, 2007, 39: 650-654.