

Секреты ведения детей с атопическим дерматитом

На вебинаре «Здоровая кожа — здоровый малыш», проведенном Союзом педиатров России 28 октября 2021 г., состоялся симпозиум, посвященный особенностям ведения детей с атопическим дерматитом.

С первым докладом выступила академик РАН, профессор, д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова и рассказала о возможных траекториях развития атопического марша, которые могут быть индивидуальны для каждого ребенка. У 65% детей к 7 годам, а у 74% к 16 годам может отмечаться спонтанная ремиссия атопического дерматита (АтД). Риск развития АтД у детей при наличии у обоих родителей данного заболевания составляет 80%; если болен один родитель, риск развития АтД составляет 50% и увеличивается в 1,5 раза, если больна мать. Приблизительно у каждого второго ребенка отмечается раннее начало АтД (в возрасте от 2 до 6 мес). Лектор отметила, что АтД наносит пациентам значительный ущерб, оказывает влияние на повседневное функционирование и имеет долгосрочные последствия. Социально-экономическое бремя заболевания при АтД обусловлено наличием частого и интенсивного зуда, существенным нарушением качества жизни, влиянием на трудоспособность, присоединением сопутствующих болезней, частыми обострениями, нарушениями сна, а также психического здоровья. Л.С. Намазова-Баранова продемонстрировала данные интернационального исследования жизни детей с АтД (Isolate), по результатам которого было показано, что нарушения сна при АтД прогрессируют с возрастом и утяжелением болезни, кроме того, заболевание у детей ассоциируется с плохой успеваемостью и может негативно влиять на школьную жизнь, когда социальные отношения и отношения между сверстниками принимают негативный характер. В исследовании было доказано, что пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением АтД могут подвергаться повышенному риску ментальных расстройств, таких как депрессия, тревожность, эмоциональные и поведенческие проблемы, что сильнее коррелировало с мужским полом. Частота суицидального мышления среди подростков с АтД почти на 50% выше, чем среди детей, которые никогда не страдали данным заболеванием. Лектор привела результаты опроса и комплексного обследования когорт детей подросткового возраста из 8 регионов Российской Федерации, проведенного в 2016–2021 гг., включавшего клинический осмотр мультидисциплинарной командой специалистов, инструментальное и лабораторное обследования, а также обследование когнитивной сферы и выполнение психолого-педагогических методик. В 2016–2018 гг. было обследовано 2534 ребенка, и у каждого третьего выявлена аллергия, при этом АтД выявлялся в 2% случаев. В 2020–2021 гг. при комплексном обследовании 343 подростков из 3 городов Российской Федерации (г. Ульяновск, г. Тюмень и г. Челябинск) аллергическая патология была выявлена у каждого 4-го подростка, частота АтД составила 14%, АтД сочетался с другими аллергическими болезнями. Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула, что распространенность аллергических болезней по результатам осмотра и проведенного ком-

плексного обследования (26,24%) была значительно выше данных о частоте аллергии по результатам опроса школьников, предшествовавшего обследованию (5,54%). В Челябинске АтД выявлялся чаще (8,42%), чем в других городах. В заключение Л.С. Намазова-Баранова рассказала о проблеме нехватки специалистов, в том числе аллергологов-иммунологов, в регионах и привела данные из доклада заместителя министра здравоохранения Российской Федерации Т.В. Семеновой, свидетельствующие о том, что в нашей стране в настоящее время работают 2219 аллергологов-иммунологов, из них детских аллергологов — 979 человек, из которых 328 специалистов работают в Москве/МО/Санкт-Петербурге.

В своем докладе, посвященном современным представлениям об эпидермальном барьере, д.м.н., профессор Е.А. Вишнева рассказала об исследовании, показавшем, какие факторы риска могут влиять на развитие АтД тяжелого течения, а именно: ранний дебют заболевания, отягощенная наследственность по атопии, развитие полисенситизации, наличие мутации филагрина (ФЛГ), неблагоприятная окружающая среда. Докладчик охарактеризовала защитную функцию кожи, которая является эффективным барьером с избирательной проницаемостью между внутренней средой и внешним миром. Физический барьер представлен роговым слоем, компонентами эпидермиса (десмосомы, плотные межклеточные контакты); химический/биохимический (антимикробный) барьер (врожденный иммунитет) — это липиды, органические кислоты, лизосомы, антимикробные пептиды (АМП); иммунный барьер систем гуморального и клеточного иммунитета состоит из клеток Лангерганса, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов. Е.А. Вишнева дала подробную характеристику роговому слою кожи, основными защитными свойствами которого являются сохранение механической целостности / пластичности кожи, гидратация, антимикробная защита, защита от ультрафиолетовых лучей и антиоксидантов, водонепроницаемость, ксенобиотическая защита. Было отмечено, что концепция формирования АтД и сенситизации на сегодняшний день заключается в том, что под воздействием внешней среды в комплексе с генетическими факторами происходит нарушение барьерной функции кожи, далее за счет воздействия аллергенов (пищевых и окружающей среды) реализуются сенситизация и воспаление с фенотипическими проявлениями АтД. На барьерную функцию кожи могут влиять множество факторов: иммунная дисрегуляция, недостаточность ФЛГ, дефицит АМП, изменение состава межклеточных липидов рогового слоя, изменение микробиома кожи. У пациентов с АтД отмечается дефицит белков плотных контактов, особенно при мутациях ФЛГ. Было подчеркнуто, что множество исследований показали существенный вклад наследственного или приобретенного дефицита ФЛГ в патогенез АтД, ФЛГ играет ключевую

структурную и функциональную роль в эпидермисе, значимо влияя на гомеостаз кожи. Ламеллярные тельца транспортируют АМП в межклеточные домены, а АМП формируют врожденный многомерный эпителиальный химический барьер, реализующий защитную роль кожи. Дефицит АМП и гиперэкспрессия цитокинов Т2-типа в коже при АтД могут приводить к частым бактериальным инфекциям, дефектам кожного барьера, влиять на pH кожи. Важным компонентом является внеклеточный матрикс, который богат свободными жирными кислотами, холестерином и церамидами. Разрушение липидной структуры ведет к увеличению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), снижению гидратации кожи и нарушению барьерной функции кожи как в очагах поражения АтД, так и вне их. Спикер также дополнила, что важным компонентом в процессе реализации нарушений барьерной функции кожи является изменение дифференцировки клеток эпидермиса. Таким образом, дефицит ФЛГ, дисфункция барьера ведут к ТЭПВ, увеличению чрескожного воздействия аллергена, формированию ксероза кожи. Мутации, приводящие к потере функции ФЛГ, могут также являться фактором риска развития других аллергических болезней, таких как бронхиальная астма, и часто отмечаются у пациентов, у которых АтД персистирует и во взрослом возрасте. Докладчик рассказала, что в реализации зуда при АтД участвуют множество медиаторов, при хроническом зуде расчесы становятся причиной повреждения кожи, что, в свою очередь, приводит к активации STAT3 в астроцитах рогов спинного мозга, замыкается порочный круг, включающий зуд, расчесывание и хронический зуд. Таким образом, подчеркнула Е.А. Вишнева, визуально еще здоровая кожа может иметь дисфункцию эпидермального барьера, сниженное разнообразие поверхностного микробиома, увеличенную ТЭПВ. В дальнейшем в пораженной коже клетки Лангерганса, воспалительные эпидермальные дендритные клетки, неся на себе специфический IgE, связанный с высокоаффинным рецептором к IgE, реализуют Т2-воспаление; интерлейкины IL-4, IL-13, IL-31 непосредственно активируют сенсорные нервы, что способствует возникновению зуда. Первичная профилактика развития АтД, атопического марша характеризуется «барьерными подходами» и заключается в улучшении барьерной функции кожи. При этом лектор отметила, что если первичная профилактика терпит неудачу, то развивается АтД, сенсibilизация, что сопровождается увеличением ТЭПВ, колонизацией кожи *S. aureus*, плотной Т-клеточной инфильтрацией кожи, что в дальнейшем приводит к развитию атопического марша.

В докладе были представлены основные цели лечения АтД: достижение клинической ремиссии, отсутствие признаков воспаления, улучшение барьерных свойств кожи, предупреждение и устранение вторичного инфицирования кожи, профилактика развития атопического марша, улучшение качества жизни больного и его семьи. Докладчик остановилась на возможных подходах к лечению, доступных на сегодняшний день, — «реактивной» и «проактивной» терапии с применением противовоспалительных препаратов. Наружная терапия АтД включает применение эмоленов, восстанавливающих барьерные свойства кожи. Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), купирующие аллергическое воспаление в коже, в том числе и субклиническое, пригодны для применения на чувствительных участках кожи, прекрасно подходят для длительного контроля АтД, обладают противозудным эффектом и восстанавливают кожный барьер. Топические глюкокортикостероиды (ТГКС), являясь пре-

паратами первой линии, хорошо купируют аллергическое воспаление, позволяют быстро снять зуд и другие проявления АтД, но имеют ограничения по длительности и площади нанесения в связи с нарушением кожного барьера при длительном использовании. Е.А. Вишнева охарактеризовала оптимальный эмомент для восстановления барьерной функции кожи: он должен снижать ТЭПВ, улучшать гидратацию рогового слоя, защищать кожу от проникновения аллергена. Докладчик представила результаты исследований, свидетельствующие о том, что продолжительное применение 1 раз в день базовой терапии эмолентами у детей раннего возраста в сравнении с применением по необходимости может влиять на снижение частоты развития АтД. В то же время другие исследования не показали столь активного влияния применения эмоленов на профилактику развития атопического марша как в группе риска, так и в популяции. В данных исследованиях не проверялась приверженность применению эмоленов, а эмоменты не были идеальными, часть из них содержали арахисовое масло или нафалан. Для уточнения профилактического влияния применения эмоленов требуются дальнейшие качественные исследования с участием больших когорт детей раннего возраста. В заключение были озвучены ключевые положения: несомненно, АтД остается значимой проблемой, кожный барьер является важнейшим фактором, в том числе для иммунной системы растущего ребенка, своевременное и правильное осуществление мероприятий профилактики может помочь повлиять на риск развития АтД / атопического марша, ведение детей с АтД должно быть комплексным, а наружная терапия — включать как базисное, так и противовоспалительное лечение.

Следующий доклад — к.м.н. Ю.Г. Левиной — был посвящен принципам ведения детей с АтД на основе отечественных клинических рекомендаций для детей и взрослых, обновленных в 2021 г., в соответствии с которыми необходим комплексный подход к лечению АтД, включающий базовую терапию эмолентами, которая должна проводиться регулярно для восстановления водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также противовоспалительную терапию, обучение и реабилитацию пациента. Объем терапии при АтД определяется выраженностью клинических проявлений; был подробно представлен ступенчатый подход к нему. Наружная терапия является обязательной и важной частью комплексного лечения АтД любой степени тяжести. Докладчик отметила, что эмоменты рекомендуются всем пациентам с АтД независимо от степени тяжести, могут использоваться в форме лосьонов, кремов, мазей, моющих средств, должны применяться в достаточном объеме (у ребенка — до 250 г в неделю, не менее 3–4 раз в день) как самостоятельно, так и после водных процедур. Выбор препарата и его формы осуществляется индивидуально, с учетом предпочтений пациента, особенностей кожи, сезона, климатических условий. Средства на мазевой основе (более жирные) можно использовать в холодное время года, а летом следует применять кремы и гели с высоким содержанием воды.

ТГКС обладают комплексным противовоспалительным, противозудным и иммуномодулирующим эффектами. Препараты воздействуют на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, таким образом, они могут предотвращать формирование эпукутанной сенсibilизации и развитие системного иммунного ответа с вовлечением в процесс других органов-мишеней. Своевременное начало наружной терапии

при первых признаках аллергического воспаления в коже, нанесение препарата на все пораженные участки столько дней, сколько необходимо для полного купирования симптомов, позволяет быстро достичь и поддерживать контроль над АД, улучшает качество жизни пациентов и их родителей. Прерывание курса лечения ТГКС до достижения полного контроля над симптомами увеличивает риск возникновения нового обострения АД. Была представлена классификация ТГКС по степени активности. При легком течении АД предпочтительно применение слабо- и умеренно-активных ТГКС, а при среднетяжелом и тяжелом течении — активных и высокоактивных ТГКС в минимальных эффективных дозах. Кратность нанесения определяется особенностями фармакокинетики стероида. Для быстрого лечения обострения АД возможно использование средств для наружной терапии и эмоленов с применением влажных повязок. Докладчик обратила внимание слушателей на то, что следует соблюдать осторожность при использовании ТГКС средней и высокой силы действия с применением влажных повязок в связи с риском угнетения функции надпочечников. Также не рекомендуется разведение ТГКС индифферентными мазями, так как это не уменьшает частоту возможных побочных эффектов, но сопровождается значимым снижением терапевтической эффективности препаратов. Ю.Г. Левина напомнила о необходимости учитывать тот факт, что анатомические области с тонким эпидермисом значительно более проницаемы для ТГКС.

ТИК показаны для использования именно на чувствительных участках кожи и могут применяться так долго, как это необходимо. ТИК — это нестероидные препараты, клеточно-селективные ингибиторы провоспалительных цитокинов, подавляющие высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками, что приводит к предотвращению зуда, покраснения и отека. Такролимус 0,03% мазь применяется для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД у детей старше 2 лет в случае резистентности заболевания к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым, наносится 2 раза в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать 3 нед. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного регресса очагов поражения. При отсутствии положительной динамики в течение 14 дней необходима повторная консультация врача для уточнения дальнейшей тактики терапии. Через 12 мес поддерживающей терапии (при использовании такролимуса 2 раза в неделю) следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. Пимекролимус 1% крем показан как для кратковременного, так и для длительного лечения АД легкой и средней степени тяжести у детей с 3 мес, особенно на чувствительных участках кожи. Препарат назначают 2 раза в сутки на пораженные участки кожи любых частей тела, включая голову, лицо, шею, области опрелостей; возможно длительное применение по интермиттирующей схеме. При первых признаках рецидива АД терапию следует возобновить. Если симптомы заболевания сохраняются в течение 6 нед, следует провести повторную оценку состояния пациента. Учитывая тот факт, что кожный барьер на чувствительных участках кожи более тонкий, пимекролимус является препаратом выбора по сравнению с ТГКС для использования в этих зонах. Ю.Г. Левина представи-

ла данные исследований, свидетельствующие об отсутствии возникновения атрофии кожи на фоне применения пимекролимуса в сравнении с высокоактивными ТГКС, а также о способности данного препарата восстанавливать атрофию кожи, вызванную ТГКС у 46,5% пациентов. Кроме того, докладчик уточнила, что чувствительная кожа характеризуется более высокой чрескожной проницаемостью, а пермеация пимекролимуса (проникновение в глубокие слои кожи), по результатам исследований, оказалась в 70–110 раз ниже в сравнении с высокоактивными ТГКС и в 9–10 раз ниже в сравнении с мазью такролимуса. Ю.Г. Левина озвучила общие правила применения ТИК: препараты могут наноситься на участки кожи, на которых нежелательно длительное применение ТГКС; не рекомендуется их применение при бактериальной и/или вирусной инфекции; в период лечения следует избегать попадания на кожу солнечных лучей, посещения солярия, ультрафиолетового облучения кожи УФ-лучами В или А, ПУВА-терапии; нельзя назначать больным с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или пациентам, принимающим иммуносупрессивные препараты. Среди преимуществ пимекролимуса лектор выделила возможность нанесения смягчающих и увлажняющих средств сразу после нанесения и впитывания препарата. После нанесения мази такролимуса смягчающие средства можно использовать только через 2 ч. Таким образом, докладчиком было сделано заключение, что применение ТИК на чувствительных участках тела и на лице, а ТГКС — на всех остальных пораженных областях может быть обоснованной и экономически эффективной стратегией. С целью устранения и предупреждения вторичного инфицирования при АД могут применяться антисептики, а у пациентов с АД, осложненным бактериальной и/или грибковой инфекцией кожи, возможно применение многокомпонентных наружных средств с антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Системные антигистаминные препараты могут быть использованы при АД, если на фоне наружной терапии ТГКС или ТИК противозудный эффект не является достаточным, предпочтение отдается препаратам II поколения вследствие лучшего их профиля безопасности по сравнению с препаратами I поколения. У пациентов старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым течением АД при неэффективности стандартной терапии и отсутствии противопоказаний показана системная терапия с применением генно-инженерного биологического препарата дупилумаба, представляющего собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело изотипа IgG4, блокирующее эффекты ключевых цитокинов воспаления IL-4 и IL-13. Пациентам с АД средней и тяжелой степени течения может быть рекомендовано ультрафиолетовое облучение кожи (фототерапия). При наличии сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам, контакт с которыми вызывает обострение АД и/или респираторные проявления (аллергический ринит, бронхиальная астма), рекомендуется аллерген-специфическая иммунотерапия. В завершение доклада Ю.Г. Левина рассказала о мероприятиях первичной, вторичной и третичной профилактики АД и еще раз подчеркнула, что для эффективного лечения этой нозологии необходимо проводить обучение пациентов и их родителей правилам ухода за кожей, корректному использованию эмоленов, наружных противовоспалительных препаратов, ограничению контакта с неблагоприятными факторами внешней среды.