

Клинические наблюдения комплексной терапии атопического дерматита среднетяжелой степени тяжести

А.С. Стадникова, <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Атопический дерматит (АтД) чаще встречается в детском возрасте, но может наблюдаться и у взрослых людей. Данной проблемой занимаются врачи разных специальностей, включая педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов и инфекционистов. Несмотря на усилия детских врачей, проблема АтД остается актуальной. Прогрессирующий рост данного заболевания среди детей и увеличение персистенции во взрослом возрасте обуславливают актуальность изучения механизмов развития АтД не только для дерматологии, но и для системы здравоохранения в целом. Наличие зуда является обязательным проявлением АтД, что влечет за собой неизбежное снижение качества жизни пациентов. Таким образом, возникают предпосылки для появления новых концепций патогенеза и поиска наиболее эффективных терапевтических методов лечения. На данный момент АтД рассматривается как взаимодействие эндогенных (нарушенный иммунный ответ, недостаточность функции эпидермального барьера) и экзогенных факторов (воздействие аллергенов, химических или физических раздражителей, микроорганизмы). В работе приведены клинические случаи применения топического ингибитора кальциневрина в лечении АтД среднетяжелой степени тяжести. Представлены пациенты с жалобами на наличие высыпаний, сопровождающихся интенсивным зудом, на коже разгибательных поверхностей конечностей, на коже лица и туловища. Применения топического ингибитора кальциневрина привело к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания АтД различных форм. Подтверждена эффективность топических ингибиторов кальциневрина в лечении АтД с выраженным противовоспалительным и противозудным действием. Длительная ступенчатая схема их применения – наиболее патогенетически оправданный и безопасный метод лечения среднетяжелых форм АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, диагностика, лечение, дети, топические ингибиторы кальциневрина

Для цитирования: Стадникова А.С. Клинические наблюдения комплексной терапии атопического дерматита среднетяжелой степени тяжести. *Медицинский совет*. 2022;16(12):100–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-100-104>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observations of complex therapy of atopic dermatitis of moderate severity

Antonina A. Stadnikova, <http://orcid.org/0000-0003-3420-4442>, tonya-st@yandex.ru

Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is more common in children, but can also occur in adults. Doctors of different specialties, including pediatricians, dermatologists, allergists-immunologists, gastroenterologists and infectious disease specialists deal with this problem. Despite the efforts of pediatricians, the problem of AD remains pressing. The progressive growth of this disease among children and increased persistence in adulthood make it important to study the mechanisms of AD not only for dermatology, but also for the health care system as a whole. The presence of pruritus is an obligatory manifestation of AD, which entails an inevitable decrease in the quality of life of patients. Thus, there are prerequisites for the emergence of new concepts of pathogenesis and the search for the most effective therapeutic methods of treatment. Currently, AD is considered as an interaction of endogenous (impaired immune response, insufficient function of the epidermal barrier) and exogenous factors (exposure to allergens, chemical or physical irritants, microorganisms). The work presents clinical cases of topical calcineurin inhibitor use in the treatment of moderate-to-severe AD. We presented patients with complaints of rashes accompanied by intense itching, on the skin of the extensor surfaces of the limbs, on the skin of the face and torso. Application of topical calcineurin inhibitor resulted in reduction of severity of subjective and objective symptoms of various forms of atd. The efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of atd with a pronounced anti-inflammatory and antipruritic effect was confirmed. Long-term staggered scheme of their use is the most pathogenetically justified and safe method of treatment of moderate forms of AD.

Keywords: atopic dermatitis, diagnosis, treatment, children, topical calcineurin inhibitors

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, неотъемлемыми характеристиками которого являются длительное рецидивирующее течение, наличие зуда, определенная эволютивная динамика, а также наследственная предрасположенность [1]. АтД чаще встречается в детском возрасте, но может наблюдаться и у взрослых людей. Данной проблемой занимаются врачи разных специальностей, включая педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов и инфекционистов. Несмотря на усилия детских врачей, проблема АтД остается актуальной. Более трети детей до 3 лет, которые проживают в крупных городах, имеют проявления данного заболевания. Согласно эпидемиологическим данным АтД поражает до 20% детей во всем мире [2]. Частота встречаемости АтД у детей в США находится в пределах 11–15% [3, 4]. По результатам кросс-секционного исследования, проведенного в США, было выявлено, что из 1 300 взрослых людей только в 7,3% случаев был выявлен АтД [5]. Такое различие в показателях наблюдается за счет того, что у 60% людей, у которых АтД был диагностирован в первые годы жизни, в подростковом возрасте наступает ремиссия заболевания [6]. В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости АтД. Многие исследователи связывают данную тенденцию с высоким уровнем социально-экономического развития населения, поэтому наибольший процент больных АтД наблюдается в странах Западной Европы [7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

АтД является мультифакторным заболеванием, в развитии которого большую роль играет сочетание наследственной предрасположенности и влияния провоцирующих факторов. Описывая провоцирующие факторы, решающую роль исследователи отводят пищевым раздражителям, лекарствам, стрессу, неблагоприятным метеоусловиям, аэроаллергенам (домашняя пыль, плесень, перхоть и шерсть животных, бытовая химия, парфюмерия и т. д.), дисбактериозам (особенно в сочетании с присоединением стафилококковой инфекции), повышенной потливости при физической нагрузке и т. д. [8]. По данным систематического обзора было выявлено, что ежедневное использование эмоленов, жизнь в сельской местности, контакт с собакой с первых дней жизни ребенка снижают вероятность развития АтД [9]. Наследственная предрасположенность к атопии и мутации гена белка филагрина, отвечающего за строение эпидермального барьера, являются основными факторами риска развития АтД [10]. Известно, что около

70% пациентов имеютотягощенный семейный анамнез по АтД или другим атопическим состояниям (астма, поллиноз). Чаще всего выявляется связь с атопическими заболеваниями по линии матери (60–70%), реже – по линии отца. При наличии атопических заболеваний у обоих родителей риск развития дерматита у ребенка составляет 60–80% [11]. Однако механизм наследования заболевания до настоящего времени точно не известен: предполагается полигенный контроль патогенетических механизмов аллергического воспаления.

Известно около 40 генов, расположенных на нескольких хромосомах, которые ответственны за развитие атопии [12]. Данные гены определяют запрограммированный системный иммунный ответ на антиген, дисбаланс продукции интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, что сопровождается повышением уровня IgE и генерализованной гиперчувствительностью [13]. В исследованиях отмечается, что медиаторы атопического воспаления (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31, ИЛ-22) способны вызывать повреждение эпидермального барьера кожи, снижая выработку филагрина, антимикробных пептидов, а также нарушая пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [14]. Ведущими иммунологическими нарушениями, выявляемыми при исследовании кожи больных АтД, являются увеличение числа активированных Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, повышенная продукция IgE-клеток и дефектный клеточно-опосредованный иммунитет. Наиболее важное следствие иммунных реакций в коже при АтД – высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления базофилами и тучными клетками. Данные биологически активные вещества во многом определяют развитие клинических симптомов заболевания, а также являются фактором, поддерживающим хроническое течение воспаления [8].

Зуд является обязательным, но не специфическим проявлением АтД. Ощущение зуда вызывается сигналами, идущими по немиелиновым гистамин-чувствительным и негистаминовым нервным волокнам С-типа, которые берут начало от дорсальных ганглиев спинного мозга и иннервируют кожу. Периферические нервные окончания в эпидермисе, сосочковом слое дермы и придатках кожи стимулируются эндогенными и экзогенными стимулами, включая гистамин, цитокины, протеазы и др. неопределенные медиаторы, выделяющиеся при воспалительных процессах [15]. При АтД зуд возникает в результате сложной реакции между негистаминовыми волокнами С-типа, кератиноцитами и иммунными клетками Th2 типа. Доказано, что цитокины Th2 типа иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-13, тимический стромальный лимфопоэтин и ИЛ-31) являются важными медиаторами хронического зуда при АтД [16, 17]. Сильный зуд значительно влияет на качество жизни пациентов с АтД. Средства для лечения АтД должны

не только уменьшать выраженность объективных симптомов заболевания, таких как эритема, уплотнение, эксфолиация, лихенификация, но и эффективно бороться с субъективными симптомами: зудом и бессонницей.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы лечения АТД включают в себя увлажнение кожи, применение фармакологической терапии, а также выявление и устранение аллергенов и раздражающих факторов внешней среды (холодный ветер, аэроаллергены, пищевые и лекарственные раздражители, стресс и т. д.). Наружное лечение при АТД является обязательным и во многом зависит от клинико-морфологических проявлений заболевания. Основными группами топических средств, применяемых в терапии АТД, являются кортикостероидные препараты (монопрепараты и их комбинации с антибактериальными и антимикотическими средствами), топические ингибиторы кальциневрина, традиционные редуцирующие препараты (деготь, нафталанская нефть, ихтиол, АСД-3 фракция), регенерирующие средства с пантотеновой кислотой, метилурацилом, солкосериллом и т. д. Общая терапия включает в себя назначение антигистаминных и десенсибилизирующих средств, седативных препаратов, при необходимости антибактериальных и противовирусных средств. В исключительных случаях при тяжелом течении заболевания применяются кортикостероидные препараты, иммуносупрессоры и биологические препараты.

По данным систематического обзора литературы в период с 1977 по 2011 гг. ученые выявили, что среди всех средств наружной терапии наиболее эффективным противозудным действием обладают топические ингибиторы кальциневрина. Далее представлены клинические наблюдения применения топического ингибитора кальциневрина в лечении больных с АТД среднетяжелой степени тяжести.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

В педиатрическое отделение Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой поступила пациентка Е., 10 лет, с жалобами на наличие высыпаний на коже разгибательных поверхностей конечностей, сопровождающихся интенсивным зудом (рис. 1). Из анамнеза известно, что с 5-летнего возраста пациентка страдает АТД. Указать причину появления высыпаний мама пациентки не могла. При проведении специфической аллергодиагностики возможной причины обострения АТД выявлено не было. Пациентке был выставлен следующий диагноз: Пруригинозная форма atopического дерматита. Пациентке было рекомендовано использование мази Такропик 0,03% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных симптомов пруритинозной формы АТД было заметно уже через 14 дней, в связи с чем было рекомендовано перейти на однократное использование. Через 28 дней у пациентки значительно регрессировали объективные симптомы заболевания: эритема, инфиль-

● **Рисунок 1.** Пациентка Е., проявления пруритинозной формы atopического дерматита на коже левого голеностопного сустава

● **Figure 1.** Patient E., manifestations of pruriginous form of atopical dermatitis on the skin of the left ankle joint



● **Рисунок 2.** Пациентка Е. через 28 дней после начала терапии

● **Figure 2.** Patient E. 28 days after the start of treatment



трация и лихенификация (рис. 2). В последующем пациентке было рекомендовано перейти на поддерживающую терапию топическими ингибиторами кальциневрина: использовать мазь Такропик 0,03% 2 раза в нед. в течение 3 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В педиатрическое отделение Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой обратился пациент Г., 17 лет, с жалобами на наличие высыпаний на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся интенсивным зудом (рис. 3). Из анамнеза известно, что с младенческого возраста пациент страдает АТД. С подросткового возраста кожный процесс приобрел распространенный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями. Обострение АТД пациент связывал с нервно-эмоциональным напряжением. Пациент смущался, когда вокруг него было много людей, и иногда даже пропускал занятия из-за проявлений АТД на открытых участках кож-

- **Рисунок 3.** Пациент Г., проявления atopического дерматита на коже предплечий и тыльной поверхности кистей
- **Figure 3.** Patient D., manifestations of atopical dermatitis on the skin of forearms and back surface of hands



- **Рисунок 4.** Пациент Г. через 14 дней после начала терапии
- **Figure 4.** Patient D. 14 days after the start of therapy



ного покрова: на лице, шее, волосистой части головы, кистях. Пациенту был выставлен следующий диагноз: Атопический дерматит, подростковая форма среднетяжелой степени тяжести, хроническое рецидивирующее течение. Больному было рекомендовано следующее лечение: применение эмоленов (увлажняющие средства) и мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было заметно в течение 2 нед. (рис. 4). Спустя 2 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (2 раза в нед.) в течение 4 нед. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

- **Рисунок 5.** Пациент О., проявления atopического дерматита на коже живота и локтевых сгибов
- **Figure 5.** Patient O. with atopical dermatitis on the skin of the abdomen and elbow bends



- **Рисунок 6.** Пациент О. через 21 день после начала терапии
- **Figure 6.** Patient O. 21 days after the start of therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

В педиатрическое отделение Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой поступил пациент О., 16 лет, с жалобами на наличие высыпаний на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся интенсивным зудом. При осмотре был выражен стойкий белый дермографизм (рис. 5). При уточнении анамнеза выяснилось, что пациент с раннего детского возраста страдает АтД. Кожный процесс носил рецидивирующий характер с чередованием периодов ремиссий и обострений. Одни из причин обострений – нервно-эмоциональное напряжение и занятия физической культурой. Пациенту был поставлен следующий диагноз: Атопический дерматит, подростковая форма, средняя степень тяжести, хроническое рецидивирующее течение. Больному было рекомендовано следующее лечение: применение эмоленов и мази Такропик 0,1% 2 раза в день. Уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания было

заметно по прошествии 3 нед. (рис. 6). Спустя 3 нед. ежедневного применения мази Такропик 0,1% было рекомендовано перейти на режим через день (2 раза в нед.) в течение 4 нед. Эмоленты с плотной текстурой были рекомендованы для постоянного применения на всю кожу туловища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, топические ингибиторы кальциневрина являются эффективными наружными средствами в лечении АтД с выраженным противовоспалительным и противозудным действием. Длительная ступенчатая схема применения топических ингибиторов кальциневрина является наиболее патогенетически оправданным и безопасным методом лечения среднетяжелых форм АтД.



Поступила / Received 10.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2022
Принята в печать / Accepted 01.06.2022

Список литературы / References

1. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211/>.
2. Williams H., Robertson C., Stewart A., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson R. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1):125–138. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70536-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70536-1).
3. Shaw T.E., Currie G.P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.251>.
4. McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):173–178.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014>.
5. Fuxench Z.C.C., Block J.K., Boguniewicz M., Boyle J., Fonacier L., Gelfand J.M. et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol*. 2019;139(3):583–590. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028>.
6. Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
7. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl_1):8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
8. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита. *РМЖ*. 2013;(2):108–114. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Patogeneticheskaya_terapiya_detey_stradayuschiy_tyaghelymi_formami_atopicheskogo_dermatita/.
9. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1–34. <https://doi.org/10.1159/000323290>.
10. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.
11. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.
12. Paternoster L., Standl M., Waage J., Baurecht H., Hotze M., Strachan D.P. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449–1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>.
13. Imahara S.D., O'Keefe G.E. Genetic determinants of the inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(5):318–324. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000140942.42247.7e>.
14. Leung D.Y.M., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.008>.
15. Yosipovitch G., Berger T., Fassett M.S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):239–250. <https://doi.org/10.1111/jdv.15973>.
16. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
17. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M., Pulka G., Mlynarczyk I., Wollenberg A. et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;376(9):826–835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606490>.

Информация об авторе:

Стадникова Антонина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; tonya-st@yandex.ru

Information about the author:

Antonina S. Stadnikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; tonya-st@yandex.ru