



¹ Академия
постдипломного
образования
Федерального
научно-клинического
центра
Федерального
медико-биологического
агентства
² Медицинский
университет «Реавиз»,
Москва

Базовая роль эмолентов при экземе

Ю.С. Смолкин, д.м.н., проф.¹, С.С. Масальский, к.м.н.²

Адрес для переписки: Юрий Соломонович Смолкин, smolkin@alerg.ru

Для цитирования: Смолкин Ю.С., Масальский С.С. Базовая роль эмолентов при экземе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-46-54

В России дерматитами и экземой страдает значительная часть населения. Экономическое бремя атопической экземы (дерматита) оценивается в 13,074 млрд руб. в год.

Кожные заболевания с нарушением барьерной функции эпидермиса имеют сходные черты.

Генетически обусловленные нарушения строения (дефицит филаггрина, протеаз) и иммунная дисфункция кожи делают ее более проницаемой для микробов, грибов, гаптеннов и аллергенов, что приводит к развитию воспалительных дерматозов.

Вовлечение иммунного ответа по Т-клеточному типу обуславливает целесообразность использования топических стероидов и ингибиторов кальциневрина для базисного контроля воспаления.

При большинстве воспалительных дерматозов эффективна системная терапия дупилумабом и ингибиторами янус-киназ, поскольку воспаление подавляется на этапе дифференцировки Т-клеток в специализированные формы.

В случае хронической экземы для поддержания ремиссии необходимо обеспечивать нормальную увлажненность и восполнение липидного матрикса кожи. При генетическом дефекте эпидермиса требуется длительное и постоянное увлажнение. С этой целью могут применяться эмоленты.

Эмоленты можно использовать для базового ухода, так как это позволяет более быстро достигать ремиссии, и помощи в профилактике рецидивов.

«Эмолент плюс», содержащий филаггинол в комплексе с церамидами, глицеролом,

18-β-глициретиновой кислотой, продемонстрировал эффективность в ряде исследований. Активируя синтез собственного филаггрина, филаггинол способствует восстановлению защитных функций кожи, а также нормальной ее увлажненности.

Ключевые слова: атопическая экзема, нарушение кожного барьера, филаггрин, Т2-иммунный ответ, системная и топическая терапия, эмоленты

Введение

Согласно оценке Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), в мире экземой страдают 15–20% детей и 2–5% взрослых [1, 2]. Примерно у половины наблюдается атопия – наследственное нарушение проницаемости кожного барьера, приводящее к ксерозу и измененному иммунному ответу, что проявляется специфическими Т2-реакциями с участием иммуноглобулина Е (IgE).

Экземы часто инфицируются и протекают длительно, обнаруживая резистентность к лечению. Они значительно снижают качество жизни и влияют на социальную адаптацию пациентов [3], что обусловлено

выраженным зудом и косметическими дефектами. Дети с экземой нередко пропускают занятия в школе, взрослые – временно теряют трудоспособность [4]. Экономическое бремя атопической экземы (дерматита) в России оценивается в 13,074 млрд руб. в год, из них 12,031 млрд руб. приходится на лиц трудоспособного возраста, 1,043 млрд руб. – на детей [5].

Терминология

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) способствовала введению Международной классификации болезней (МКБ) 11-го пересмотра. В ней была изменена система кодирования заболеваний и внесены



некоторые уточнения в терминологию. Атопический дерматит получил не только новое место в классификации, но и название. Если в МКБ-10 ему соответствовал код L20.0-9, то в МКБ-11 – код EA80. Теперь под этим кодом значится атопическая экзема [6].

Важно подчеркнуть, что изменилось только название нозологии. В разработанном ВОЗ определении атопической экземы, так же как в определении «атопический дерматит» АДАИР, в развитии заболевания подчеркивается роль хронического воспаления и структурных дефектов кожи (отдельно дефицита филагтрина) [2]. Термины «атопическая экзема» и «атопический дерматит» рекомендовано использовать в качестве взаимозаменяемых. Согласно позиции ВОЗ, экзема характеризуется наличием воспалительной реакции в коже, при гистологическом исследовании обнаруживаются спонгиоз с различной степенью акантоза и поверхностный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Клинические признаки включают зуд, покраснение, шелушение кожи и скопление папуловезикул. Состояние может быть вызвано широким спектром внешних и внутренних факторов, воздействующих по отдельности или комплексно [7].

В отечественной дерматологии используют определение, отличное от упомянутого выше. Так, эксперты Российского общества дерматологов и косметологов рассматривают экзему как хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов, характеризующееся появлением полиморфной сыпи, воспалительной реакции [8]. В официальном утвержденном документе «Экзема. КР246» указывается на роль гистамина в развитии экземы. Кроме того, расшифровывается этимология слова. Слово «экзема» произошло от древнегреческого слова, обозначающего вскипание. Традиционно к экземам относят кожные заболевания, при которых наблюдаются хроническое течение и морфологические элементы в виде везикул, папул, которые могут вскрываться и образовывать мокнущие элементы. В случае атопической экземы (дерматита) острая стадия с мокнутием и микровезикулами преимущественно наблюдается в младенческом возрасте. Помфоликс папуловезикулы встречается во всех возрастных группах.

Классические формы экземы в МКБ-10, действующей на момент издания статьи, публикуются под кодом L30. Монетовидной экземе соответствует код L30.0, дисгидротической, или помфоликсу, – код L30.1, кожной экзематозной аутоенсибилизации – код L30.2, инфекционной экземе – код L30.3, экземе без дополнительного уточнения – код L30.9.

Исходя из определения Российского общества дерматологов и косметологов, нельзя согласиться, что вышеупомянутые заболевания имеют аллергическую природу. При атопической экземе примерно в половине случаев аллерген не обнаруживается, при остальных формах роль IgE-воспаления неочевидна,

поэтому антигистаминные препараты не являются основой терапии [9].

По нашему мнению, проблема терапии и профилактики экземы связана с морфологическим подходом к ее диагностике, без учета этиологических факторов и патогенетических механизмов.

Этиология и патогенез экземы

Общие звенья патогенеза экземы прежде всего включают избыточное иммунное воспаление, что приводит к инфильтрации иммунными клетками (Т-лимфоцитами, макрофагами, врожденными иммунными клетками различных типов) многочисленных слоев кожи с выбросом воспалительных цитокинов и, как следствие, к сосудистым реакциям, нарушению функции кератиноцитов и вторичному повреждению эпидермиса. Установлено, что у лиц с предрасположенностью к развитию экземы чаще, чем в популяции, выявляются дефектные гены, ответственные за нарушение строения кожи (филаггрин, локрин) и активность калликреиновых протеаз Kazal 6 [10, 11].

Среди структурных нарушений кожи, обуславливающих развитие экзематозных процессов, прежде всего следует выделить особенности строения межклеточного матрикса, соединяющего кератиноциты и во многом определяющего свойства кожи. Наиболее важным белковым компонентом межклеточного вещества считается филаггрин. Он образуется из профилагтрина – крупного протеина массой ~ 400 кДа, являющегося основным компонентом гранул кератогиалина в клетках эпидермиса. При терминальной дифференцировке профилаггрин дефосфорилируется и быстро расщепляется сериновыми протеазами с образованием мономерного филагтрина массой 37 кДа. Относительно небольшие молекулы филагтрина связываются с кератиновым цитоскелетом и конденсируют его, тем самым способствуя уплотнению клеток. Соответственно дефицит гена филагтрина (FLG) приводит к рыхлой проницаемой структуре эпидермиса. На следующем этапе филаггрин цитруллируется, что способствует разворачиванию его трехмерной структуры и дальнейшей деградации до гигроскопичных аминокислот, входящих в состав натурального увлажняющего фактора (NMF) [12]. Снижение синтеза филагтрина или нарушение процессов его распада приводит к плохо сформированному роговому слою (ихтиозу) и ускорению потери воды (ксерозу). Нарушенный сухостью и/или морфологическим врожденным несовершенством кожный барьер будет проницаем для микробных возбудителей, гапгенов и аллергенов, которые, взаимодействуя с клетками моноцитарно-макрофагального ростка, будут вызывать презентацию антигена и хроническое воспаление.

Сходные морфологические и клинические признаки разных видов экзем могут объясняться общими механизмами гиперчувствительности замедленного типа и Т-клеточного воспаления. Типовые реакции кератиноцитов на повреждение связаны с вовлече-



нием неспецифических консервативных механизмов иммунного ответа [13]. На следующем этапе в процесс вовлекаются дендритные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты с развитием клеточного воспаления. Этот феномен в большинстве случаев позволяет успешно использовать шаблонный патогенетически обусловленный подход, направленный на подавление воспаления, то есть стероиды [14]. Общие подходы к терапии позволили объединить этиологически разнородные заболевания под зонтичным термином «экзема». Такую схему лечения нельзя считать идеальной, поскольку игнорирование триггерных факторов приводит к затягиванию заболевания и его хронизации, обрекая больного на рецидивы и длительное лечение иммуносупрессорами.

Атопическая экзема (код L20.0-9 по МКБ-10, код EA80.0-Y по МКБ-11). В основе возникновения атопической экземы лежит сочетание наследственных дефектов барьерной функции кожи и иммунологических нарушений. В зависимости от степени тяжести, возраста и стажа заболевания иммунные дисфункции в его дебюте связаны с гиперчувствительностью к пищевым и аэроаллергенам, в исходе – к белковым компонентам кератиноцитов и коллагена [15]. Аллергия поддерживает обострение у лиц с внешним Т2-фенотипом атопического дерматита (экземы). У многих пациентов может наблюдаться одновременное вовлечение Т17-клеток, связанных с врожденным иммунитетом, аутоиммунными и аутовоспалительными реакциями. Антитела к коллагену обнаруживаются и у лиц молодого возраста с небольшим стажем дерматита в острой фазе. Закономерно, что у взрослых с нарастанием стажа заболевания уровень антител при рецидивах выше, чем у детей. В данной популяции динамически измеренный уровень IgG к коллагену I и III оставался перманентно высоким даже в период ремиссии [16]. Этот феномен поддерживает гипотезу о хронизации атопического дерматита при длительном течении именно за счет выработки аутоиммунных антител и развития смешанного Т2/Т17-воспаления, торпидного к традиционной терапии [17].

У детей ведущая роль в возникновении обострений атопического дерматита отводится пищевой аллергии. Частота ее выявления при среднетяжелых формах заболевания достигает 50% [18]. В основе развития большинства форм атопической экземы лежат структурные и функциональные нарушения белков эпидермиса, самым важным из которых является филаггрин. При этом пусковым фактором служат именно морфологические дефекты. Нарушение кожного барьера способствует трансэпидермальной потере воды, механическому повреждению кератиноцитов, после чего происходит активация врожденного иммунитета через систему консервативных аларм-рецепторов и синтез тимического стромального лимфопротейна. Тимический стромальный лимфопротейн запускает каскад воспаления, в ходе которого кожа становится еще более проницаема для аллергенов

и гаптенгов [19]. В исследовании, проведенном на когорте PreventADALL, показано, что у трехмесячных детей с проявлениями атопического дерматита, ксероза и повышенной трансэпидермальной потерей влаги к шести месяцам шанс развития пищевой аллергии по сравнению со сверстниками без нарушения строения кожи был выше в 4,2 раза [20]. Это свидетельствует о том, что дисфункция структурных белков кожи лежит в основе большинства состояний, связанных с экземой как атопического, так и иного генеза, и предшествует развитию пищевой аллергии.

Монетовидная экзема, нуммулярный дерматит (код L30.0 по МКБ-10, код EA82 по МКБ-11, экзема кистей выделена в отдельный класс EA85.2Y) – специфический дерматит, в основе развития которого лежит микробное воспаление кожи, ограниченное клетками иммунной системы на определенном участке. Считается, что через локальное повреждение микроорганизмы, в особенности стафилококки, проникают в кожу, что приводит к миграции макрофагов, дендритных клеток и клеток Лангерганса, а также лейкоцитов. Клетки избыточно синтезируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 17 и интерферон γ , что вызывает миграцию Т-лимфоцитов и макрофагов, которые не способны полноценно элиминировать возбудителя, но успешно поддерживают хроническое воспаление. Гистологические данные имеют общие черты с другими экзематозными дерматозами. Описывается спонгиозитический дерматит, который может быть подострым или хроническим и связан с паракератозом, акантозом, внутриклеточным отеком [21]. Исходную повышенную проницаемость кожи ассоциируют с ксерозом, венозным стазом, естественным старением или, напротив, младенческой незрелостью кожи, с повреждением кожного барьера детергентами и мылами. Дисфункция поверхностных слоев эпидермиса обеспечивает контакт микробов с иммунными клетками, обычно находящимися в защищенных глубоких слоях кожи, что реализует локальное воспаление. Около провоцирующего агента иммунные клетки образуют воспалительный вал, что формирует макроскопическую клинику округлой экземы с ровными краями. Для развития микробной экземы необходимы специфические иммунные механизмы, например эндогенная гиперпродукция интерферона. Описаны случаи генерализации нуммулярного дерматита после экзогенного введения пегилированных интерферонов по поводу гепатита С [22] и на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) при ревматоидном артрите [23]. Подобные цитокины по патогенезу эндотипа воспаления приближают истинную нуммулярную экзему к близкешному псориазу и являются отличительным признаком от атопического дерматита (экземы), при котором преобладает Т2-эндотип воспаления. Вследствие особой морфологической картины, наличия характерных клинических симптомов с мокнутием и микровезикулами и частого присоединения мик-



робного компонента заболевание выделено в отдельную нозологическую единицу [24].

Для развития нуммулярной экземы помимо иммунных нарушений необходим дефект кожного барьера, что способствует проникновению микробов и последующему презентированию антигена лимфоцитам. Дефект кожи может проявляться ксерозом, дисфункцией липидного состава, что приводит к изменению микробиоты и гиперколонизации патогенами. Тесная связь между иммунологическими разнородными заболеваниями прослеживается именно через дисфункцию кожного барьера. Показано, что нуммулярная экзема часто ассоциирована с другими состояниями, сопровождающимися повышением проницаемости кожного барьера, такими как аллергический контактный и атопический дерматиты [25]. Нередко у пациентов с атопической сухостью встречается сочетанное поражение кожи.

Контактно-аллергический дерматит (код L23-9 по МКБ-10, код ЕК00 по МКБ-11, аллергический контактный дерматит) – специфическое поражение кожи, возникающее в ответ на попадание на поверхность эпидермиса специфических неполноценных аллергенов – гаптенов. На кистях образуется воспалительная папулезная сыпь, ассоциированная с уплотнением кожи и зудом. Воспаление провоцируется локально контактом с гаптеном, что объясняет поражение кожи в местах контакта. Металлы, резины, красители, консерванты в косметике наиболее часто вызывают поражение [26]. В патогенезе контактного дерматита лежит специфическая иммунная реакция с формированием клеток памяти и последующим возвратом симптомов при воздействии гаптена. Это отличает контактно-аллергический дерматит от простого раздражительного контактного дерматита кистей, при котором воспаление формируется из-за повреждения кератиноцитов агрессивными химическими или физическими триггерами с развитием неадаптивного типа воспаления. При контактно-аллергическом дерматите, напротив, существует фаза сенсibilизации при первом эпикутанном контакте, когда гаптены стимулируют кератиноциты к экспрессии молекул адгезии (ICAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) и хемокинов (IP-10, MCP-1, RANTES, CCL18). Далее эпидермальные клетки Лангерганса захватывают и поглощают комплекс антигена, перерабатывают его, экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II и мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляются антиген-наивным Т-клеткам [27]. В эффекторную фазу основную роль играют цитотоксические лимфоциты CD8, которые мигрируют в кожу, взаимодействуют с экспрессированными молекулами адгезии (pMHC-I) на клетках Лангерганса, кератиноцитах и эндотелиальных клетках кожных сосудов. Интерферон γ стимулирует образование на клетках рецептора клеточной гибели FasL, после соединения с которым CD8 происходят

апоптоз клеток и последующая миграция в очаг базофилов и эозинофилов. Доказано, что проникаемый и неполноценный защитный слой эпидермиса ассоциирован с развитием аллергической контактной экземы кистей. В исследовании, проведенном N.G. Heede и соавт., у 16,9% пациентов с аллергической экземой рук были обнаружены специфические мутации в гене, кодирующем образование либо инволюцию филагтрина (R501X, 2282del4, R2447X). Кроме того, было показано, что подобные мутации FLG чаще встречаются у людей с трещинами на пальцах и пятках независимо от наличия дерматита [28]. *Дисгидротическая экзема кистей, или помфоликс* (код L30.1 по МКБ-10, EA85.2 по МКБ-11, дерматит кистей). «Экзема кистей» – неудачный термин для нозологической формы. Акцент на локализации (руки) и морфологии сыпи (экзематизация), очага или патологии потовых желез (дисгидроз) не может удовлетворить требованиям современной науки. Кисти являются частым местом возникновения дерматита и поражения кожи, поскольку максимально контактируют с физическими факторами (водой, холодным воздухом, детергентами мыла и антисептиками), полноценными аллергенами (животными аллергенами, аллергенами пыли, пыльцы и продуктов), гаптенами (красителями, косметикой, металлами и т.д.). На кистях могут локализоваться разные виды экзем, и в зависимости от особенностей иммунного ответа будут отмечаться специфические формы поражения [29]. Экзема кистей – хронический дерматит, при котором область поражения кожи находится дистальнее запястий. В зависимости от фактора, вызывающего экзему, будет различаться и клиническая картина. При атопическом дерматите (экземе) поражается тыльная сторона кисти, на которой отмечаются эритематозно-сквамозные участки, папулы с зудом. Данные проявления часто ассоциированы с неблагоприятными факторами среды, зимним сезоном. При контактно-аллергическом дерматите локализация поражения зависит от места воздействия гаптена. Дисгидротическая экзема кистей, или помфоликс, характеризуется поражением ладонной поверхности кисти. В патогенезе – внутриэпидермальный спонгиоз толстого эпидермиса, при котором накопление цитокинов приводит к микроабсцессам – маленьким, напряженным, прозрачным, заполненным жидкостью пузырькам на боковых сторонах пальцев и ладони, которые могут увеличиваться и образовывать буллы [30]. Этиология дисгидротической экземы остается неясной. Считается, что механизмы аутоиммунной гиперчувствительности и аутовоспалительных реакций, развивающихся после инфекционных процессов, могут поддерживать воспаление. Описаны случаи возникновения помфоликса после внутривенного введения иммуноглобулина по поводу болезни Кавасаки [31]. В отечественных работах указывается на возможную роль грибковой сенсibilизации и патологии потовых желез без указания на иммунные механизмы этого состояния [32]. Описаны случаи, в которых использование моноклональных антител,



блокирующих T2-путь воспаления (дупилумаба), и противоположного по эффекту анти-T17-препарата (секукинумаба) приводило к ремиссии экземы [33].

Эффективность разнонаправленной биологической терапии при различных формах экземы кистей позволяет сделать вывод о наличии разных фенотипов дисгидроза и вовлеченности в процесс T-лимфоцитарного клеточного воспаления, гиперчувствительности замедленного типа.

Подходы к лечению и профилактике

Медикаментозные методы

Генез всех рассмотренных типов экзем един – это сочетание воспаления клеточного типа и нарушения барьерных функций эпидермиса, поэтому основным терапевтическим пособием являются топические глюкокортикостероиды или ингибиторы кальциневрина. При проведении метаанализов подтверждена эффективность локального нанесения стероидов для контроля симптомов и снижения зуда при атопическом дерматите. Использование только эмолентов не позволяло полностью контролировать дерматит у пациентов со среднетяжелым течением [34]. Несмотря на высокую безопасность гормонов, при распространенных процессах у детей и необходимости длительного применения высок риск всасывания активного вещества через поврежденные поверхности кожи, особенно это касается фторированных препаратов. Альтернативой стероидам могут стать пимекролимус и такролимус. Ингибиторы кальциневрина продемонстрировали преимущество перед плацебо при лечении экземы. Их рекомендуют при легком и среднетяжелом течении заболевания без присоединения вторичной инфекции и трещин кожи [35]. Тяжелые случаи, упорные к стероидам или зависящие от них, подлежат лечению с помощью биологических препаратов. Основные цитокины (ИЛ-4/ИЛ-13) и патологические пути воспаления, такие как янус-киназы (JAK) и сигнальные белки и активаторы транскрипции (STAT), могут быть заблокированы, что обеспечит быстрое облегчение состояния [36].

Принципы лечения экземы кистей аналогичны. При легких и среднетяжелых формах в дебюте заболевания в течение нескольких недель применяют топические противовоспалительные средств. Данная терапия проводится до полного исчезновения клинических проявлений и уменьшения инфильтрации кожи иммунными клетками. Согласно результатам многоцентрового исследования ReDRA CACHES, в качестве первой линии системной терапии дерматита кистей большинство специалистов отдадут предпочтение дупилумабу [37]. Для контроля тяжелой экземы кистей возможно использование в постоянном режиме топических и системных ингибиторов JAK. Их эффективность доказана при сочетанном течении атопической экземы и дерматита конечностей, однако требует оценки при терапии других фенотипов экзем кисти [38].

Для предотвращения обострений экземы необходимы не только медикаментозное подавление воспаления, но и препятствование воздействию триггеров. Сис-

темная терапия является постоянной и поддерживающей. Она сочетается с применением топических средств. Длительное нанесение низкочастотных доз стероидов и ингибиторов кальциневрина на внешне здоровую кожу в местах типичных обострений эффективно и безопасно как для детей, так и для взрослых. Это позволяет снизить не только количество и длительность обострений, но и суммарное количество использованных за год стероидов [39].

Диета

Согласно позиции АДАИР, диета должна назначаться, если обнаружена сенсибилизация к пищевым аллергенам и она проверена провокационным введением продукта [40]. В старшем возрасте роль пищевой аллергии как триггера дерматита минимальна.

Для профилактики пищевой аллергии и экземы эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии указывают на важность разнообразия питания при беременности и в раннем детстве [41].

Эмоленты

Обострение патологии нередко связывают с нарушением кожного барьера, поэтому широкое распространение в качестве базового ухода за кожей при экземе получили эмоленты.

Данные о возможности профилактики атопической экземы у детей с помощью эмолентов носят противоречивый характер. Кокрейновский метаанализ не подтвердил превентивного действия эмолентов в отношении развития экземы у детей до трех лет (относительный риск (ОР) 1,03) [42]. Напротив, полученные данные о повышенном риске возникновения пищевой аллергии (ОР 2,53) и кожных инфекций (ОР 1,33). Однако М.М. Kelleher и соавт. справедливо отметили высокий риск системной ошибки и низкое качество доказательств [42]. Метаанализ, проведенный Y. Zhong и соавт., свидетельствует, что профилактические свойства эмолентов достоверно проявляются у детей из группы высокого риска развития экземы (ОР 0,75) [43]. Полезность эмолентов увеличивалась (ОР 0,59) в группах, в которых средства применялись непрерывно до момента оценки атопического дерматита. При прекращении использования в период ремиссии защитного их действия не обнаружено. При этом доказательств их роли в развитии пищевой аллергии получено не было [43]. Неясно, связан ли этот факт с особенностями популяции, влиянием средовых факторов, более сильных, чем эмоленты, или особенностями состава лечебной косметики.

Е. J. van Zuuren и соавт. при проведении метаанализа установили, что при атопической экземе применение эмолентов по сравнению с использованием плацебо достоверно снижало суммарный балл по SCORAD (ОР 2,42) и увеличивало период между обострениями (180 против 30 дней) [44].

С учетом общих механизмов развития описанных выше состояний подобные стратегии успешно применяются при дисгидротической, контактно-аллергической



и нуммулярной экземе кистей. Так, при экземе кистей использование кремов с мочевиной по сравнению с нулевым лечением увеличивало время до рецидива с двух до 20 дней [45]. Применение увлажняющих средств оказывало положительное влияние на состояние кожи, добавление керамидов незначительно повышало эффективность продукта по сравнению с вазелином [46]. Сухость кожи провоцирует воспаление вследствие раздражения рецепторов зуда, рецепторов молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждением (DAMPs), и образования тимического стромального лимфопротеина.

Установлено, что кожа кистей теряет влагу под воздействием сухого холодного воздуха. Как следствие, зимой разрушенный матрикс межклеточного вещества теряет воду активнее, чем в летнее время. Это подтверждают данные, полученные шведскими учеными. Так, L. Tizek и соавт. установили, что тяжесть экземы рук коррелировала со снижением температуры воздуха и количеством солнечных дней, обострения чаще отмечались в ветреную погоду [47]. Низкое содержание в коже филагрина не позволяет сформироваться полноценному NMF, на 40% состоящему из продуктов гидролиза белков (филагрина и урокановой кислоты), на 10% – из мочевины, на 5–10% – из молочной кислоты, минеральных компонентов и небольшого количества глицерола и гиалуроновой кислот.

Мыло и жесткая вода разрушают липидный слой кожи, состоящий из керамидов, которые ранее входили в состав кератиноцитов [48].

Поддержание и восполнение указанных выше факторов должно быть первостепенной задачей клиницистов.

Одной из мер защиты может быть предотвращение смывания NMF. Натуральный увлажняющий фактор имеет кислую реакцию. При использовании щелочного мыла происходит разрушение NMF и липидной мантии кожи. Показано, что частое мытье рук приводит к значительному росту числа обострений экземы кистей. Согласно результатам метаанализа, проведенного E.W. Loh и соавт., увеличение эпизодов мытья рук до восьми в день повышает риск обострений в 1,51 раза. Альтернативой мытью водой с мылом может быть использование спиртосодержащих антисептиков, которые не влияют на возникновение экземы [49]. Поэтому они могут быть рекомендованы для профилактики инфекционных заболеваний и дерматита.

В период пандемии COVID-19 в контрольной группе медиков, которым часто приходилось мыть руки, количество случаев развития экземы кистей достигло 8,8% [50]. В основной группе (n = 135) помимо обучения гигиене очищения кожи использовались липидосодержащее моющее средство и эмомент. Применение эмомента после мытья рук осуществлялось

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи¹



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Узнать подробнее
www.admera.ru





в свободном режиме. Такой подход позволил избежать развития новых случаев экземы [50].

Для эффективного устранения эксероза и снижения выработки воспалительных цитокинов в коже эмо-лент должен содержать необходимые липиды и натураль-ный увлажняющий фактор. Свою эффективность доказали такие компоненты, как глицерол, мочеви-на, керамиды [44]. Относительно новым компонентом современной генерации «эмоленов плюс» является филагринол – активатор синтеза естественного фила-ластрина кожи, который производят из органических масел и экстрактов растений с низким аллергенным потенциалом. Филагринол улучшает выработку соб-ственного филастрина, который способствует орга-низации и агрегации кератина и усилению образова-ния натурального увлажняющего фактора [51].

В собственном исследовании показано, что использо-вание крема с 5%-ным филагринолом (Адмера®) в те-чение двух недель при лечении атопической экземы у детей достоверно повысило увлажненность кожи [52]. При аппаратном измерении электрической про-водимости в области неизменной кожи, где наносил-ся крем Адмера®, показатели увлажненности повыси-лись на 20%, а в очагах поражения, где одновременно применялись глюкокортикостероиды, – на 50% [52].

Крем Адмера® помимо филагринола (5%) содер-жит глицерол (4%), 18-β-глицирризиновую кислоту (1%), эссенциальный керамид РС 104 (1%) и никотин-амид, производное витамина В₃ (4%). Никотинамид используется в дерматологии для регуляции синтеза липидов и осветления кожи при поствоспалитель-ных гиперпигментациях [53]. Применение средств с никотинамидом по сравнению с обычным эмоленом позволило достоверно улучшить объективные показа-тели (трансэпидермальная потеря влаги и содержание воды в коже), а также оценку экземы по РОЕМ у па-циентов с легким дерматитом [54]. Добавление глице-рола и/или мочевины в парафинсодержащие кремы способно уменьшить трансэпидермальную потерю

влаги у пациентов с атопической экземой. Глицерол, являясь частью NMF, хорошо удерживает влагу в коже и в отличие от мочевины обладает меньшим раздра-жающим действием. В случае активного воспаления, наличия трещин, вскрытия везикул кремы с мочеви-ной не могут использоваться, так как вызывают же-жение [55]. Крем Адмера® не содержит мочевины.

В нашем исследовании крем Адмера® наносился на очаги экземы после купирования воспаления. От-мечена хорошая переносимость использования Ад-меры, значимых нежелательных явлений не зафик-сировано.

Заключение

Термины «экзема» и «дерматит» являются синонима-ми, поэтому могут использоваться на равных правах. При сходных патогенетических механизмах разви-тия акантоза, спонгиоза и воспаления этиологиче-ские факторы экзем могут различаться. Это требует учета пускового фактора и в случае необходимости назначения мероприятий по избеганию триггера (ал-лергена, потливости, инфекции). Близкие механиз-мы воспаления позволяют использовать топические иммуносупрессоры (стероиды и ингибиторы кальци-неврина) и системные препараты (моноклональные антитела, ингибиторы JAK) в подавляющем большин-стве случаев с положительным эффектом. В качестве базового ухода показано длительное использование эмоленов для восполнения дефицита натурально-го увлажняющего фактора и липидов, а также вос-становления защитных свойств кожи, что является важным в предотвращении рецидивов. При разных типах экзем патогенетически обоснованно примене-нии кремов, увеличивающих синтез филастрина. 🍊

Конфликт интересов

Статья опубликована при поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

Литература

1. Schmitt J., Apfelbacher C.J., Flohr C. Eczema. BMJ Clin. Evid. 2011; 2011: 1716.
2. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 4–25.
3. Heintz D., Chalmers J., Nankervis H., Apfelbacher C.J. Eczema trials: quality of life instruments used and their relation to patient-reported outcomes. A systematic review. Acta Derm. Venereol. 2016; 96 (5): 596–601.
4. Barbarot S., Silverberg J.I., Gadkari A., et al. The family impact of atopic dermatitis in the pediatric population: results from an international cross-sectional study. J. Pediatr. 2022; 246: 220–226.e5.
5. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита. Качественная клиническая практика. 2019; 4: 4–14.
6. https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/ru/release.
7. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости. Глобальный стандарт для диагностической информации о здоровье // <https://icd.who.int/ru>.
8. Клинические рекомендации «Экзема» КР264 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/246_2.
9. Mattered U., Böhmer M., Weisshaar E., et al. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 1 (1): CD012167.
10. Kumari V., Timm K., Köhl A.A., et al. Impact of systemic alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. Br. J. Dermatol. 2016; 175 (6): 1243–1250.



11. Meyer-Hoffert U, Wu Z., Kantyka T., et al. Isolation of SPINK6 in human skin: selective inhibitor of kallikrein-related peptidases. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (42): 32174–32181.
12. Hooper J.K., Eggink L.L. The discovery and function of filaggrin. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1455.
13. Sebastião A.I., Ferreira I., Brites G., et al. NLRP3 inflammasome and allergic contact dermatitis: a connection to demystify. *Pharmaceutics.* 2020; 12 (9): 867.
14. Nemeth V., Evans J. Eczema, 2022 // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538209/>.
15. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel).* 2020; 9 (3): 47.
16. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Котенко А.В. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите. *Медицинская иммунология.* 2022; 24 (3): 597–604.
17. Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1314.
18. Smolkin Y.S., Masalskiy S.S., Zaytseva G.V., Smolkina O.Y. Allergic sensitization in children with atopic dermatitis in the first 2 years of life according to the results of skin tests. *Vopr. Pitan.* 2022; 91 (6): 50–60.
19. Мигачева Н.Б. Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита. *РМЖ.* 2017; 5: 373–380.
20. Wörnberg Gerdin S., Lie A., Asarnej A., et al. Impaired skin barrier and allergic sensitization in early infancy. *Allergy.* 2022; 77 (5): 1464–1476.
21. Robinson C.A., Love L.W., Farci F. Nummular Dermatitis, 2022 // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565878/>.
22. Shen Y., Pielop J., Hsu S. Generalized nummular eczema secondary to peginterferon Alfa-2b and ribavirin combination therapy for hepatitis C infection. *Arch. Dermatol.* 2005; 141 (1): 102–103.
23. Flendrie M., Vissers W.H., Creemers M.C., et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (3): R666–R676.
24. Прошутинская Д.В., Скрипкина П.А. Нуммулярная экзема у детей и взрослых: клиническая картина и дифференцированный подход к терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 91 (6): 85–89.
25. Bonamonte D., Foti C., Vestita M., et al. Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study. *Dermatitis.* 2012; 23 (4): 153–157.
26. Wilkinson S.M., Gonçalo M., Aerts O., et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis.* 2023; 88 (2): 87–92.
27. Novak-Bilić G., Vučić M., Japundžić I., et al. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin. Croat.* 2018; 57 (4): 713–720.
28. Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., et al. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis.* 2017; 76 (3): 167–177.
29. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J. Cell Sci.* 2009; 122 (Pt. 9): 1285–1294.
30. Wollina U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010; 11 (5): 305–314.
31. Yokoyama K., Yoshida A. Late-onset and long-term systemic dyshidrotic eczema after intravenous immunoglobulin treatment for Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (3): e229596.
32. Устинов М.В., Устинова Е.В., Чаплыгин А.В. и др. Рациональная местная терапия приобретенных дисгидротических ладонно-подошвенных дерматозов. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (1): 8–12.
33. Peera M., Smith A. Palmoplantar pompholyx secondary to interleukin 17A inhibitor therapy for psoriasis: a case series. *JAAD Case Rep.* 2021; 13: 46–48.
34. Fishbein A.B., Mueller K., Lor J., et al. Systematic review and meta-analysis comparing topical corticosteroids with vehicle/moisturizer in childhood atopic dermatitis. *J. Pediatr. Nurs.* 2019; 47: 36–43.
35. El-Batawy M.M., Bosseila M.A., Mashaly H.M., Hafez V.S. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 54 (2): 76–87.
36. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 61 (2): 27–40.
37. Haft M.A., Park H.H., Lee S.S., et al. Diagnosis and management of pediatric chronic hand eczema: the PeDRA CACHES survey. *Paediatr. Drugs.* 2023; 25 (4): 459–466.
38. Zalewski A., Szepietowski J.C. Topical and systemic JAK inhibitors in hand eczema – a narrative review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19 (4): 365–373.
39. Lax S.J., Harvey J., Axon E., et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 3 (3): CD013356.
40. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Чебуркин А.А., Горланов И.А. Роль пищевой аллергии в развитии атопического дерматита. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. *Consilium Medicum. Педиатрия. Приложение.* 2020; (1): 26–35.
41. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W., et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy.* 2020; 75 (3): 497–523.



42. Kelleher M.M., Phillips R., Brown S.J., et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 11 (11): CD013534.
43. Zhong Y., Samuel M., van Bever H., Tham E.H. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2022; 77 (6): 1685–1699.
44. Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Christensen R., et al. Emollients and moisturisers for eczema (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2 (2): CD012119.
45. Lodén M., Wirén K., Smerud K., et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90 (6): 602–606.
46. Kucharekova M., Van De Kerkhof P.C., Van Der Valk P.G. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2003; 48 (6): 293–299.
47. Tizek L., Wecker H., Schneider S., et al. Eczema-related web search data in Sweden: investigating search patterns and the influence of weather. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00810.
48. Мельченко Е., Немчанинова О.Б., Николаевич В.Н. Роль филагрина в развитии хронических заболеваний кожи. *Обзор литературы. Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015; 3: 28.
49. Loh E.W., Yew Y.W. Hand hygiene and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2022; 87 (4): 303–314.
50. Symanzik C., Stasielowicz L., Brans R., et al. Prevention of occupational hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a controlled intervention study. *Contact Dermatitis.* 2022; 87 (6): 500–510.
51. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т. и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (5): 435–440.
52. Масальский С.С., Смолкин Ю.С., Смолкина О.Ю. Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при атопическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023; 2: 16–32.
53. Boo Y.C. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (niacinamide) to control skin aging and pigmentation. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (8): 1315.
54. Zhu J.R., Wang J., Wang S.S. A single-center, randomized, controlled study on the efficacy of niacinamide-containing body emollients combined with cleansing gel in the treatment of mild atopic dermatitis. *Skin Res. Technol.* 2023; 29 (9): e13475.
55. Danby S.G., Andrew P.V., Taylor R.N., et al. Different types of emollient cream exhibit diverse physiological effects on the skin barrier in adults with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2022; 47 (6): 1154–1164.

The Primary Role of Emollients in Eczema

Yu.S. Smolkin, MD, PhD, Prof.¹, S.S. Masalskiy, PhD²

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

² Medical University 'Reaviz', Moscow

Contact person: Yuriy S. Smolkin, smolkin@alerg.ru

Dermatitis and eczema suffer from a significant proportion of the population. The economic burden of atopic eczema (dermatitis) in Russia is estimated at 13.074 billion rubles per year.

Skin diseases with impaired epidermal barrier function share similar features. Hereditary structural abnormalities (deficiency of filaggrin, proteases) and immune dysfunction of the skin lead to increased permeability to microbes, fungi, haptens, and allergens, resulting in the development of inflammatory dermatoses.

Involvement of the T-cell type immune response allows the use of topical steroids and calcineurin inhibitors for basal control of inflammation. Systemic therapy with dupilumab and JAK inhibitors is effective for most inflammatory dermatoses because it suppresses inflammation at the stage of T-cell differentiation into specialized forms.

Maintenance of normal hydration and replenishment of the lipid matrix of the skin supports remission in cases of chronic eczema. Genetic defectiveness of the epidermis requires long-term constant moisturizing. Emollients can be used for this purpose.

Emollients can be used for basic care, as this allows for faster remission, and for the prevention of relapses.

The use of 'emollients plus' containing filagrinol, glycerin, urea, ceramides and 18-β-glycyrrhethinic acid show effectiveness in evidence-based studies. By activating the synthesis of its own filaggrin, filagrinol helps to restore the protective functions of the skin, as well as its normal hydration.

Keywords: atopic eczema, violation of the skin barrier, filaggrin, T2-immune response, systemic and topical therapy, emollients