

Кохан М.М., Кениксфест Ю.В.

Новый подход к проведению наружной терапии больных атопическим дерматитом

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Kokhan M. M, Keniksfest J. V.

Substantiation of new tactics of topical treatment of Atopic Dermatitis

Резюме

Представлены современные данные о патогенезе атопического дерматита (АД), в том числе роль генетически детерминированных дефектов эпидермиса, иммунопатологические механизмы формирования острых и хронических манифестаций дерматоза, а также доказательства наличия «субклинического» воспаления в коже вне очагов поражения. Приведены доказательные исследования, обосновывающие рациональность применения новой тактики «проактивного» наружного лечения больных АД с использованием противовоспалительных средств (топических глюкокортикостероидов или мази такролимуса) в сочетании с эмульгентами, что повышает общую результативность терапии и пролонгирует длительность клинической ремиссии дерматоза. **Ключевые слова:** атопический дерматит, патогенез, терапия, топические глюкокортикостероиды, мометазона фуоат крем, мазь; флутиказона пропионат крем, мазь; такролимуса мазь

Summary

Modern data about the pathogenesis of atopic dermatitis (AD), including a role of genetically determined defects of epidermis, immunologic mechanisms of acute and chronic manifestations of AD, and also the proof of presence of a 'subclinical' inflammation in a skin out of the lesions - are presented. The demonstrative studies proving rationality of a new tactics of 'proactive' topical treatment of AD with using of anti-inflammatory drugs (topical glucocorticosteroids or tacrolimus) in a combination with emollients are describe. This new «proactive» treatment raises the general productivity of therapy and prolongs duration of clinical remission of AD.

Keywords: atopic dermatitis, pathogenesis, treatment, topical glucocorticosteroids, mometasone furoate, fluticasone propionate, tacrolimus

Введение

Атопический дерматит (АД) – это хроническое, рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, отличающееся широким спектром клинических проявлений, эволютивным возрастным полиморфизмом, постоянным и мучительным симптомом которого является зуд кожи [1, 2, 3, 4].

Клинические манифестации при АД сопровождаются выраженным зудом, отличаются многообразием, а наиболее активные проявления острой фазы заболевания представлены распространенными экзематизированными проявлениями с гиперемией, отеком, экссудацией и мокнутием кожи. Фаза хронического воспаления, напротив, характеризуется длительным присутствием очаговой инфильтрации, формированием поверхностного гиперкератоза, лихенификации, фиссуризации, сухости и шелушения кожи. Большинство исследователей рассматривают АД в качестве заболевания детского возраста, с дебютом до 5 лет в 85% случаев; при этом, примерно у каждого пятого пациента дерматоз продолжается и во взрослом возрасте [5, 6].

Анализ литературных данных и клинический опыт свидетельствуют о том, что у взрослых пациентов с АД высыпания в основном локализуются на коже лица и шеи, спины, на передней поверхности грудной клетки, в области кистей и предплечий, носят особенно затяжной характер, сопровождаются сильным мучительным зудом и резистентны к стандартной терапии [7, 8].

В Российской Федерации, несмотря на совершенствование клинико-терапевтических подходов, проводимую диспансерную и профилактическую работу специалистов, одногодичная заболеваемость АД среди детей в 2009 – 2010 гг. достигала 1134,0 – 1082,0 на 100 тысяч детского населения, а среди взрослых составила 96,6 – 87,7 случаев на 100 тысяч взрослых, при этом доля взрослых пациентов среди всех больных АД была 36,7 – 35,1% [9].

Высокая заболеваемость среди детей и взрослых, нередкое формирование тяжелых форм дерматоза с частыми обострениями и резистентностью к общепринятым методам терапии, что особенно характерно для пациентов с дли-

тельным анамнезом заболевания, диктуют необходимость дальнейшей оптимизации терапии АД, в том числе и его наружного лечения, являющегося неотъемлемой составляющей терапевтического комплекса [10, 11].

Основным и ведущим механизмом развития АД считается иммунный, развитие которого сопровождается активацией и аккумуляцией в коже лимфоцитов Т-хелперов второго и первого порядка, доказанным является участие в формировании воспаления эпидермальных дендритных клеток (клетки Лангерганса), тучных клеток, эозинофилов и макрофагов. Активированные иммунокомпетентные клетки кожи при минимальной стимуляции синтезируют и высвобождают повышенные количества провоспалительных цитокинов и хемокинов, играющих роль в формировании зуда и рекрутирующих в кожу все новые клеточные элементы, что определяет формирование воспалительного дермального инфильтрата. Особое место в иммунопатогенезе АД отводится кератиноцитам, обладающим высокими иммунными потенциалами к высвобождению большого количества провоспалительных цитокинов под влиянием механического раздражения, что и происходит при расчесывании кожи пациента с АД [1, 5, 12].

В соответствии с изученными механизмами формирования воспалительных очагов в коже больных АД была разработана и общепринята («парадигма») терапии заболевания, которая включает обязательное применение средств для наружного лечения с ежедневным использованием смягчающих, увлажняющих кожу препаратов, противовоспалительную терапию с применением топических глюкокортикостероидов (ТКС) или топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), назначаемых до полного регресса высыпаний и исчезновения зуда [13, 14]. Такой подход к лечению, в целом определяемый как «реактивный», хорошо изучен, используется в клинической практике. Выбор противовоспалительного препарата для наружного лечения больного АД производится лечащим врачом индивидуально для каждого пациента и зависит от возраста больного, тяжести и морфологических особенностей клинических проявлений; локализации процесса, эффективности предшествующего лечения. В то же время, многими авторами подчеркивается факт возникновения частых обострений АД, провоцируемых экзогенными и эндогенными «триггерами», невозможность сохранения длительной клинической ремиссии, что драматично снижает качество жизни больных и членов их семей [15, 16, 17].

Данные последних лет свидетельствуют о том, что важным фактором патогенеза АД является установленный, генетически детерминированный дефект барьерной функции эпидермиса в очагах поражения и на неизменной коже. Основой такого феномена является выявленный более чем у трети больных с АД дефект гена филагрина, приводящий к недостаточному синтезу липидов кератиноцитами, снижению содержания в эпидермисе естественного увлажняющего фактора. Кроме генетической предрасположенности к недостаточности липидов в эпидермисе важным является факт деградации уже имеющихся молекул липидов в присутствии провоспалительных цитокинов, выделяемых лимфоцитами хелперами второго порядка (Th2), что в целом определяет тесную взаимосвязь активности иммунного воспаления кожи и дефектов липидных структур [18, 19, 20]. Наруше-

ние целостности эпидермального кожного барьера и липидной мантии доказательно повышают степень проницаемости кожи для аллергенов и раздражителей, усиливают трансэпидермальную потерю воды эпидермисом, что обуславливает повышенную сухость кожи, сопровождающуюся интенсивным зудом и выраженным шелушением. Исследования с очевидностью показали, что описанные конституциональные и приобретенные дефекты эпидермальных функций (снижение продукции нативных липидов, повышенная потеря воды и проницаемость эпидермиса) фиксируются не только в очагах остро и хронического воспаления у больных с АД, но и в неизменной коже [21, 22, 23]. Патоморфологические и иммуногистохимические исследования кожи больных АД вне очагов обострения установили наличие остаточной инфильтрации дермы Th-2 лимфоцитами, умеренного отека эндотелиальных клеток сосудов, утолщение базальной мембраны, активированное состояние резидентных дендритных клеток эпидермиса, лимфоцитов и эозинофилов, повышенного против нормы содержания интерлейкина-4 и интерлейкина-13, что доказательно свидетельствует о присутствии «субклинического» иммунного воспаления в коже и, возможно, объясняет частые рецидивы заболевания [24, 3, 25].

Указанные факты послужили теоретическим обоснованием для разработки методологии альтернативного подхода к наружному лечению АД, названного «проактивной терапией». «Проактивный» подход к наружному лечению предусматривает: интенсивную топическую противовоспалительную терапию в период обострения дерматоза, продолжающуюся до полного регресса высыпаний; последующее долгосрочное применение наружного лечения противовоспалительными средствами в низкодозовом режиме (как правило 2 раза в неделю). При этом, аппликации активной противовоспалительного лекарственного средства назначаются на участки кожи, где ранее были высыпания, и одновременно на непораженную кожу перманентно используются эмолиенты [24, 26, 3].

Результаты проведенных исследований клинической эффективности и безопасности нового «проактивного» тактического подхода к наружному лечению АД доказательно свидетельствуют о рациональности его применения в целях предотвращения развития ранних рецидивов заболевания, удлинения клинической ремиссии, а также о позитивном влиянии на иммунные факторы развития АД.

Первой публикацией, описывающей результаты «проактивной» терапии пациентов с АД, можно считать статью Faergemann J. и соавторов (2000), которая содержит данные открытого исследования эффективности и безопасности длительной терапии жирным кремом мометазона фуората 0,1% при лечении взрослых пациентов с АД. В исследование было включено 90 пациентов (52 женщины и 38 мужчин), средний возраст которых составлял 31 год (интервал, 17 – 63 года), а АД был средней и выраженной степени тяжести.

В период обострения заболевания проводилась стандартная терапия АД на протяжении 3 недель, при этом в качестве наружного средства использовали жирный крем мометазона фуорат 0,1% (элоком) один раз в день. В дальнейшем все больные получали это же наружное средство на протяжении 6 месяцев два раза в неде-

лю, уход за кожей осуществляли увлажняющим кремом и/или лосьоном с 5% содержанием мочевины. В ходе исследования было установлено, что у 90% больных закончивших исследование, на фоне 6-месячного применения крема элоком в режиме два раза в неделю не было выявлено признаков рецидива заболевания; по данным бактериологических исследований отмечалось значительное снижение обсемененности кожи пациентов *Staphylococcus aureus* и *Pityrosporum ovale* и при этом только у одного пациента были обнаружены признаки атрофии кожи, возможно, связанные с терапией [27].

В 2002 году, Hanifin J. и соавторы опубликовали результаты рандомизированного, двойного слепого, 20-недельного клинического исследования, в котором сравнивали «проактивное» применение 0,05% крема флютиказона (либо плацебо) у 348 пациентов с АД. Крем флютиказона наносили четыре раза в неделю в течение 4 недель, с последующим применением два раза в неделю в течение 16 недель. Пациенты, получавшие 0,05% крем флютиказона в «проактивном» режиме демонстрировали в 7,7 раза меньшую вероятность возникновения рецидива заболевания, чем пациенты, получавшие плацебо. Авторы не отмечали ни одного случая развития атрофии кожи или других осложнений [28].

Позднее, Berth-Jones J. и соавторы (2003) показали, что при использовании 0,05% крема флютиказона дважды в неделю в течение 16 недель, вероятность развития рецидива дерматоза снижается в 5,8 раза по сравнению с пациентами, применявшими только средства по уходу за кожей. «Проактивное» лечение продемонстрировало преимущество перед «реактивным» подходом по показателю медианы времени до первого рецидива: так при использовании только средства по уходу за кожей рецидив наступал в среднем в сроки 6 недель, тогда как применение крема флютиказона 0,05% в «проактивном» режиме позволяло сохранять состояние клинической ремиссии в сроки более 16 недель [29].

В другом исследовании, где активным терапевтическим средством являлся метилпреднизолон ацепонат (МПА), а сравнение проводилось с индифферентным смягчающим средством, было показано, что вероятность отсутствия рецидива через 16 недель составила 87,1% в группе пациентов применявших МПА 2 раза в неделю, что достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения [30].

Тактика «проактивной» терапии больных АД с использованием топического иммуномодулятора - такролимуса (мазь 0,1% и 0,03%), относящегося к клинико-фармакологической группе противовоспалительных препаратов для наружного применения, селективного ингибитора синтеза и высвобождения медиаторов воспаления, была изучена в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях. Проведено сравнительное двойное слепое 12-месячное клиническое исследование с участием 257 взрослых пациентов с АД легкой, средней и тяжелой степени. После проведения начального лечения обострения АД с применением мази такролимуса (0,1%) два раза в сутки и при достижении регресса высыпаний, паци-

енты были рандомизированы в группы с «проактивной» терапией мазью такролимуса (0,1%) два раза в неделю или два раза в неделю использовали мазь плацебо. «Проактивное» лечение на протяжении 12 месяцев способствовало тому, что обострения АД у данных больных наблюдались в три раза реже, чем в группе пациентов, получавших лечение только в период обострений; средний срок наступления рецидива заболевания при проведении «проактивного» лечения составил 142 дня, в сравнении с 15 днями у больных без такового. Было показано, что «проактивное» лечение значительно улучшает качество жизни у пациентов с легкими, средними и тяжелыми проявлениями заболевания и приводит к снижению количества потребления активного препарата у пациентов с тяжелым АД, чем при только «реактивном» режиме лечения [31].

Аналогичное исследование эффективности «проактивной» терапии мазью такролимуса 0,03%, проведенное у детей с АД, также выявило удлинение периода до первого обострения в среднем до 173 дней, против 38 дней в группе пациентов не получавших поддерживающее лечение, а также значимое сокращение числа рецидивов заболевания в течение 12 месяцев «проактивного» лечения [32].

Обобщая имеющиеся теоретические данные о патогенетически оправданной тактике «проактивной» терапии и имеющийся доказательный опыт ее применения Thomas Bieber (2010) подчеркивает во-первых - необходимость немедленного начала противовоспалительной терапии высыпаний при обострении кожного процесса при АД; во-вторых - рекомендует проведение лечения в стандартном режиме до полного разрешения высыпаний; в-третьих - полагает необходимым продолжение использования противовоспалительных средств наружного действия один-два раза в неделю в пролонгированном режиме в сочетании с эмолентами, ориентируясь при этом на тяжесть манифестаций кожного процесса. При легких формах заболевания «проактивная» терапия может быть необходимой сроком до 3-х месяцев, при среднетяжелой форме АД - до 6 месяцев, при тяжелом течении продолжительность лечения до 9 - 12 месяцев [3].

Выводы

Доказательная эффективность и безопасность новой тактики «проактивной» наружной терапии больных АД детей и взрослых с использованием топических ГКС или мази такролимуса определила тот факт, что данная концепция включена в современные клинические руководства многих стран, может быть использована в практике отечественных дерматовенерологов [33, 34, 35]. ■

Кохан М.М. – д.м.н., профессор, руководитель научного клинического отдела дерматологии ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравообразования России, г. Екатеринбург; Кениксфест Ю.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравообразования России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Кохан Муза Михайловна - mkokhan@yandex.ru

Литература:

1. Leung D.Y.M., Bieber T. Atopic dermatitis // *Lancet*-2003.-Vol. 361.- P. 151-160.
2. De Benedetto A., Agnihotri R., McGirt L.V., Bankova L.G., Beck L.A. Atopic Dermatitis: A Disease Caused by Innate Immune Defects? // *Journal of Investigative Dermatology*. -2009. -Vol. 129. -P. 14-30.
3. Bieber T. Atopic Dermatitis // *Ann. Dermatol*. -2010. -Vol. 22 (2). -P. 125-137.
4. Novak N., Simon D. Atopic dermatitis - from new pathophysiologic insights to individualized therapy // *Allergy*. -2011. -Vol. 66(7). -P.830-839.
5. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // *Allergy*. -2006. -Vol.61. P.969-987.
6. Brown S., Reynolds N.J. Atopic and non-atopic eczema // *BMJ*. -2006. -Vol. 332 -P.584-588.
7. Tanei R. Atopic dermatitis in the elderly // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. -2009. -Vol. 8. -P. 398-404.
8. Katsarou A., Armenaka M.C. Atopic dermatitis in older patients: particular points // *JEADV*. -2011. -Vol. 25. -P.12-18.
9. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанова А.А., Мелехова Л.Е., Кастирович М.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем и дерматозами на территории Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. -2010. -ц5, С.4-21.
10. Кунгуров Н.В., Кенижфест Ю.В., Зильберберг Н.В., Пазина М.В. Организационные аспекты оказания специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами // *Вестник дерматологии и венерологии*. -2010. -ц5, С.22-28.
11. Schmitt J., Bauer A., Meurer M. Atopic eczema in adulthood // *Hautarzt*. -2008. -Vol. 59. -P. 841-852.
12. Huvel C., Williams D. Atopic Dermatitis // *NEJM* - 2005. -Vol. 352 -P.2314-2324.
13. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кожан М. М., Филимонова Н. Н., Евстигнеева Н. П. и др. Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения. Гл. 2 МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА. - Екатеринбург: Изд-во Урал ун-та. 2007 - С. 20-159.
14. Darsow U., Lubbe J., Taiel A., Seidenari S., Wollenberg A., Calza A. et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *JEADV*. - 2005. -Vol.19. -P.286-295.
15. Балаболон И.И., В.Н. Гребенюк, Е.Ю. Карлушина Наружное лечение атопического дерматита у детей // *Педиатрия* -2007. -Том 86(2). -С. 93-98.
16. Кудрявцева А.В. Современные аспекты патогенеза атопического дерматита у детей // *Российский аллергологический журнал*. -2010. -ц5. -с. 48-58.
17. Carroll C.L., Balkrishnan R., Feldman S.R., Fleischer A.B.Jr, Manuel J.C. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society // *Pediatr Dermatol*. -2005. -Vol.22. -P.192-199.
18. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat Genet*. - 2006 -Vol.38 -P.441-446.
19. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., Grant A.V., Boguniewicz M., De Benedetto A. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis flaggrin skin expression // *J. Allergy Clin. Immunol*. - 2009. -Vol.124. -P.7-12.
20. Hvid M., Vestergaard C., Kemp K., Christensen G.B., Deleuran B., Deleuran M. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? // *J. Invest. Dermatol*. - 2011. -Vol.131. -P.150-157.
21. 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. -Vol. 67. -P.305-312.
22. Elias P.M. Barrier repair traps immunology in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis // *Drug Discov. Today. Dis. Mech*. -2008. -Vol. 5(1). -P. e33-e38.
23. Danby S.G., Cork M.J. A New Understanding of Atopic Dermatitis: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Subclinical Inflammation // *DERMA*. -2010. -Vol.1(2). -P.33-46.
24. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis - an emerging concept // *Allergy*. -2009. -Vol. 64. -P. 276-278.
25. Jinho Yu, Min Hee Oh, Zhou Zhu The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res*. -2011. -Vol. 3(2). -P.67-73.
26. Wollenberg A., Frank R., Kroth J., Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema - an evidence-based concept with a behavioral background // *JDDG*. -2009. -Vol. 7 (2). -P.117-121.
27. Faergemann J., Christensen O., Sjvall P., Johnsson A., Hersle K., Nordin P. et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis // *JEADV*. -2000. -Vol.14. -P. 393-396.
28. Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // *Br.J.Dermatol*. -2002 -Vol.147. -P. 528-537.
29. Berth-Jones J., Damstra R.J., Golsch S., Livden J.K., Van Hooteghem O., Allegra F., et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study // *BMJ*. -2003. -Vol. 326. -P.1367-1370.
30. Pesarico A., Stadler G., Sebastian M., Suarez Fernandez R., Vick K., Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study // *Br. J. Dermatol*. - 2008. -Vol. 158. -P.801-807.
31. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni C., Lahfa M., Ruzicka T., Healy E. et al. A novel approach to disease control with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // *Allergy* -2008. -Vol. 63. -P.742-750.
32. Thazi D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A., Moss C., Boccaletti V. et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // *Br. J. Dermatol*. -2008. -Vol. 159(6). -P.1348-1356.
33. Saeki H., Masutaka F., Fukumi Furukawa, Michihiro Hide, Marimoto Ohtsuki et al. Guidelines for management of atopic dermatitis (COMMITTEE FOR GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS OF JAPANESE DERMATOLOGICAL ASSOCIATION). - *Journal of Dermatology*. -2009. -Vol. 36. -P. 563-577.
34. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Tautz A., Werfel T., Oranje A., Gelmetti C., Svensson A., Deleuran M., Calza M., Giusti F., Ring J. ETFADuEADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *JEADV*. -2010. -Vol.24. -P. 317-328.
35. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gelmetti C., Gieler U., Lipozencic J., Luger T., Oranje A.P., Schuzfer T., Schwennessen T., Seidenari S. Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). - *UD/JR*, 26.04.2011; <http://www.turkdermorg.tr/userfiles/pdf/GuidelinesAE2003-05-2011>