

Принципы терапии атопического дерматита в детском возрасте в аспекте современных представлений о патогенезе заболевания

Н. Н. Мурашкин^{1,2,3}, Э. Т. Амбарчян¹, А. И. Материкин¹

¹ ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП
121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с.1А

³ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Приведены данные о ключевых звеньях патогенеза атопического дерматита у детей. Освещены современные подходы к топической терапии атопического дерматита у детей. Представлены современные алгоритмы проактивной терапии и контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: **атопический дерматит, дети, ингибиторы кальциневрина, пимекролимус.**

Контактная информация: m_nn2001@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (3): 85—88.

Principles therapy of atopic dermatitis in childhood in the aspect of modern concepts of the pathogenesis of the disease

N. N. Murashkin^{1,2,3}, E. T. Ambarchyan¹, A. I. Materikin¹

¹ Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lomonosovsky prosp., 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russia

² Central state medical academy of department of presidential affairs
Marshala Timoshenko str.,19, s.1A, Moscow, 121359, Russia

³ M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

The article contains data on the key links in the pathogenesis of atopic dermatitis in children. The authors of the article have covered modern approaches to topical therapy of atopic dermatitis in children. Modern algorithms of proactive therapy and control over the course of the disease are presented.

Key words: **atopic dermatitis, children, calcineurin inhibitors, pimecrolimus.**

Corresponding author: m_nn2001@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 3: 85—88.

■ Атопический дерматит (АД; син. — атопическая экзема) является распространенным хроническим заболеванием, в патогенезе которого играют роль генетические, иммунные и экологические факторы. По различным данным, АД страдают от 10 до 15% детей во всем мире [1]. Заболевание характеризуется повторными эпизодами обострений и ремиссий, что негативно сказывается на качестве жизни всей семьи в целом. Актуальность проблемы у практикующих детских дерматологов объясняется тем, что дебют АД приходится на первые 6 мес. жизни у 48—75% пациентов, а до 5 лет — у 80—85% [2]. АД, как и пищевая аллергия, нередко считается начальной стадией «атопического марша», который при длительном контакте аллергенов с кожей приводит к развитию таких патологических состояний, как бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит [3]. Учитывая факт, что до 71,3% детей с АД в будущем будут страдать вышеуказанными состояниями, невозможностью излечения, основной целью дерматологов, педиатров и аллергологов является установление полного раннего контроля над заболеванием [4]. Дерматоз широко распространен в младенческом возрасте, но непрерывно рецидивирующее течение также может сохраняться и в более старшем возрасте. В зависимости от тяжести течения, так или иначе, пациентам требуется достаточно часто придерживаться поддерживающей терапии различными средствами, эффективность которой зависит от множества факторов.

Этиология и патогенез АД являются очень сложными, и представление об этом недуге за последние десятилетия значительно изменилось. Ранее, в течение длительного времени, основную причинную роль возлагали на IgE-ассоциированные аллергены, проводилось множество исследований гуморального и Т-клеточного иммунного ответа. В настоящее время считается, что АД является результатом взаимодействия между генами предрасположенности и факторами окружающей среды [5]. Так, генетический фактор при АД объясняется мутациями в генах филаггрина, лорикрина, SPINK5 и др., в конечном итоге приводящими к нарушениям барьерной функции кожи [6]. В результате происходит активная трансэпидермальна́я потеря воды, формируется патологическая сухость кожи, что обуславливает транскутанное проникновение аллергенов, а также повышается риск присоединения вторичной инфекции, чаще колонизации *S. aureus*. У части пациентов, при отсутствии генетических мутаций, барьерная дисфункция обусловлена такими триггерами, как моющие средства, экзогенные протеазы и множественные эксфолиации в результате зуда [7]. В работе T. Werfel и соавт. изучена теория чрескожной сенсibilизации к аллергенам у новорожденных. Авторами на примере новорожденных выявлено, что нарушение барьерной функции кожи является негативным прогностическим фактором, который приводит в конечном итоге к пищевой аллергии. Выявленная особенность заключается в том, что обнаружен-

ные изменения на коже преимущественно локализируются на открытых участках кожи, подвергшихся воздействию аэроаллергенов, что отражает непосредственное проникновение аллергенов в кожу у пациентов с АД [8].

T. Bieber в своих работах осветил роль Th1- и Th2-лимфоцитов в процессе сенсibilизации при АД. Th2-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, а также стимулируют гуморальный иммунный ответ в острую фазу. В хронизации процесса играют роль Th1-лимфоциты, секретируя другие провоспалительные цитокины, в том числе и интерферон- γ , ИЛ-12, ИЛ-11, ИЛ-18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и фактор роста опухоли β . В результате этого возникает повышенная выработка аллергенспецифического иммуноглобулина E (IgE) и усиление воспалительных реакций путем накопления эозинофилов и моноцитов-макрофагов в коже [9].

Ввиду хронического течения пациенты, страдающие АД, нуждаются в долгосрочной и рациональной противовоспалительной терапии. Контроль течения АД является самой важной целью специалистов, для достижения которой необходимо решение таких задач, как восстановление барьерной функции кожи, подавление микробной колонизации, подавление воспаления. Терапия АД должна быть подобрана в зависимости от тяжести течения заболевания, специфики клинической картины. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) показали высокую эффективность в период обострения АД, в связи с чем являются препаратами выбора в острой стадии. Применение топических ГКС в качестве поддерживающей терапии АД повышает риск возникновения побочных эффектов. В результате трансдермальной абсорбции возможны нежелательные эффекты, такие как атрофия кожи, стрии, гипертрихоз, стероидные акне и инфекционные осложнения. Вышеуказанные явления могут возникать даже при применении топических ГКС в интермиттирующем режиме. Следует подчеркнуть, что актуальность проблемы сохраняется даже при соблюдении базисной наружной терапии с предварительным применением эмолентов до нанесения на очаги поражения топических ГКС.

Появление топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в качестве средств терапии легкой и среднетяжелой форм АД как в период обострения, так и в качестве поддерживающей терапии явилось прорывом в лечении. Данный факт доказывает множество краткосрочных и долгосрочных исследований, особенно последнего десятилетия [10, 11]. Существующие данные о наличии субклинического воспаления у пациентов, страдающих АД, явились стимулирующим фактором для понимания необходимости проактивного лечения с целью предотвращения клинического рецидива заболевания и увеличения времени ремиссии [12, 13].

Для лечения АД разработаны два препарата, оказывающие одинаковое действие в виде ингибирования

кальциневрина: пимекролимус 1% крем (терапия детей и взрослых с легкой и средней степенью тяжести заболевания) и такролимус мазь (0,03% и 0,1% для применения у детей и взрослых со средней и тяжелой степенью заболевания), но отличающиеся селективностью действия. ТИК дают положительный эффект при АД, уменьшая воспалительную инфильтрацию и высвобождение провоспалительных цитокинов в кожу. Механизм действия (ТИК) основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации трансскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов.

В отличие от местных кортикостероидов длительное использование ТИК не несет риск развития атрофии кожи, не вызывает нарушение функции эпидермального барьера, не обладает высоким уровнем трансдермального проникновения, и поэтому они целесообразны для лечения АД, особенно в чувствительных участках кожи (например, лицо или половые органы). Так, у пациентов с тяжелым течением АД длительное применение топических ГКС в периорбитальной области влечет за собой риск возникновения вазоконстрикции и глаукомы, что также подчеркивает актуальность группы препаратов ТИК [14]. Самым частым побочным действием при применении ТИК является чувство жжения, которое компенсируется предварительным охлаждением препарата перед применением. Также во время терапии ТИК следует избегать чрезмерного воздействия естественного или искусственного солнечного света. В 2007 г. F. Arrelano и соавт. провели исследование, по данным которого нет научной обоснованности повышения риска возникновения таких серьезных осложнений, как лимфома кожи или меланома, при применении ТИК [15].

За последние 15 лет проведено достаточное количество крупных клинических исследований безопасности и эффективности применения пимекролимуса 1% в терапии АД, в которых приняли участие более 4000 детей раннего возраста. Опубликованные в 2015 г. результаты пятилетнего исследования *Petite* с участием 2418 детей в возрасте от 3 до 12 мес. отразили сопоставимую эффективность пимекролимуса 1% и топических ГКС I и II классов. У 36% пациентов при применении пимекролимуса отмечалось контролируемое течение АД и не возникало необходимости в применении топических ГКС, что дает основание сделать вывод о стероидсберегающем эффекте действия пимекролимуса. Результаты данного исследования также продемонстрировали максимальную эффективность 1% крема пимекролимуса, выражавшуюся в четырехкратном снижении площади пораженной кожи к 21-му дню применения. Это объясняется тем, что пимекролимус, являясь более липофильным, чем такролимус, приводит к медленному проникновению препарата из рогового слоя, богатого липидами, в нижние слои эпидермиса [16]. Данный факт коренным

образом меняет представление о правилах и длительности назначения крема пимекролимуса в практическом здравоохранении. Следовательно, основанием для назначения данного препарата является контроль над обострением заболевания, пролонгация ремиссии и длительная поддерживающая терапия [17].

В исследовании R. Kaufmann и соавт. продемонстрирован другой положительный терапевтический эффект применения пимекролимуса 1%. Ввиду воздействия ТИК на нервные окончания происходит уменьшение зуда уже через 48 ч у 56% пациентов, получающих в терапии пимекролимус 1% [18].

В отличие от истинных иммуносупрессивных препаратов применение пимекролимуса 1% не ассоциировано с повышением риска вторичного инфицирования. Необходимо учитывать, что повышенная бактериальная колонизация при АД обусловлена в первую очередь нарушением барьерной функции кожи и клеточного иммунитета [19].

С учетом современных терапевтических возможностей сформулированы более рациональные подходы к терапии АД. T. Luger и соавт. предложили новый алгоритм лечения дерматоза у детей с легкой и средней степенью заболевания [20]:

- купание в теплой воде в течение 5 мин в режиме каждый день или через день;
- в целях сохранения влажности кожи после купания использовать полотенце промокающими движениями;
- в период обострения АД легкой степени тяжести применять пимекролимус 1% в режиме 2 раза в день до исчезновения симптомов;
- в период обострения АД средней степени тяжести применять пимекролимус 1% в режиме 1—2 раза в день, но только через 3—4 дня терапии топическими ГКС (после снятия острого воспаления). Продолжительность терапии пимекролимусом до полного регресса клинических проявлений;
- для пациентов с рецидивирующим течением АД средней степени тяжести применять пимекролимус 1% ежедневно в течение 3 мес. и далее использовать его в интермиттирующем режиме под контролем дерматолога;
- при любой вышеуказанной клинической ситуации рекомендовано использование эмолентов.

Заключение

В настоящее время разработаны новые современные подходы к топической терапии АД. Учитывая специфику заболевания, характеризующуюся рецидивирующим течением, интегральный подход к тактике терапии с применением пимекролимуса 1% является эффективным и безопасным. Соблюдая современные алгоритмы, представляется возможным контролировать один из самых распространенных дерматозов детского возраста. ■

Литература

- Schultz Larsen F. (1993) The epidemiology of atopic dermatitis. Monographs in allergy 31: 9—28.
- Huang C., Sheng Y. Pimecrolimus Cream 1% in the Management of Atopic Dermatitis in Pediatric Patients: A Meta-Analysis. Brandner JM, ed. PLoS ONE. 2014; 9.
- Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (Suppl 6): S 118—S127.
- Kapoor R., Menon C., Hoffstad O., Bilker W., Leclerc P., Margolis D. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 9: 68—73.
- Carr W.W. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatric Drugs* 2013; 15 (4): 303—310.
- Proshutinskaya D.V. Atopicheskiy dermatit u detey. *Sovremennyy algoritm lecheniya i kontrolya nad zabolevaniyem. Vestnik dermatologii i venerologii* 2016; 2: 65—70. [Прошутинская Д.В. Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием. *Вестник дерматологии и венерологии* 2016; (2): 65—70.]
- Kezic S., Novak N., Jakasa I., et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci* 2014; 19: 542—56.
- Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., Kapp A., Roesner L.M., Karch A., et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 96—103.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010; 22 (2): 125—137.
- Hanifin J.M., Paller A.S., Eichenfield L., Clark R.A., Korman N., Weinstein G. et al. US Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (2, Suppl. 2): S 186—94.
- Simon D., Lubbe J., Wuthrich B., Wiesner A., Weber M.M., Laffitte E., Anliker M.D., Schoni M.H., Braathen L.R., Schmid-Grendelmeier P., Gilgen Bobalj N., Schneider D.: Benefits from the use of pimecrolimus-based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice: analysis of a Swiss cohort. *Dermatology* 2006; 213: 313—318.
- Mihm M.C., Soter N.A., Dvorak H.F., Austen K.F.: The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 305—312.
- Bangert C., Strober B.E., Cork M., Ortonne J.P., Luger T., Bieber T., Ferguson A., Ecker R.C., Kopp T., Weise-Riccardi S., Guettner A., Stingl G. Clinical and Cytological Effects of Pimecrolimus Cream 1% after Resolution of Active Atopic Dermatitis Lesions by Topical Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Dermatology* 2011; 222: 36-48.
- Carr W.W.: Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013 Aug; 15 (4): 303—310.
- Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A., Fernandez C., Paul C.F. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 808—816.
- Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015; 135: 597—606.
- Billich A., Aschauer H., Aszodi A., et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 2004; 269: 29—35.
- Kaufmann R., Folster-Holst R., Hoger P., et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1183—8.
- Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 641—54.
- Luger T., De Raeye L., Gelmetti C. et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 758—66.

об авторах:

Н.Н. Мурашкин — д.м.н., зав. отделением дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва
 Э.Т. Амбарчян — младший научный сотрудник, врач отделения дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва
 А.И. Материкин — врач отделения дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье