



¹ Центр
теоретических
проблем
физико-химической
фармакологии
Российской
академии наук,
Москва

² Башкирский
государственный
медицинский
университет,
Уфа

Комплексная терапия и профилактика атопического дерматита: от теории к практике

Е.В. Дворянкова^{1, 2}, Р. Хисматуллина², Э.А. Султанова²

Адрес для переписки: Евгения Викторовна Дворянкова, edvoriankova@gmail.com

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Хисматуллина Р.П., Султанова Э.А. Комплексная терапия и профилактика атопического дерматита: от теории к практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (12): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-12-18-22

Атопический дерматит является хроническим воспалительным неинфекционным заболеванием кожи, встречающимся как у детей, так и у взрослых, в основе которого лежат генетически детерминированные нарушения барьерных свойств кожи и иммунного ответа. В соответствии с клиническими рекомендациями, первой линией терапии являются топические глюкокортикостероиды. Мероприятия, направленные на профилактику заболеваний, разделяют на первичные, вторичные и третичные. В настоящее время первичной профилактики атопического дерматита не существует, однако имеются меры вторичной и третичной профилактики заболевания. В качестве профилактических мероприятий применяются элиминация потенциальных антигенов, грудное вскармливание, санация очагов хронической инфекции, прием пробиотиков (LGG), а также терапия с использованием лекарственных и косметических средств не только для лечения, но и для поддержания ремиссии.

Ключевые слова: атопический дерматит, профилактика, топические кортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат

Введение

Сергей Петрович Боткин сказал: «Предупреждать развитие заболеваний, уменьшить количество тех, кто заболел, будет еще важнее, чем вылечить захворавшего». Этим высказыванием он подчеркнул важность проведения профилактических мероприятий в медицинской практике. Большое количество дерматологических заболеваний имеет наследственную предрасположенность и хроническое течение, поэтому при ведении больных с патологией кожи основные усилия должны быть направлены на профилактику развития очередного обострения и уменьшение тяжести симптомов. Атопический дерматит, являясь хроническим воспалительным неинфекционным заболеванием кожи, не исключение, однако его профилактика до недавнего времени была малоизученной. Причинами отсутствия исследований на эту тему могут быть смещение интереса в пользу фундаментальной науки, а также сложность проведения полноценных популяционных исследований, недостаточный исследовательский потенциал в области профилактики, отсутствие финансирования и ограниченный выбор идентифицируемых факторов риска, которые поддаются коррекции системой общественного здравоохранения. Однако за последние 10 лет количество научных работ, направленных на изучение

и создание мер профилактики атопического дерматита, увеличилось, особенно в области применения пробиотиков и мероприятий, направленных на укрепление барьерной функции кожи. Фундаментальные научные открытия в области микробиома человека и генетических предикторов этого заболевания, возможно, сыграли определенную роль в формировании данной тенденции. Кроме этого, грамотный и своевременный терапевтический подход, разработка и внедрение новых методов лечения заболевания также являются неотъемлемой частью мероприятий, направленных на предотвращение развития обострений атопического дерматита.

О профилактике атопического дерматита

Поскольку стратегии профилактики действуют на уровне населения в целом, их эффективность по сравнению с сугубо терапевтическими методами часто оказывается недооцененной. Так, например, появление нового лекарственного средства, способного изменить тот или иной биохимический показатель, связанный с определенным заболеванием на 5–10%, вызывает сильный общественный резонанс, в то время как регулярное выполнение комплекса физических упражнений приводит к аналогичным изменениям на 50%, но редко получает огласку.



Профилактику заболеваний разделяют на первичную, вторичную и третичную. Первичная профилактика обычно относится к вмешательству до наступления последствий для здоровья. Вторичная профилактика подразумевает выявление патологии на ранней стадии для предотвращения обострения, в то время как третичная профилактика – это уменьшение симптомов или улучшение качества жизни лиц с уже установленным заболеванием.

Для больных атопическим дерматитом актуально проведение вторичной и третичной профилактики. Большинство исследований, направленных на изучение мер профилактики этого заболевания, нацелены на группу пациентов высокого риска, например на детей, рожденных родителями, страдающими данным заболеванием или болезнями атопической природы. Преимущество этого подхода заключается в том, что родители, которые сами страдали атопическим дерматитом или были свидетелями его у других членов семьи, очень часто мотивированы принимать меры, которые могли бы предотвратить данное заболевание у их ребенка. Недостатком является то, что если выборка слишком мала, то работа с ней может оказать ограниченное воздействие на общую популяцию.

Важным шагом в профилактике любого заболевания является доскональное изучение факторов риска, на которые можно влиять. Например, мутации гена филагрина в настоящее время нельзя корректировать, в то время как уменьшение количества клещей домашней пыли или элиминация из рациона аллергизирующих продуктов питания достижимы. Другим ключевым фактором является приемлемость предполагаемой коррекции с учетом того, что относительно здоровых людей просят внести кардинальные изменения в свою жизнь, чтобы предотвратить заболевание у определенной части людей, личность которых им неизвестна. Но здесь часто существует компромисс между интенсивностью вмешательства для достижения большего эффекта (например, нанесение смягчающего средства дважды в день на кожу ребенка в течение двух лет, мытье только мягкой водой без использования мыла) и теми рекомендациями, которые, вероятно, будут иметь более широкий охват населения (например, использование смягчающих средств один раз в день в течение первого года жизни ребенка). Кроме этого, в исследованиях по профилактике заболеваний первостепенное значение имеет оценка безопасности используемого метода.

Первичная профилактика

Изначально первичная профилактика атопического дерматита была направлена на детей младшего возраста из группы высокого риска и включала использование гидролизованых молочных смесей, увеличение продолжительности исключительно грудного вскармливания, пищевые добавки с маслами омега-3 и омега-6, избегание матерью пищевых антигенов во время беременности и лактации, прием пребиотиков и пробиотиков с *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) как матерью, так и ребенком. Каков предполагаемый механизм действия LGG? Лактобациллы влияют на секрецию цитокинов,

функционирование генов и толл-подобных рецепторов, выработку сигнальных молекул и иммуноглобулина А. Итоговый эффект – сдвиг от Т-хелперного ответа первого типа ко второму, прогнатовоспалительное воздействие и индукция иммунотолерантности [1]. Вышеперечисленные эффекты важны и в отношении развития плода. В частности, пренатальное назначение средств этой группы матерям потенциально способно снизить частоту аллергических нарушений у младенцев, в особенности при высоком риске гиперчувствительности [2]. В актуальных клинических рекомендациях Всемирной организации по аллергии (World allergy organization, WAO) рекомендовано использовать пробиотики в следующих группах пациентов [3]:

- беременные с высоким риском рождения страдающего аллергией ребенка;
- кормящие матери детей с высоким риском аллергии;
- младенцы с высоким риском аллергии.

В частности, назначение LGG беременным с отягощенным семейным аллергоанамнезом позволило вдвое снизить частоту атопического дерматита у младенцев по сравнению с плацебо [4]. Этот защитный клинический эффект сохранялся до четырехлетнего возраста [5].

Мутации в гене FLG, приводящие к нарушению синтеза и функции белка филагрина с последующим нарушением барьерной функции кожи, в настоящее время представляются более значимыми в развитии атопического дерматита и пищевой аллергии. Поэтому использование эмоленгов для ухода за кожей младенцев из группы высокого риска развития атопического дерматита также становится значимой мерой первичной профилактики заболевания [6].

С учетом важного значения состава микробиоты кожи и кишечника, а также наличия очагов острой или хронической инфекции в патогенезе атопического дерматита [7], важными задачами на всех уровнях профилактических мероприятий становятся активное выявление и санация инфекционных очагов, а также нормализация микробиоты, как кишечной, так и кожной [8].

Вторичная профилактика

Активное лечение атопического дерматита при его самых первых проявлениях является важной частью профилактических мероприятий, способных изменить последующее течение заболевания, продлить ремиссию, уменьшить тяжесть клинических проявлений, и относится к мерам вторичной профилактики. Так, своевременное купирование зуда и последующего расчесывания предотвращает проникновение через мацерированную поверхность кожи аллергенов и присоединение вторичной инфекции. Устранение воспалительных проявлений на коже, восстановление микробиома будут способствовать усилению ее барьерных свойств и станут надежной профилактикой обострений атопического дерматита. Поэтому применение наружной противовоспалительной терапии, способной в кратчайшие сроки остановить каскад аллергических реакций, наряду с правильным уходом за атопической кожей является важнейшим слагаемым вторичной



профилактики. При этом на данном этапе топические кортикостероиды станут лекарственными препаратами выбора, в то время как эмоленты будут незаменимыми средствами лечебной косметики для осуществления адекватного ухода за кожей.

Таким образом, своевременное использование эффективных лекарственных средств у больных atopическим дерматитом является не только терапевтической тактикой, но и мерой вторичной профилактики заболевания, которая может предотвратить присоединение вторичной инфекции, развитие тяжелого течения и частого рецидивирования заболевания.

Третичная профилактика

В самом широком смысле третичная профилактика относится к лечению заболевания, предотвращению ухудшения состояния и осложнений. Но в отличие от вторичной профилактики эта мера касается больных, которые находятся в периоде развернутой симптоматики atopического дерматита. Помимо традиционного непрерывного лечения топическими кортикостероидами или ингибиторами кальциневрина, для этого заболевания одной из наиболее важных концепций терапии за последние 30 лет стало проактивное лечение (два дня подряд в неделю) для тех больных, кто находится в стационарной стадии заболевания. В ряде клинических исследований было показано, что данный подход значительно сокращает количество последующих обострений [9]. Но при рассмотрении профилактики обострений не менее важно учитывать индукцию ремиссии до начала проактивной терапии, согласно концепции «получить контроль, затем сохранить контроль» [9, 10]. Прием пробиотиков с LGG (например, Нормобакта L саше) и использование эмолентов на постоянной основе также являются признанными методами терапии и третичной профилактики обострений atopического дерматита.

В качестве профилактического лечения рядом исследователей также предлагается прием витамина D на ранних стадиях заболевания, что может иметь хоть и небольшой, но положительный эффект и способствовать снижению тяжести заболевания на более поздних стадиях [11].

Таким образом, с учетом того, что atopический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием, профилактика его обострений и внедрение концепции общего контроля над заболеванием стали ключевыми факторами в улучшении качества жизни больных.

Атопический дерматит взрослых

Большинство обсуждаемых мер профилактики atopического дерматита относится к раннему возрасту. Для этого имеются веские основания, поскольку заболевание обычно начинается в первые несколько лет жизни. Тем не менее исследования последних лет привлекли внимание к важности atopического дерматита у взрослых, в том числе потому, что примерно у каждого четвертого взрослого пациента заболевание дебютирует именно после окончания периода детства и пубертата [12].

Топические кортикостероиды для терапии atopического дерматита

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с atopическим дерматитом, топические глюкокортикостероиды являются средствами первой линии терапии [13].

Для полноценной реализации своего противовоспалительного потенциала такие препараты должны обладать высоким профилем не только эффективности, но и безопасности. Примером такого лекарственного средства является Комфодерм® – мазь для наружного применения, содержащая 0,1% микронизированный метилпреднизолон ацепонат. Комфодерм® может использоваться для терапии широкого спектра острых и хронических дерматозов, включая atopический дерматит, в том числе у детей с четырехмесячного возраста. Помимо мази, линейка средств Комфодерм® включает крем Комфодерм К, который кроме метилпреднизолон ацепоната содержит в основе керамиды, что позволяет не только устранить воспаление на коже, но и восстановить эпидермальный барьер. Также существует крем Комфодерм М2, являющийся комбинированным препаратом, содержащим метилпреднизолон ацепонат и 2%-ную мочевины. Мочевина в низкой концентрации обладает увлажняющими и проводниковыми свойствами, входит в состав натурального увлажняющего фактора кожи [14]. Она способствует связыванию и удержанию воды в роговом слое и деликатно отшелушивает чешуйки кожи.

Что касается активного действующего вещества линейки средств Комфодерм®, то метилпреднизолон ацепонат представляет собой негалогенизированный кортикостероид в форме пролекарства с метильной группой в положении С6, которая определяет высокую активность данного средства. Сложноэфирные группы в положениях С17 и С21 придают молекуле липофильность, что обеспечивает легкое его проникновение в роговой слой кожи, внутридермальное достижение терапевтической концентрации на фоне крайне низкого содержания в сыворотке крови. В коже метилпреднизолон ацепонат гидролизруется эстеразами, превращаясь в активный метаболит – метилпреднизолон 17-пропионат, который обладает более высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам. Этот процесс усиливается в очагах воспаления, где наблюдается высокая концентрация эстераз. Затем в коже происходит дальнейшая модификация лекарственного вещества с образованием метилпреднизолон 21-пропионата, который, в свою очередь, гидролизруется и остается относительно неактивным. Следует отметить, что в случае достижения системной абсорбции метилпреднизолон 17-пропионат быстро инактивируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой до неактивного метаболита, который выводится с мочой. Эти процессы определяют высокий профиль безопасности данного лекарственного вещества. Поэтому препараты Комфодерм® можно применять больным, страдающим atopическим дерматитом, и при необходимости наносить на участки с тонкой чувствительной кожей, а также на большие площади поражения. Хорошая переносимость препаратов и органолептичес-



кие свойства определяют высокую их комплаентность со стороны пациентов [15].

В качестве иллюстрации вышесказанного приводим описание клинических случаев.

Пациентка Н., 32 года, обратилась с жалобами на зудящие высыпания на коже конечностей. Считает себя больной с детства, когда впервые был установлен диагноз «атопический дерматит». Не лечилась.

Из анамнеза известно, что с пятилетнего возраста заболевание имеет рецидивирующее течение с обострениями четыре-пять раз в год. Пациентка самостоятельно периодически применяла мазь Синоflan с частичным эффектом. В последние несколько лет полностью отказалась от лечения в связи с отсутствием удовлетворенности от него. Настоящее обострение в течение 1,5 месяцев, сопровождается интенсивным зудом. При осмотре на коже кистей и голеней визуализируются эритематозно-сквамозные высыпания с преимущественной лихенизацией, экскориации, трещины (рис. 1). Больной были назначены Комфодерм М2 два раза в день в связи с выраженной лихенизацией, дезлоратадин один раз в день в течение 14 дней, эмоленты два-три раза в день, обработка хлоргексидином мацераций, рекомендована диета и пробиотики с LGG (Нормобакт L по два саше в день во время еды – 30 дней). Спустя 14 дней пациентка сообщила о практически полном разрешении высыпаний, полном купировании зуда уже на пятые сутки терапии, предоставила фотографии (рис. 2).

Пациент С., 27 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже лица, периодический зуд в области лица. Считает себя больным с шести-семилетнего возраста, когда впервые был установлен диагноз «атопический дерматит». С 16-летнего возраста отмечает ремиссию заболевания. Настоящее обострение в течение трех недель связывает с началом ремонта в квартире. Самостоятельно применял детский крем – без эффекта. При осмотре на коже лица отмечались эритематозно-сквамозные высыпания, мукоидное шелушение; на коже век – линии Дени – Моргана; в углу рта справа – ангулярный стоматит, трещина. Кожные покровы туловища и конечностей – с явлениями ксероза. Больному были назначены Комфодерм К один раз в день, дезлоратадин по одной таблетке один раз в день в течение 10 дней, эмоленты два раза в день, пробиотики с LGG (Нормобакт L по два саше в день во время еды – 30 дней), гигиеническая губная помада – для постоянного базового ухода, стоматологический гель с холина салицилатом и цеталкония хлоридом на трещину в углу рта три-четыре раза в день до полного заживления. Спустя 10 дней на контрольном осмотре у больного было отмечено полное разрешение всех высыпаний, ему были даны рекомендации по дальнейшему применению эмолентов в качестве базового ухода за кожей, а также покинуть помещение, в котором проводится ремонт, на время его проведения.

Заключение

Разработка мероприятий, направленных на профилактику atopического дерматита, на сегодняшний день



Рис. 1. Пациентка Н. до лечения



Рис. 2. Пациентка Н. после лечения (фото предоставлено пациенткой)

остается перспективной темой с необходимостью дальнейшего изучения. Анализ проведенных за последние несколько десятилетий исследований в области профилактики данного заболевания выявил недостаток простых и безопасных средств, которые с большой вероятностью будут эффективны на популяционном уровне. Многие из этих исследований были связаны с бесплодной одержимостью аллергическими факторами, несмотря на тот факт, что около половины пациентов с диагнозом atopического дерматита не являются «атопиками» в научном смысле [9].

Что касается третичной и вторичной профилактики atopического дерматита с применением лекарственных средств, то эти меры довольно сложно отличить от терапии. Тем не менее, согласно современным представлениям, именно медикаментозная профилактика atopического дерматита является вполне обоснованной. Существует довольно тонкая грань, разделяющая эти понятия. Однако в любом случае применение современных топических лекарственных средств у больных atopическим дерматитом позволяет установить контроль над заболеванием.

Использование топических кортикостероидов позволяет проводить эффективную и безопасную терапию atopического дерматита, а также воздействовать в качестве вторичной и третичной профилактики с целью



поддержания достигнутого терапевтического эффекта. Для этого целесообразно применение комплексного подхода, включающего использование современных лекарственных препаратов с высоким профилем эффективности и безопасности, правильный уход за кожей для восстановления ее барьерных свойств, а также элиминацию аллергенов, как экзогенных, так и эндогенных. Преимущества препаратов линии Комфодерм® в терапии атопического дерматита и других

хронических дерматозов обусловлены прежде всего фармакологическими и фармакокинетическими особенностями составляющих его компонентов: сбалансированной комбинацией микронизированного наружного кортикостероида (метилпреднизолон ацепонат) и эмолентов (мочевина и керамиды), что способствует повышению эффективности лечения стероидчувствительных дерматозов и снижению возможности развития осложнений. ●

Литература

1. Eslami M., Bahar A., Keikha M., et al. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2020; 48 (6): 771–788.
2. Colquitt A.S., Miles E.A., Calder P.C. Do probiotics in pregnancy reduce allergies and asthma in infancy and childhood? A systematic review. *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1852.
3. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., et al. World Allergy Organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ. J.* 2015; 8 (1): 4.
4. Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H., et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357 (9262): 1076–1079.
5. Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T., et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9372): 1869–1871.
6. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2012 (9): CD000133.
7. Chalmers J.R., Haines R.H., Mitchell E.J., et al. Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (the BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18: 343.
8. Yamamoto-Hanada K., Kobayashi T., Williams H.C., et al. Early aggressive intervention for infantile atopic dermatitis to prevent development of food allergy: a multicenter, investigator-blinded, randomized, parallel group controlled trial (PACI Study)-protocol for a randomized controlled trial. *Clin. Transl. Allergy*. 2018; 8: 47.
9. Wollenberg A., Ehmann L.M. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann. Dermatol.* 2012; 24: 253–260.
10. Tang T.S., Bieber T., Williams H.C. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1615–1625.
11. Hattangdi-Haridas S.R., Lanham-New S.A., Wong W.H.S., et al. Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children. *Nutrients*. 2019; 11: E1854.
12. Lee H.H., Patel K.R., Singam V., et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80: 1526–1532.
13. Jung S.-M., Yoon G.S., Lee H.C., et al. Thermodynamic insights and conceptual design of skin – sensitive chitosan coated ceramide/PLGA nanodrug for regeneration of stratum corneum on atopic dermatitis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 18089.
14. Атопический дерматит: клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (26.08.21). Утверждены Минздравом РФ.
15. Дворянкова Е.В. Липидные транспортные системы для трансдермальной доставки лекарственных средств (на модели метилпреднизолон ацепоната). *Клиническая дерматология и венерология*. 2022; 21 (1): 99–195.

Complex Therapy and Prevention of Atopic Dermatitis: from Theory to Practice

E.V. Dvoryankova^{1,2}, Z.R. Khismatullina², E.A. Sultanova²

¹ Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² Bashkir State Medical University, Ufa

Contact person: Evgenia V. Dvoryankova, edvoriankova@gmail.com

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory non-infectious skin disease that is observed in both children and adults, which is based on genetically determined violations of the barrier properties of the skin and the immune response. According to clinical recommendations, topical glucocorticosteroids are the first line of therapy. Measures aimed at preventing diseases are divided into primary, secondary and tertiary. Currently, there is no primary prevention of atopic dermatitis, but there are measures for secondary and tertiary prevention of the disease. As preventive measures, elimination of potential antigens, breastfeeding, sanitation of foci of chronic infection, taking probiotics (LGG), as well as therapy with medicines and cosmetics which are used not only for treatment, but also to maintain remission.

Keywords: atopic dermatitis, prevention, topical corticosteroids, methylprednisolone aceponate

КОМФОДЕРМ®

СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ
ВОСПАЛЕНИЯ, РАЗДРАЖЕНИЯ,
ЗУДА И ОТЕКА НА КОЖЕ



- 💧 ОБЛАДАЕТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЯМИ
- 💧 ПРИМЕНЯЕТСЯ 1 РАЗ В СУТКИ
- 💧 ОСНОВА С КЕРАМИДАМИ ДОПОЛНИТЕЛЬНО УВЛАЖНЯЕТ КОЖУ



Реклама

**ДЕТЯМ
с 4
месяцев**

1. Применяется при следующих нозологиях (показания из инструкции): атопический дерматит, нейродермит, детская экзема, истинная экзема, микробная экзема, простой контактный дерматит, аллергический (контактный) дерматит, дисгидротическая экзема. ИМП Комфодерм® К.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ