

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

УДК 616-01/09
DOI: 10.17816/RCF16160-63

© **И.В. Петрова¹, Н.Н. Омаров², М.С. Саргсян², С.А. Хамроева²,
З.С. Османова², С.Н. Прошин²**

¹ КГБУЗ «Норильская городская больница № 2» Минздрава России, Норильск;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Петрова И.В., Омаров Н.Н., Саргсян М.С., и др. Поддерживающая фармакотерапия атопического дерматита // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 60–63. doi: 10.17816/RCF16160-63

Поступила в редакцию 01.02.2018

Принята к печати 13.03.2018

◆ **Резюме.** Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Это одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40 % в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. **Цель** — профилактика развития тяжелых форм АтД и осложнений. **Методы.** Для оценки степени тяжести АтД используют полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). **Результаты и обсуждение.** В патогенезе АтД важную роль играет на-

следственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE), гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*), а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления. **Выводы.** Учитывая мультифакторность этого заболевания, особое значение приобретает поддерживающая фармакотерапия.

◆ **Ключевые слова:** атопический дерматит; поддерживающая фармакотерапия.

MAINTENANCE PHARMACOTHERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

© **I.V. Petrova¹, N.N. Omarov², M.S. Sargsyan², S.A. Khamroeva², Z.S. Osmanova², S.N. Proshin²**

¹ City Hospital of Norilsk No 2, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Krasnoyarskii region, Norilsk, Russia;

² St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia

For citation: Petrova IV, Omarov NN, Sargsyan MS, et al. Maintenance pharmacotherapy of atopic dermatitis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):60-63. doi: 10.17816/RCF16160-63

Received: 01.02.2018

Accepted: 13.03.2018

◆ **Abstract.** Atopic dermatitis (AD) — multifactorial inflammatory disease of skin characterized by pruritus, chronic recurrent process and age-related features of localization and morphology of lesions. This is one of most spread disease of skin up to 40%, meeting in all countries, in both sexes, in different age groups. **The aim.** Prevention of severe forms of AD and complications. **Methods.** To estimate the degree of atopic dermatitis was used international scale SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). **Results and discussion.** At present time the pathogenesis of atopic dermatitis is discussed in terms of heredity resulting in disturbance of skin barrier, deficiency of immune system. The later means the stimulation of Th2-

cells resulting in hyperproduction of IgE, hypersensitivity to allergens and nonspecific stimulants, colonization by pathogenic microorganism such as *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* and so on. The imbalance of autonomous nerve system with increased production of inflammatory mediators is strongly considered in the pathogenesis of atopic dermatitis too. **Conclusion.** Considering the multifactoriality of atopic dermatitis the maintenance pharmacotherapy is of particular importance.

◆ **Keywords:** atopic dermatitis; maintenance pharmacotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех хронических воспалительных заболеваний кожи из-за своей генетической и патофизиологической сложности атопический дерматит (АтД)

характеризуется самым широким спектром клинических проявлений: от слабовыраженной сухости кожи с минимальным зудом до тяжелой эритродермии. Принципиально важным при лечении больных АтД является устранение триггерных факторов: психо-

эмоциональные нагрузки, клещи домашней пыли, плесени, смена климатических зон, экологическое неблагополучие окружающей среды, нарушение диетического режима, нарушение правил и режима ухода за кожей, нерациональное использование синтетических моющих средств, а также шампуней, мыла, лосьонов с высоким значением pH, табачный дым и прочее [7]. В связи с недавним прогрессом в исследованиях генетических и иммунологических особенностей развития АТД, а также роли различных факторов окружающей среды возникла новая стратегия в лечении АТД. Лечение АТД основывается на купировании двух кардинальных признаков заболевания — сухости и зуда кожи. С этой целью больным рекомендуют постоянно использовать эмолиенты и топические противовоспалительные препараты — кортикостероиды и/или ингибиторы кальциневрина. Вместе с тем существуют исследования, убедительно подтверждающие наличие субклинического воспаления, сопровождающегося нарушением барьерной функции кожи, продукцией цитокинов и инфильтрацией лимфоцитов. Новая стратегия терапии — проактивная терапия — направлена на достижение контроля и поддержание ремиссии АТД. Это позволяет быстрее добиваться контроля АТД и уменьшать риск развития рецидивов заболевания [8, 9]. В связи с этим целью лечения является профилактика развития тяжелых форм АТД и осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки степени тяжести АТД используют полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, экскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по четырехуровневой шкале: 0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует использовать правило «девятки», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту

всей поверхности кожи. Цифрами указано значение площади для больных в возрасте старше 2 лет, а в скобках — для детей в возрасте до 2 лет. Субъективные симптомы (ощущение зуда, нарушение сна) оценивают у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводят с помощью родителей, которым предварительно объясняют принцип оценки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные атопическим дерматитом требуют динамического наблюдения с регулярной оценкой остроты, тяжести и распространенности кожного процесса во время каждого визита к врачу. Терапия может меняться как с усилением (переход на более высокую степень лечения) при утяжелении клинических проявлений, так и с применением более щадящих методов терапии (понижение степени лечения) в случае положительной динамики заболевания. В настоящее время при лечении больных атопическим дерматитом широкое применение нашел ступенчатый подход для выбора адекватной терапии [5]: 1) каждая последующая степень лечения дополняет предыдущую; 2) в случае присоединения инфекции к лечению необходимо добавить антисептические/антибактериальные препараты; 3) при неэффективности терапии следует исключить нарушение комплаентности и уточнить диагноз (рис. 1).

В большинстве случаев, как показал анализ исследований, после начала традиционной терапии достичь длительного контроля симптомов АТД не удается. Лишь при использовании системной терапии, включая такие иммуносупрессанты, как азатиоприн, циклоспорин, метотрексат и микофенолат натрия, а также фототерапию, всего у 15 % больных достигается длительная ремиссия, а у 50 % достоверно улучшаются клинические симптомы по сравнению с исходным состоянием [1]. Без адекватной терапии (часто из-за бездействия или несоблюдения рекомендаций врача со стороны пациента/родителей детей) АТД имеет склонность к прогрессированию. В стадии обострения наряду с увеличением площади поражения кожи у больных усиливаются зуд и сухость, появляются папулы, мокнутие и корочки.

	Среднетяжелая степень: SCORAD 15–40 / рецидивирующий атопический дерматит	ТГКС или топические блокаторы кальциневрина
	Легкая степень: SCORAD < 15 / транзиторный атопический дерматит	ТГКС или топические блокаторы кальциневрина
Базисная терапия		Обучающие программы, эмолиенты, масла для ванн, элиминационная диета у пациентов, склонных к пищевой аллергии, устранение аллергенов (в случае их выявления при аллергологическом исследовании)

Рис. 1. Выбор фармакотерапии при различной тяжести атопического дерматита, исходя из шкалы SCORAD

Как известно, в целом тяжелый АтД характеризуется волнообразным течением и склонностью к развитию бактериальных и вирусных инфекций кожи (в том числе такого тяжелого осложнения, как герпетиформная экзема) [1–5]. Этот аспект имеет решающее значение для широкого внедрения в клиническую практику новых стратегий лечения АтД, поскольку по своему патогенезу АтД представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи. В частности, так называемая проактивная терапия с научной точки зрения подразумевает необходимость проведения лечения субклинического воспаления при АтД, которое также характеризуется изменением барьерной функции кожи, накоплением воспалительных медиаторов, инфильтрацией лимфоцитами и т. п. даже при внешне здоровой на вид коже [2, 3]. В многочисленных исследованиях установлено: проактивная терапия, направленная на поддержание ремиссии заболевания с помощью длительного использования топического ингибитора кальциневрина такролимуса, позволяет подавлять субклиническое воспаление [6]. Кроме того, хорошо известно, что именно местная терапия наиболее эффективна в качестве поддерживающего лечения для достижения оптимального контроля при АтД. Неоспорим тот факт, что топические кортикостероиды следует назначать больным лишь в стадии обострения АтД коротким курсом в правильно подобранной достаточной дозе (например, используя правило фаланги) [1, 4, 5]. Напротив, топические ингибиторы кальциневрина показывают лучшее соотношение польза/риск при длительном использовании и оказывают более существенное влияние на исход лечения [1, 4, 5]. Подобный эффект наиболее выражен у такролимуса, применение которого показано в лечении АтД средней и тяжелой степеней тяжести [1, 5]. Обе группы препаратов — топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина — обладают противовоспалительным эффектом, однако отличаются не только по механизму действия, но и отсутствием побочных эффектов, которые более присущи наружным кортикостероидам (в частности, они не вызывают атрофии кожи). Так, топические ингибиторы кальциневрина ингибируют активность Т-лимфоцитов, в результате чего подавляется продукция многочисленных медиаторов воспаления, участвующих в развитии и поддержании аллергического воспаления кожи при АтД [1, 5]. Кроме того, из-за более высокой молекулярной массы, абсорбция наружного ингибитора кальциневрина такролимуса из кожи ниже, чем у топических стероидов. Данное свойство признается большим преимуществом препарата, поскольку такролимус мазь при остром воспалении и выраженном нарушении барьерной функции кожи больше абсорбируется, в то время как при улучшении проявлений АтД он поглощается кожей в меньшей степени [5]. Такролимус мазь 0,03 % назначают детям в возрасте 2–16 лет два раза в сутки до полного купирования очагов по-

ражения кожи (обычно 3–4 недели), затем после достижения ремиссии заболевания — 2–3 раза в неделю длительно. Следует подчеркнуть, что топические ингибиторы кальциневрина необходимо назначать больным в самом начале клинических проявлений АтД (проактивная терапия). Это очень важный подход к современному лечению такого хронического заболевания, каким является АтД, поскольку системных побочных эффектов у препарата даже при длительном применении не обнаружено. Кроме того, установлено, что такролимус мазь улучшает барьерную функцию кожи, в то время как топические стероиды существенно ухудшают ее биофизические свойства [5]. В связи с этим такролимус мазь считается безопасным препаратом. Из побочных эффектов у мази такролимуса может отмечаться жжение кожи (особенно в начале использования), которое в течение нескольких дней спонтанно проходит, в противном случае его можно уменьшить путем предварительного нанесения увлажняющего средства или сочетая мазь с топическими кортикостероидами в течение короткого времени. Такролимус мазь не рекомендуется наносить на эрозивные поверхности кожи, высыпания инфекционного характера, а также больным ихтиозоформной эритродермией (синдром Нетертона), при которых уровень препарата в крови может увеличиться из-за повышения его абсорбции. Кроме того, по соображениям безопасности такролимус мазь не следует назначать пациентам с нефропатией, беременным и детям в возрасте младше двух лет, а также пациентам, получающим фототерапию. При использовании такролимуса следует избегать чрезмерного воздействия ультрафиолетового света. Риск развития лимфомы и рака кожи не увеличивается при длительном наружном применении такролимуса [5]. Метаанализ многих исследований подтверждает существенное превосходство такролимуса по сравнению с 1 % пимекролимус кремом в лечении АтД у детей и взрослых, страдающих средней и тяжелой формами заболевания. Кроме того, показано, что такролимус мазь поможет полностью контролировать воспаление кожи при АтД, если использовать ее вовремя и в правильной дозировке.

Выводы

Конечной целью терапии АтД остается достижение полного контроля течения заболевания, что должно помочь в предотвращении его обострений и осложнений. Если состояние пациента не улучшается через месяц от начала терапии АтД, его следует направить к специалисту [1, 5]. Дерматолог и/или аллерголог-иммунолог тщательно осматривает таких пациентов, принимая во внимание симптомы и признаки заболевания, а также проводит дифференциальный диагноз АтД (в частности, исключают такие заболевания, как чесотка, себорейный дерматит, контактный дерматит, которые иногда могут

быть похожи на АтД) и исключает его осложнения бактериального, вирусного или грибкового характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии atopического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. – 20–26. [Kubanova AA, Proshutinskaya DV, Tekucheva LV, Avdienko IN. Integral approach to the external therapy of atopical dermatitis. *Vestn Dermatol Venerol.* 2010;(1):20-26. (In Russ.)]
2. Danby SG. Staphylococcus aureus in atopical dermatitis: a diverse problem? *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1164. doi: 10.1111/bjd.15942.
3. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. Difficult to control atopical dermatitis. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):6. doi: 10.1186/1939-4551-6-6.
4. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopical dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):579-585. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x.
5. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese Guideline for Atopical Dermatitis 2014. *Allergol Int.* 2014;63(3):377-398. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0769.
6. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Oro S, et al. Role of the nurse in care of bullous pemphigoid. *Revue de l'infirmiere.* 2010(160):38-40.
7. Reitamo S, Remitz A. An update on current pharmacotherapy options in atopical dermatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(11):1517-1524. doi: 10.1517/14656566.2014.915941.
8. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopical dermatitis – a vehicle-controlled trial. *Dermatology.* 2002;204(1):56-59. doi: 10.1159/000051811.
9. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopical dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1615-1625.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1079.

♦ Информация об авторах

Инна Викторовна Петрова — врач-дерматовенеролог, заведующая кожно-венерологическим диспансерным отделением КГБУЗ «Норильская городская больница № 2» Минздрава России, Норильск. E-mail: doctorinna07@mail.ru.

Нажмудин Назирбекович Омаров — студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: onazhmudin@br.ru.

Миша Сарикович Саргсян — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: www.michel.ru@mail.ru.

Сайёра Анваровна Хамроева — студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sayera.khamroeva@yandex.ru.

Зарема Саидахмедовна Османова — студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zarema.osmanova.94@mail.ru.

Сергей Николаевич Прошин — профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

♦ Information about the authors

Inna V. Petrova — dermatologist, the Head of Division of Dermatology and Venereology, City Hospital of Norilsk No 2, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Krasnoyarskii region, Norilsk. E-mail: doctorinna07@mail.ru.

Najmudin N. Omarov — 6th year student of Medical faculty, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg. E-mail: onazhmudin@br.ru.

Misha Sarikovich Sargsyan — 6th year student of Medical faculty, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg. E-mail: www.michel.ru@mail.ru.

Saiyora A. Khamroeva — 6th year student of Medical faculty, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg. E-mail: sayera.khamroeva@yandex.ru.

Zarema S. Osmanova — 6th year student of Medical faculty, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg. E-mail: zarema.osmanova.94@mail.ru.

Sergei N. Proshin — Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomy, St. Petersburg State Medical Pediatric University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg. E-mail: psnjsn@rambler.ru.