

Ваш пациент с атопическим дерматитом: взгляд эксперта

16 ноября этого года украинские врачи получили уникальную возможность послушать интереснейшую лекцию зарубежного спикера, председателя Белорусской общественной организации дерматовенерологов и косметологов, заведующего кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета, профессора Владимира Петровича Адашкевича. Докладчик рассказал о наиболее распространенном в детском возрасте кожном заболевании – атопическом дерматите (АД). Главную проблему представляют трудности диагностики патологии, в результате чего «маршрут» пациентов с АД растягивается во времени до нескольких лет. Профессор представил клинические случаи разных кожных заболеваний у детей, акцентировал внимание на ключевых отличиях АД от других поражений кожи, рассказал о современных подходах к ведению пациентов с АД, основанных на данных доказательной медицины.



– АД – это патология, с которой в клинической практике сталкиваются врачи разных специальностей. Иногда полиморфность симптомов в разные возрастные периоды ребенка усложняет дифференциальную и топическую диагностику патологии, и диагностические ошибки могут допустить даже опытные специалисты.

АД – хроническое системное воспалительное заболевание, обуславливающее множество проблем. Симптомы, сопровождающие патологию, снижают качество жизни пациента, являются причиной дезадаптации ребенка, появления психологических и когнитивных расстройств. Патфизиология АД сложная, и современные представления о механизмах развития болезни обусловили применение местных и системных препаратов. Мультидисциплинарный подход к терапии должен включать новые целенаправленные варианты лечения наряду с применением стандартных методов.

АД может развиваться по нескольким сценариям в зависимости от того, какие факторы являются инициаторами болезни – внутренние, наружные или их комбинация.

В случае внутренних механизмов развития АД воспаление кожи предшествует нарушению барьерной функции. В результате повреждения филагрина на фоне воспалительного процесса нарушается барьерная функция кожи. Это способствует транскутанной пенетрации аллергенов, увеличению количества *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), индукции мутации и полиморфизма генов воспаления, связанных с АД. В случае наружных механизмов развития АД первым этапом болезни является нарушение кожного барьера, а потом возникают воспаление и признаки иммунной дисрегуляции. Такой механизм возможен при первичной мутации гена филагрина и ассоциирован с персистенцией АД. При нарушении кожного барьера повышается ответ Th2 (системный и местный), что предрасполагает к развитию аллергических заболеваний («атопического марша»). Последовательность патогенетических этапов АД влияет на выбор терапевтической стратегии.



Диагностические критерии АД в разных странах периодически пересматриваются. Но актуальными остаются критерии J. Hanifin и G. Rajka (1980): 4 или 5 главных (по разным источникам) и 20 дополнительных признаков. Для постановки диагноза АД у пациента должно присутствовать минимум 3 главных и 3 дополнительных диагностических критерия. В свою очередь, Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) выделяет 3 группы диагностических критериев АД: главные (обязательные), важные и сопутствующие.

Диагностические критерии атопического дерматита (AAD, 2014)

Главные (обязательные) признаки	Важные признаки	Сопутствующие признаки
<ul style="list-style-type: none"> • Кожный зуд • Экзема (острая, подострая, хроническая): 1) типичная морфология сыпи в зависимости от возраста (поражение лица/шеи/разгибательных поверхностей конечностей у детей и сгибательных поверхностей конечностей в других возрастных группах; не поражаются паховые и подмышечные складки); 2) хроническое рецидивирующее течение 	<ul style="list-style-type: none"> • Начало болезни в раннем детском возрасте • Атопия: 1) индивидуальная и/или семейная в анамнезе; 2) реактивность IgE • Ксероз 	<ul style="list-style-type: none"> • Атипичные сосудистые ответы (например, бледность лица, запоздалая реакция побледнения) • Волосяной кератоз / белый лишай / гиперлинеарность ладоней / ихтиоз • Глазные/периорбитальные изменения • Другие региональные признаки (например, периоральные/периаурикулярные очаги) • Перифолликулярные уплотнения / лихенификация / пруриго

Исключить следующие заболевания

<ul style="list-style-type: none"> • Чесотка • Себорейный дерматит • Контактный дерматит 	<ul style="list-style-type: none"> • Ихтиоз • Кожная Т-клеточная лимфома • Псориаз 	<ul style="list-style-type: none"> • Фоточувствительные дерматозы • Иммунодефицитные заболевания • Эритродермия вследствие других причин
---	---	---

При диагностике АД необходимо учитывать следующие факторы

- Отсутствие надежных биомаркеров для диагностики АД
- Лабораторные тесты требуются редко, но анализ крови с формулой помогает исключить иммунодефицит; уровень IgE позволяет подтвердить атопию; посев с кожи дает возможность идентифицировать суперинфекцию *S. aureus*
- Тестирование на аллергию и радиоаллергосорбентный тест не информативны
- Биопсия показывает острый, подострый или хронический спонгиозный дерматит; эта картина неспецифична, но позволяет исключить другие заболевания (кожную Т-клеточную лимфому)

В педиатрической практике АД не всегда сопровождается яркой клинической картиной, патологические проявления могут быть выявлены только при тщательном осмотре ребенка. Поэтому врачу важно обратить внимание на такие признаки: атопическое лицо, стигмы атопии, минимальные формы атопии.

Атопическое лицо



Складка Денни – Моргана



Хейлит



Рецидивирующий конъюнктивит



Гиперпигментация вокруг глаз



Трещины за ушами



Признак Хертоге

Стигмы атопии



Гиперлинеарность ладоней



Так называемая грязная шея



Признак Хертоге



Фолликулярный кератоз

Минимальные формы атопии



Ксероз



Трещины за ушными раковинами



Белый лишай



Экзема подушечек пальцев на руках и ногах / зимняя стопа



Экзема сосков

Симптомокомплекс «атопическое лицо» включает наличие складки Денни – Моргана (нижняя складка век), рецидивирующий конъюнктивит, трещины за ушными раковинами, хейлит, гиперпигментацию вокруг глаз, признак Хертоге (латеральное разрежение оволосения бровей). К стигмам атопии относятся гиперлинеарность ладоней, признак Хертоге, симптом грязной шеи, фолликулярный кератоз. Минимальными формами атопии могут быть ксероз, трещины за ушными раковинами, белый лишай, экзема подушечек пальцев на руках и ногах, а также сосков.

Атопический дерматит встречается при всех типах кожи



Гиперлинеарность ладоней является клиническим маркером мутации в гене филагрина, связанной с потерей его функции

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
pages 2-4, 4 APR 2014 DOI: 10.1111/jdv.12480

Гиперлинеарность ладоней является клиническим маркером потери функциональности филагрина, которому уделяется ключевая роль в развитии и тяжести кожного процесса. Филаггин – это мономерный продукт распада полипротеина, закодированного в гене FLG. Он является основой структуры рогового слоя эпидермиса и функционально ингибирует трансэпидермальную потерю воды.

Целевая терапия при АД предусматривает применение увлажняющих препаратов, при обострении – топических иммуномодуляторов (1% крем пимекролимуса – Элидел), топических кортикостероидов (ТКС), которые обычно назначают в сочетании с увлажнителями, при тяжелых формах АД – биологических средств (в Украине эти препараты не зарегистрированы). Среди других методов лечения АД могут использоваться фототерапия (ультрафиолетовое облучение), эверолимус, пробиотики, антибиотики в случае инфекции *S. aureus*, интраназально – мазь мупицина, «отбеливающие ванны» с раствором натрия гипохлорида. В тяжелых случаях назначают метотрексат, азатиоприн, циклоспорин.

Пациентам с АД рекомендовано соблюдать немедикаментозные мероприятия: носить одежду из мягких тканей (хлопка), избегать ношения шерстяных изделий, поддерживать умеренную температуру воздуха, особенно ночью, использовать приборы для увлажнения воздуха, применять средства для стирки без отбеливателей и кондиционеров, при пищевой аллергии – избегать употребления некоторых продуктов.

Важной составляющей терапии АД являются эмоленты, которые являются неотъемлемой частью ухода за кожей таких пациентов!

Нерекомендованная терапия при атопическом дерматите

- Традиционные системные кортикостероиды – по причине:
 - потенциального краткосрочного или отдаленного риска для здоровья
 - частых обострений АД после прекращения приема, которые могут быть тяжелее, чем первоначальный эпизод
- Топические антигистаминные препараты
- Неседативные антигистаминные средства, за исключением других атопических состояний
- Седативные антигистаминные препараты могут периодически кратковременно применяться для облегчения приводящего к бессоннице зуда при АД, но они не должны заменять местную терапию
- Системные антибиотики, если нет признаков бактериальной инфекции
- Местные антимикробные и антисептические средства (мыло, добавки для ванн), поскольку могут повышать риск развития у пациента контактного дерматита

Распространенный атопический дерматит



- > Распространенность – от 12 до 20% всех детских заболеваний кожи
- > Кожный зуд интенсивный
- > Генерализованное распространение сопровождается медленным прогрессированием очагов
- > Первичная область поражения в первые годы жизни – лицо
- > Локализация интенсивных высыпаний – лицо, складки локтевых и подколенных сгибов
- > Область подгузников обычно свободна от высыпаний
- > Тип очагов – эритематозные с размытыми краями, иногда с мокнутием
- > Очаги с мокнутием чаще всего локализируются на лице и конечностях
- > Течение – периоды улучшения и ухудшения чередуются месяцами или годами

Согласно рекомендациям AAD (2014), топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус или такролимус) рекомендованы для устранения активного воспаления и зуда, для профилактики обострений в дальнейшем, в качестве альтернативы топическим кортикостероидам в зонах с нежной кожей (лицо, гениталии, паховая область). На фоне бесконтрольного применения ТКС часто возникает такой побочный эффект, как атрофия кожи, чего не наблюдается при лечении ингибиторами кальциневрина.

Адекватный контроль над АД возможен только при условии влияния на все звенья его патогенеза: дерматологические (кожный барьер, филаггин), иммунологические (аллергические механизмы с участием Th2), микробиологические (микробиом кожи, устранение инфекции). В составе комплексной терапии АД 1% крем пимекролимуса (Элидел) оказывает положительный эффект на все патогенетические звенья: обеспечивает избирательное противовоспалительное действие или продолжает таковое после применения ТКС, способствует восстановлению эпидермиса после интенсивной терапии кортикостероидами, изменяет иммунный ответ на триггеры, снижает стероидную нагрузку на организм. Вместе с ТКС пимекролимус эффективно купирует воспаление кожи без возникновения синдрома отмены после терапии кортикостероидами.

Применение ТКС при обострении АД является частью целевой терапии. Но агрессивное гормональное лечение сопровождается повреждением кожного барьера, требующего его восстановления. Если ваш пациент нуждается в применении любого ТКС более 7-10 дней,

ему следует знать об Элиделе! Пимекролимус влияет на экспрессию генов, значимых для нормальной барьерной функции кожи: гены филагрина, лорикрина, инволюкрина и малых белков, содержащих пролин, ферментов для синтеза липидов (J.M. Jensen et al., 2011).

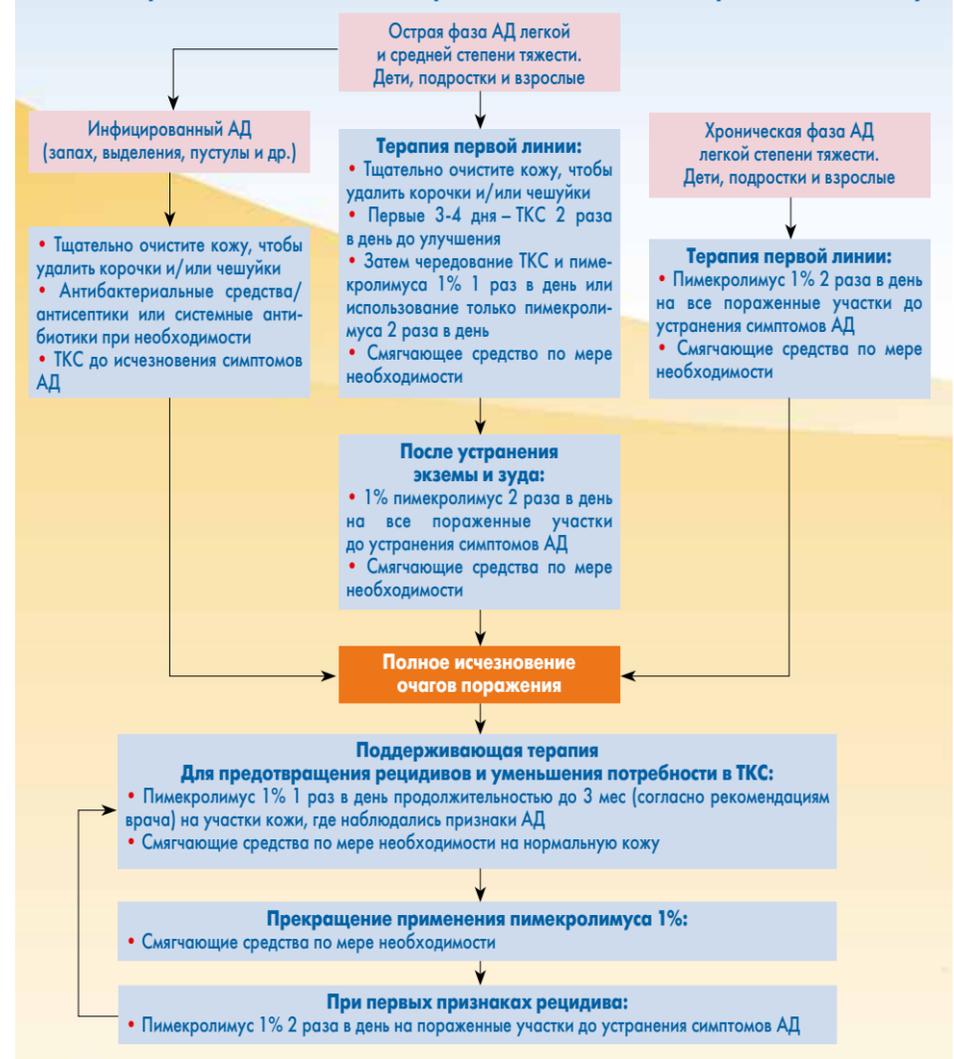
Пимекролимус благодаря своей липофильности, которая в 8-9 раз превышает таковую у такролимуса (A. Billich et al., 2004), создает необходимую концентрацию активного вещества в эпидермисе, оказывает избирательное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие и при этом – минимальное системное воздействие даже при длительной терапии хронических дерматозов. При выборе препарата для топической терапии важно также учитывать его лекарственную форму: мазь – при лихенификациях, а крем – при подострых и острых проявлениях воспаления и для нанесения на чувствительные участки кожи (лицо, веки, шея, область декольте и половых органов). У младенцев в связи с анатомо-физиологическими особенностями строения вся кожа является чувствительной. Следует также отметить положительное влияние крема Элидел на микрофлору кожи, а именно: снижение риска присоединения вторичной инфекции (простого герпеса, контактного моллюска, вирусных бородавок, бактериальной инфекции), улучшение функциональной способности кератиноцитов угнетать рост *S. aureus*. Применение крема Элидел в составе комплексной терапии (крем Элидел + ТКС + эмоленты) существенно снижает частоту рецидивов АД с поддержанием ремиссии на протяжении 365 дней. При применении схемы эмоленты + ТКС + такролимус рецидив наступает в среднем через 169 дней, при использовании только ТКС и эмолентов рецидив наступает через 90 дней (T. Lager et al., 2013).

Спектр патогенетического влияния топических лекарственных средств

	Т-лимфоцит	Тучная клетка	Клетка Лангерганса	Базофилы	В-лимфоциты	Кератиноциты	Макрофаги	Эозинофилы	Фибробласты
Эмоленты	Смягчение и увлажнение кожи								
Элидел	●	●	☺			☺			☺
Такролимус	●	●	☹	●					
Кортикостероиды	●	●	☹	●	●				☹

У большинства педиатрических пациентов АД протекает в легкой или среднетяжелой форме. На симпозиуме в рамках Всемирного конгресса по детской дерматологии (2013) был представлен новый алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести у детей (Европейский консенсус, 2013).

Новый алгоритм лечения АД легкой и средней степени тяжести: Европейский консенсус



При обострении АД терапия предусматривает тщательное очищение кожи, применение ТКС на протяжении 3-4 дней (2 р/сут) до улучшения состояния, затем чередуется нанесение ТКС и пимекролимуса (2 р/сут) или применяется только пимекролимус. Смягчающие средства используют по необходимости. После исчезновения экземы и зуда применяют пимекролимус (2 р/сут) и смягчающие средства по необходимости. Для предотвращения рецидивов и снижения потребности в нанесении ТКС рекомендовано продолжить терапию пимекролимусом до 3 мес после прекращения применения препаратов,

Продолжение на стр. 44.

Ваш пациент с атопическим дерматитом: взгляд эксперта

Продолжение. Начало на стр. 42.

смягчающие средства следует использовать по необходимости. При первых признаках рецидива АД следует применять пимекролимус до полного исчезновения симптомов. Препаратами 1-й линии при хронической фазе АД легкой степени являются пимекролимус 1% (2 р/сут) с дополнительным применением смягчающих средств по необходимости (Т. Luger et al., 2013).

Результаты исследования Petite с участием детей в возрасте 3-12 мес и старше, а также ранее проведенных длительных исследований у детей и взрослых убедительно свидетельствуют о возможности применения крема пимекролимуса в качестве терапии выбора у детей (в том числе младенцев) и взрослых с легкой и умеренной выраженностью АД (Т. Luger et al., 2013). По данным этого исследования, 36% пациентов, применявших пимекролимус, не использовали ТКС для контроля воспаления при АД даже в течение 5 лет.

Таким образом, успех терапии АД требует многоцелевого подхода, устранения провоцирующих факторов, улучшения барьерной функции кожи и адекватной длительной противовоспалительной терапии. Лечение должно быть индивидуализировано и основано на стандартной оценке тяжести АД в целях оптимизации терапии.

Дерматологи в своей практической деятельности встречаются с разными заболеваниями кожи. В плане дифференциальной диагностики АД они более осведомлены по сравнению с педиатрами и врачами семейной медицины. **Но перед тем, как пациент с АД проконсультируется у дерматолога, может пройти очень много времени, в течение которого болезнь прогрессирует и дает тяжелые осложнения. Поэтому для врачей первичного звена важно знать главные отличия между наиболее распространенными кожными заболеваниями детского возраста.**

С этой целью профессор Адаскевич представил разные клинические случаи из собственной практики.

Клинический случай 1

Ребенок К., 6 мес, имеет высыпания на коже лица, волосистой части головы, туловища, конечностей с 3 недель жизни. Субъективно: выраженный зуд. Семейный анамнез по атопии не отягощен. **Диагноз: себорейный дерматит.**



Себорейный дерматит, как правило, возникает на 2-3-й неделе жизни, сопровождается незначительным зудом, симптомом себорейного чепчика, образованием молодых корок, пятен и папул светло-красного (лососевого) цвета с возможным поражением области подгузника и складок. Важно учитывать, что у 20-30% больных выявляют семейный анамнез атопии.

Клинический случай 2

Пациентка К., 11 лет. На протяжении последних 6 мес имеет высыпания на разгибательной поверхности конечностей (локтей, коленей), на границе волосистой части головы. При отрыве корочек на коже образовывались везикулы, которые ребенок расчесывал. Субъективно: выраженный зуд. Анамнез: кожных заболеваний в раннем возрасте не было, семейный анамнез по атопии не отягощен. На фоне местной терапии ТКС эффект временный и нестойкий, системное применение антигистаминных средств не дало результата. **Диагноз: герпетиформный дерматит Дюринга.**



Герпетиформный дерматит составляет 0,1% от всех кожных заболеваний у детей (АД – 8-20%). Обычно болезнь развивается у больных с целиакией. Детская форма герпетиформного дерматита манифестирует после 2-го года жизни. Часто в личном или семейном анамнезе таких пациентов выявляют аутоиммунные болезни. При герпетиформном дерматите зуд персистирующий, выраженный, на коже появляются характерные эритематозные инфильтрирующие очаги, кольцевидные, с едва заметными везикулами. Сыпь локализуется на центральных частях тела: груди, области лопаток и верхних конечностей, преимущественно на разгибательных поверхностях с основанием на локтях, часто возникает также на коленях, границе волосистой части головы. У таких пациентов выявляют аутоантитела к эндомиозию и трансглутаминазе. При гистологическом исследовании биоптата кожи также отмечают специфические изменения: в сосочках дермы – микроабсцессы из нейтрофилов и эозинофилов, субэпидермальные щели. Реакция иммунофлуоресценции позволяет выявить IgA и накопление C3-компонента комплемента на базальной мембране. У детей наблюдается ответ на безглютеновую диету.

Атопический дерматит	Герпетиформный дерматит
	
Дерматит у пациентов с семейным и/или личным анамнезом атопии	Дерматит, который обычно наблюдается у лиц с целиакией
12,8% от всех заболеваний у детей	0,1% от всех заболеваний у детей
В любом возрасте, первые 6 мес жизни более чем в 50% случаев	Детская форма манифестирует после второго года жизни
Более чем в 70% случаев – атопическое заболевание в личном и/или семейном анамнезе	Аутоиммунные заболевания в личном и/или семейном анамнезе
Интенсивный зуд, с периодическими изменениями	Выраженный зуд, персистирующий
Экзематозные очаги	Характерные эритематозные и инфильтрированные очаги, кольцевидные, с едва заметными везикулами
В первые годы жизни – лицо, позже – сгибательные поверхности локтей и коленей	Центростремительное, с преобладающим поражением груди, области лопаток и верхних конечностей, главным образом в области треугольника, разгибательной поверхности предплечья с основанием на локте
Прик-тест на атопию часто положительный	Аутоантитела к эндомиозию и трансглутаминазе
Отсутствует ответ на безглютеновую диету	У детей наблюдается ответ на безглютеновую диету

Клинический случай 3

Пациентка А., 2 года 7 мес. Наличие высыпаний на разгибательной поверхности конечностей в течение последних 6 мес. Субъективно: умеренный зуд. Анамнез по атопии отрицательный. На фоне применения ТКС отмечалось кратковременное улучшение, а затем ухудшение состояния кожи, появлялись новые элементы сыпи. **Диагноз: псориаз обыкновенный.**



Псориаз в грудном возрасте развивается редко. Кожные симптомы проявляются четко ограниченными эритематозно-сквамозными бляшками, которые локализуются на волосистой части головы, в области подгузника, локтей и других суставов. Кожа лица поражается редко (за исключением волосистой части головы). Экссудация отсутствует, шелушение многослойное. Кожный зуд невыраженный, симптом Ауспитца положительный. У таких пациентов отмечается положительный семейный анамнез по псориазу или другим аутоиммунным заболеваниям. У детей иногда выявляют генитальный псориаз: эритематозные очаги без мокнутия с четко ограниченными краями в области паховых складок без или со слабым кожным зудом. При АД, в отличие от псориаза, имеются данные об атопии, возраст ребенка – до 1 года, зуд интенсивный, поражается кожа лица, очертания эритематозных очагов слабо выражены, иногда есть мокнутие, шелушение мелкое, часто отмечаются расчесы. Патологические очаги при АД в области гениталий возникают редко.

Дифференциальная диагностика дебюта атопического дерматита и неонатального акне

Дебют АД	Неонатальное акне
	
<ul style="list-style-type: none"> Характерный дерматит Гендерные отличия отсутствуют В тяжелых случаях – зуд, проявляется трением о подушку, беспокойством и нарушением сна 	<ul style="list-style-type: none"> Заболевание кожи вследствие андрогенной стимуляции сально-волосистых фолликулов Преимущественно у мальчиков Зуд отсутствует Локализация – щеки, редко – лоб
<ul style="list-style-type: none"> Локализация – щеки, лоб Сливающиеся очаги Шелушение с эритемой и экссудацией Осложнения отсутствуют 	<ul style="list-style-type: none"> Изолированные очаги Комедоны, папулы, пустулы Продолжительность – обычно несколько недель Осложнения – атрофические рубчики, если очаги больше 3 мм

