

АСПЕКТЫ ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ: ОТ СТРОФУЛЮСА ДО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В последние годы наблюдается рост атопического дерматита (АтД) во всем мире. Заболевание чаще встречается в высокоразвитых странах, в городах, реже – в сельской местности и при более высоком социально-экономическом статусе, что предполагает недостаточную экспозицию к инфекционным агентам. Дети, посещающие детские дошкольные учреждения, имеющие широкие контакты со своими сверстниками, реже болеют АтД, чем их сверстники с низким индексом инфекционной заболеваемости. В данной статье автор приводит литературный обзор новых патогенетических факторов в развитии АтД, описывает действие смягчающего эффекта эмолиентов в терапии и профилактике АтД у детей, приводит собственный клинический опыт.

Ключевые слова: эмолиенты, смягчающие, атопический дерматит, строфулюс, экзема, терапия, профилактика.

D.V. ZASLAVSKY, MD, Prof.

ASPECTS OF CHILDREN'S DERMATOLOGY: FROM STROPHULUS INFANTUM TO ATOPIC DERMATITIS

St. Petersburg State Pediatric Medical University

In recent years, there has been an increase in atopic dermatitis all over the world. The disease is more common in highly developed countries, in cities, less often in rural areas and with a higher socioeconomic status, which implies insufficient exposure to infectious agents. Children attending preschool institutions with extensive contacts with their peers are less likely to have atopic dermatitis than their peers with a low index of infectious morbidity. In this article, the author provides a literature review of new pathogenetic factors in the development of atopic dermatitis, a mitigating effect of emollients in the therapy and prevention of atopic dermatitis in children, describes his own clinical experience.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, strophulus infantum, moisturizers, emollients, treatment, prevention.

Приступая к изложению этих вопросов, мы сознаем все те затруднения, которые возникают при описании этих разнообразных и крайне изменчивых по симптоматике нозологий. В литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза атопического дерматита. Несмотря на это, до настоящего времени нет вопроса более сложного и дискуссионного.

Строфулюс (детская почесуха, папулезная крапивница) – хроническое рецидивирующее заболевание с характерными папуло-везикулезными (серопапулезными) высыпаниями, сопровождающееся зудом. Строфулюс – одно из наиболее частых заболеваний, встречающихся в детском возрасте. У некоторых больных он сочетается с атопическим дерматитом. Строфулюс часто развивается в период прорезывания зубов (раньше его даже называли tooth rash). Заболевание носит хроническое рецидивирующее течение, развивается у детей с аллергическим анамнезом, чаще на фоне искусственного вскармливания. Первые проявления строфулюса возникают после шестого месяца жизни. Заболевание нередко появляется после проведения профилактических прививок [1].

Атопический дерматит – хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений, морфологии, локализации и характеризующееся экссудативными или лихеноидными высыпаниями.

Термин «атопия» (от греч. atopos – необычный, чуждый) впервые введен А.Ф. Соса в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Согласно данным статистического наблюдения, в 2016 г. в РФ заболеваемость АтД составила 303 случая на 100 тыс. населения, а распространенность – 439 случаев на 100 тыс. всего населения. Охват диспансерным наблюдением 36%. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АтД составила 837 случаев на 100 тыс. детского населения, а распространенность – 1 657 случаев на 100 тыс. детского населения. Охват диспансерным наблюдением составляет 35%.

Среди факторов, поддерживающих хроническое течение АтД, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта, выявляемую у 80–97% больных АтД, хронические очаги инфекции (50–60%), аллергические заболевания органов дыхания (30–40%).

Следует учитывать и роль психосоматических расстройств, обусловленных врожденными и приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения выявляются у 55–70% детей, страдающих АтД.

В патогенезе АтД большую роль играет нарушение эпидермального барьера. Повреждение рогового слоя способствует трансэпидермальной потере воды и проникновению в кожу аллергенов, раздражителей (бытовая химия, мыла, косметика и т.д.) и инфекционных возбудителей. Генетические исследования последних лет показали важность 1q21-хромосомы, которая содержит набор генов, известных как эпидермальный дифференцировочный комплекс. Известно, что в норме процесс кератинизации в клетках эпидермиса регулируется особым белком – филаггрином (FLG). Филаггрин образуется из профилаггина. Он способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет, в единый комплекс (от англ. fillaggrin,

filament aggregating protein- протеин, способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование постклеточных структур, богатых белком, не имеющих органелл, называемых корнеоцитами. Ген, кодирующий FLG, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21). Недавно было установлено, что дефицит в экспрессии FLG приводит к повышенному проникновению антигенов через эпидермис, что можно рассматривать как одну из гипотез развития АтД [1].

При АтД отмечается уменьшение количества и изменение соотношения различных фракций церамидов, снижается содержание длинноцепочечных свободных жирных кислот. Эти изменения приводят к увеличению трансэпидермальной потери воды и, как следствие, к повышенной сухости кожи и усилению кожного зуда.

Хроническое течение АтД поддерживает и зуд, который является постоянным симптомом заболевания. Кератиноциты, повреждаемые при расчесывании кожи, высвобождают цитокины и медиаторы, которые привлекают иммунокомпетентные клетки в места кожного воспаления.

Таким образом, если ранее считалось, что АтД является, прежде всего, аллергическим заболеванием, то в настоящее время его все чаще рассматривают как нарушение эпидермального барьера. Это полностью изменяет взгляд на АтД и подчеркивает важность нормализации кожного барьера в профилактике АтД.

Важную роль в качестве триггерных факторов играет микробная флора и грибковая флора – *Staphylococcus aureus*, *Pitirosporium ovale*, *Candida albicans*.

Рисунок 1. Младенческая стадия atopического дерматита, осложненная пиодермией в себорейных зонах



Известно, что каждый квадратный сантиметр кожи колонизируют около миллиона бактерий, представленных сотнями различных видов. Когда баланс сохранен, микробиом кожи выполняет защитную функцию, ограничивая пролиферацию патогенных бактерий. Однако определенные заболевания и внешние условия могут влиять на состав кожной флоры (рис. 1).

КОЛОНИЗАЦИЯ S.AUREUS И УСУГУБЛЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время существуют исследования, которые показывают отличия микробиома кожи человека с АтД от микробиома кожи здорового человека. Кроме того, данные исследования демонстрируют, что *S. aureus* играет важную роль в течении порочного круга АтД (рис. 2).

БИОПЛЕНКА S.AUREUS

Недавно было описано влияние биопленки на течение АтД, в особенности влияние биопленки *S. aureus* [2].

Биопленка определяется как структурное образование микроорганизмов, сцепленных вместе и прикрепленных к поверхности, инкапсулированных в защитный экзополисахаридный матрикс, который они сами синтезируют. Особенная организация колонии бактерий позволяет им взаимодействовать между собой, чтобы защищаться от внешних агрессий.

На atopической коже *S. aureus* обсеменяет поврежденную кожу и образует биопленку. Было показано, что у

Рисунок 2. Повреждение кожного барьера

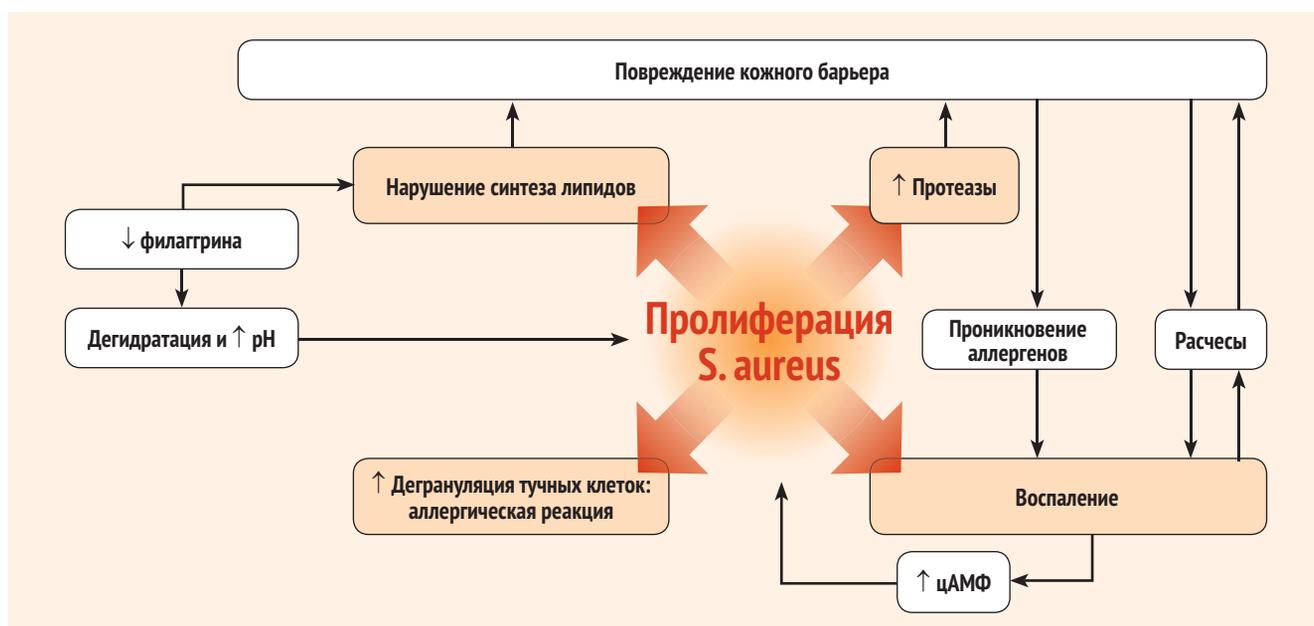
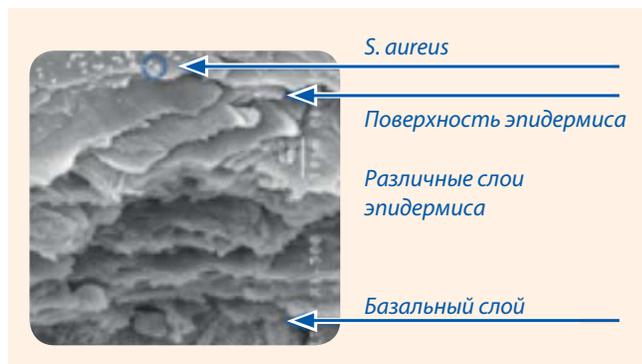


Рисунок 3. Сканирующая электронная микроскопия (X1500)



пациентов с АтД биопленка *S. aureus* присутствует в воронке экзокринных потовых желез, что приводит к их обструкции [3].

Кроме того, наличие данной биопленки может быть причиной нечувствительности к системным антибиотикам и местной активации врожденного иммунитета, с продуцированием провоспалительных цитокинов, в особенности ФНО-а и других медиаторов [2].

Ученые компании Laboratoires Expanscience создали *in vitro* эпидермальную модель, воспроизводящую колонизированную *S. aureus* атопичную кожу.

Врожденный иммунитет и способность поврежденной кожи регенерировать являются необходимыми факторами защиты от нарушений, происходящих в коже ребенка при АтД. Ученые исследовали влияние колоний *S. aureus* на экспрессию определенных генов кожного иммунитета, а также стволовых клеток.

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты против инфекционных агентов или патогенов, является быстрым, неспецифическим ответом, который позволяет микробиоме сохранять баланс, ограничивает проникновение патогенных микроорганизмов. Экспрессия толл-подобных рецепторов значительно снижена, колонизация *S. aureus* на модели атопичной кожи Stelaskin значительно ограничивает способность кожи самостоятельно ограничивать дальнейшее распространение колонии *S. aureus*. Восстанавливающий бальзам Stelatopia тем не менее помогает восстанавливать естественные защитные способности кожи (рис. 4).

Базальные стволовые клетки вовлечены в поддержание кожного гомеостаза, поэтому их защита является ключевым моментом в лечении. При АтД уровень экспрессии генов

стволовых клеток значительно снижен по сравнению с нормальной кожей. Бальзам Stelatopia помогает восстановить целостность кожного покрова и физиологический уровень маркеров стволовых клеток (рис. 5).

Наличие биопленки на поверхности кожи было описано при различных заболеваниях: акне, розацеа и наиболее часто при АтД [3]. Чтобы изучить кинетику образования биопленки и оценить эффект эмолентов на ограничение ее распространения была создана модель реконструированного эпидермиса, колонизированного биопленкой *S. aureus* (рис. 6).

Таким образом, увлажняющий бальзам Stelatopia может эффективно предотвращать формирование биопленки *S. aureus* на поверхности кожи (рис. 7).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД С РОЖДЕНИЯ

Стандартное лечение АтД является симптоматическим и длительным. Его целями является возможность облегчения состояния ребенка между обострениями, уменьшение активности воспалительного процесса, а также снижение частоты обострений в долгосрочной перспективе [4, 5].

Топические кортикостероиды применяются для лечения обострений АтД, они обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным и антimitотическим дей-

Рисунок 4. Снижение врожденного иммунитета при АД

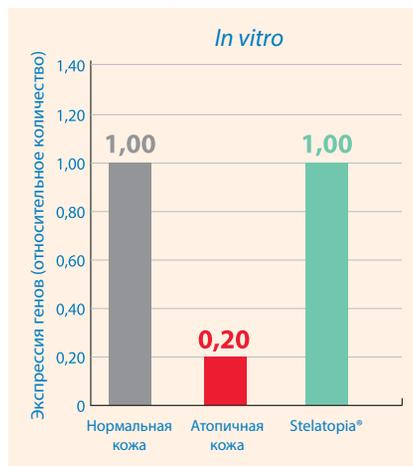


Рисунок 5. Маркеры стволовых клеток

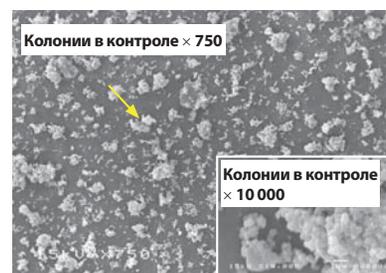


Рисунок 6. Атопичная кожа

Через 6 часов сцепление бактерий с поверхностью и начало формирования биопленки



Через 24 часа инкубации поверхность полностью колонизирована биопленкой



ствием, обычно назначаются коротким курсом на 4–8 дней до тех пор, пока не наступит видимое улучшение. При нормальных условиях топические кортикостероиды редко вызывают местные побочные эффекты у детей, однако многие родители опасаются назначения данной группы препаратов.

Эмоленты являются неотъемлемой частью ежедневного ухода за кожей больного АТД, цель их использования – восстановить кожный барьер, чтобы сделать его менее проницаемым к аллергенам из окружающей среды и уменьшить ощущение зуда [4–6].

Генетический фактор играет огромную роль: так, если один родитель имеет АТД, то вероятность проявления у ребенка составляет 40–50%, а если оба родителя, то уже 50–80% [5–9].

Такая природа АТД делает возможным применение профилактического подхода за ребенком с самого рождения с учетом семейной истории и вероятности манифестации заболевания у новорожденного.

Недавние исследования показали, что использование эмолентов с рождения и в течение первых 6–8 месяцев жизни у группы детей, находящихся в группе риска по развитию АТД, помогает снизить вероятность развития заболевания на 33–50% [10, 11]. Рекомендовано назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом (в последние недели беременности) и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни [12].

Для того чтобы оценить эффективность применения эмолента Stelatopia в группе риска у детей с рождения, ученые Laboratoires Expanscience в течение 9 месяцев проводили клиническое исследование, включающее 113 новорожденных. Критерием включения в исследование было наличие двух родителей, имеющих в анамнезе АТД, то есть вероятность проявления АТД у ребенка составляла 50–80%. В данном исследовании 60 детей получали программу ухода за кожей Stelatopia (увлажняющий бальзам, очищающий крем и масло для ванны), а 53 ребенка не получали специфического ухода за кожей. При этом ежедневное использование эмолента Stelatopia один раз в

Рисунок 7. Атопичная кожа и увлажняющий бальзам Stelatopia



день в течение 9 месяцев позволило снизить вероятность клинического проявления АТД на 51%.

Больным АТД необходимо постоянно и в больших количествах использовать увлажняющие и смягчающие средства (не менее 3–4 раз в день) как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить – намазать» («Soak and Seal»): ежедневные ванны с теплой

водой (27–30 °С) в течение 5 минут с добавлением масла для ванн (за 2 минуты до окончания водных процедур) с последующим нанесением на влажную кожу смягчающего препарата (после водных процедур кожу необходимо вытирать промокательными движениями, избегая трения). Однако есть данные, что нанесение эмолентов без принятия ванны имеет более продолжительное действие.

Наиболее выраженный эффект увлажняющих и смягчающих препаратов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла с pH 5,5. В зимнее время предпочтительно использовать более жирные ингредиенты. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 г/нед, у ребенка – до 250 г/нед).

К сожалению, волшебной палочки для лечения АТД нет. Терапия должна быть комплексной, строго индивидуальной с учетом клинической формы, стадии и периода болезни, сопутствующих патологических состояний и осложнений. Так как АТД – заболевание хроническое, то и лечение должно быть хроническим, всю жизнь необходимо использовать корнеопротекторы, эмоленты для увлажнения кожи. Главное, не путать ожирение мазью с увлажнением специальными кремами. Наш опыт говорит и о том, что любое лечение ребенка нужно начинать с его родителей. Самый главный участник влияния – это бабушка! Также необходимо найти контакт и с мамой, разъяснить важность базового ежедневного увлажнения кожи. Тогда мы получим моральное удовлетворение от проведенного лечения и клиническую ремиссию заболевания. И не забываем, что лучший лекарь атопического дерматита – это время!



ЛИТЕРАТУРА

- Горланов И.А., Милявская И.Р., Леина Л.М., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматовенерология. М.: ИГ ГЭОТАР-Медиа, 2017. 512 с.
- Dereure O. Microbiome cutane et dermatite atopique: un second genome? *Realites Therapeutiques en Dermato-Venerologie*, 2014, 237(1): 49-51.
- Allen H et al. The presence and impact of Biofilm-Producing Staphylococci in Atopic Dermatitis. *JAMA*, 2014, 150(3): 260-265.
- Societe Francaise de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Conference de consensus. Conference pleniere le Mercredi 20 Octobre 2004, Institut Pasteur, Paris. Texte des recommandations (version texte court).
- Taieb A. Dermatite Atopique. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle, 5eme edition, Masson, 2008.
- Centre de R&D – Laboratoires Expanscience, Le Maitre M. Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant in *Dermatite atopique. Nouv. Dermatol.*, 2007, 26(Suppl 1): 1-16.
- Watson W, K.S. Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2011, 7.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma. *The Lancet*, 1998, 351: 1225-1235.
- Bohme M et al. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 1226-1231.
- Simpson EL et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 2014, Oct, 134(4): 818-823.
- Horimukai K et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 2014, 134(4): 824-830.
- Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н. [и др.]. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(2): 51-57.