



Атопический дерматит: новое в европейских и американских рекомендациях

В современной дерматологии проблема атопического дерматита приобретает все большую актуальность. Это обусловлено существенным ростом заболеваемости во всем мире, хроническим тяжелым течением и недостаточной эффективностью способов терапии. Именно поэтому в рамках VIII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (30 октября 2014 г.) ведущие российские дерматологи рассмотрели патогенетические особенности атопического дерматита, обсудили последние зарубежные рекомендации по его лечению, а также обменялись опытом ведения таких больных.

Заведующий кафедрой дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор, вице-президент Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В.М. Тарновского, член правления Российского общества дерматовенерологов Евгений Владиславович СОКОЛОВСКИЙ, открывая дискуссию, отметил, что ведение пациентов с атопическим дерматитом (АтД) – непростая задача для врачей-дерматологов. Данное заболевание значительно снижает качество жизни больных, уровень их социальной активности, влияет на все сферы жизнедеятельности.

Международные рекомендации по лечению АтД периодически обновляются и переиздаются. В 2014 г. Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology – AAD) опубликовала новые рекомендации по ведению пациентов с АтД. В них АтД рассматривается как мультифакториальное хроническое воспалительное кожное заболевание, которое сопровождается зудом, наиболее часто встречается у детей, хотя иногда поражает и взрослых. Заболевание имеет рецидивирующее течение и нередко ассоциировано с повышением

сывороточного уровня иммуноглобулина Е (IgE). Профессор Е.В. Соколовский попросил коллег высказать свое мнение по поводу данного определения.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), главный дерматовенеролог Министерства обороны Российской Федерации, вице-президент Всероссийского общества дерматовенерологов и косметологов Алексей Викторович САМЦОВ обратил внимание аудитории на то, что в настоящее время АтД действительно считается мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежит генетическая предрасположенность, а также многочисленные внешние факторы. Однако АтД не просто сопровождается зудом, именно зуд является главным и первичным признаком этого заболевания. Кроме того, в определении, предложенном в американских рекомендациях, АтД и атопическая экзема являются синонимами.

В свою очередь д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, руководитель цикла «Терапевтическая косметология», член международ-

ного консенсуса по лечению акне, член Европейской ассоциации врачей-дерматовенерологов, член правления Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В.М. Тарновского и Санкт-Петербургского общества врачей-косметологов Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ отметила, что определение АтД, принятое российскими специалистами, отличается от американского еще и тем, что в нем отсутствует упоминание об IgE-опосредованной чувствительности, поскольку в дебюте заболевания в раннем детском возрасте у пациентов может не наблюдаться повышение уровня IgE.

В продолжение темы Е.В. Соколовский подчеркнул, что развитие АтД происходит волнообразно. Согласно эпидемиологическим данным, типичный возраст манифестации заболевания – три – шесть месяцев, у 60% оно развивается до года, а у 90% – до пяти лет. Чаще всего АтД спонтанно разрешается к взрослому возрасту, однако в 10–30% случаев этого не происходит. Реже манифестация заболевания происходит во взрослом возрасте.

Клинические проявления АтД различаются в зависимости от возраста пациента и длительности заболевания. Патогномичным признаком для всех стадий является зуд.



Сателлитный симпозиум компании «Валеант»



Профессор Е.В. Соколовский



Профессор Е.А. Аравийская



Профессор А.В. Самцов

А.В. Самцов рассказал о диагностическом алгоритме, предложенном в рекомендациях ААД. Основным преимуществом данного алгоритма является то, что АтД диагностируется прежде всего клинически. В ряде случаев с целью дифференциальной диагностики проводят дополнительные исследования, например биопсию. Они имеют практический смысл, когда говорят о возможности перехода у взрослых пациентов АтД в лимфому. Однако, по мнению ученых, изучающих лимфомы, такая трансформация исключается.

Следующий важный момент – признание того, что специфические биомаркеры, которые могут быть использованы для диагностики или определения степени тяжести АтД, отсутствуют. Американские специалисты также не рекомендуют для оценки степени тяжести АтД в клинической практике проводить мониторинг уровня IgE.

Далее А.В. Самцов перечислил диагностические признаки АтД, отраженные в американских рекомендациях. Диагностические признаки подразделяют на важнейшие, важные и ассоциируемые. Важнейшие признаки должны присутствовать обязательно. К ним относятся зуд, экзематозное воспаление (острое, подострое, хроническое), типичная морфоло-

гия и возрастной эволюционизм. Это типичные клинические проявления, которые эволюционируют с возрастом. Например, у детей это поражение кожи лица, шеи и разгибательных поверхностей, у взрослых – текущее или ранее имеющееся поражение сгибательных поверхностей.

Важные признаки наблюдаются в большинстве случаев и помогают поставить диагноз. Так, манифестация в раннем возрасте – очень важный по многим показателям признак, однако в большинстве классификаций он не занимает столь высоких позиций, как предыдущие. К важным признакам относят также наличие атопии в клиническом или семейном анамнезе, IgE-опосредованную гиперчувствительность и ксероз (сухость кожи).

Ассоциируемые признаки представляют собой клинические проявления АтД, которые помогают заподозрить заболевание, но недостаточно специфические для постановки диагноза. Например, атипичные сосудистые реакции (бледность лица, белый дермографизм), фолликулярный кератоз, усиление кожного рисунка ладоней, ихтиоз, изменения со стороны глаз, периорбитальной области, другие очаговые изменения (в том числе периоральный, периаурикулярный дерматит), лихенификация, пруриго.

Е.А. Аравийская отметила, что дифференциальную диагностику АтД следует разделять по возрастному признаку. При этом в любом возрасте не следует исключать возможность заражения чесоткой. Сочетание АтД и чесотки считается сложным клиническим случаем: терапия должна основываться не только на клинических данных, но и на результатах анализов по выявлению возбудителя заболевания. В случае дифференцировки АтД с лимфомой, которая проявляется в старшей возрастной группе, необходимо помнить, что при лимфоме поражаются подмышечные и паховые области (при АтД указанные области, как правило, не вовлекаются в воспалительный процесс), присутствуют характерные пятна, бляшки, опухоли.

В рекомендациях ААД рассматривается необходимость дифференциальной диагностики себорейного дерматита и АтД у детей с некоторым акцентом на себорейную локализацию.

Необходимы ли для диагностики АтД результаты анализа IgE? «При постановке диагноза основываться на показателях уровня IgE не имеет смысла, поскольку повышение показателей общего или иммуноспецифического IgE у части пациентов с АтД (20%) вообще не происходит», – заметил Е.В. Соколовский.

дерматовенерология



Полученные на сегодняшний день данные о нарушении эпидермального барьера и чрескожной сенсibilизации позволяют предположить, что увеличение уровня IgE является вторичным признаком. Так, повышение уровня аллерген-специфического IgE отмечается у 55% населения США и может быть вызвано рядом патологий (прежде всего паразитарной инвазией, а также некоторыми онкологическими и аутоиммунными заболеваниями).

Далее Е.А. Аравийская коснулась методов оценки тяжести течения АтД и его исходов. В последнее время специалисты говорят об отсутствии необходимости использования в клинической практике существующих шкал для оценки тяжести течения заболевания (SCORAD, EASI и др.), оценки качества жизни, потому что они разрабатывались исключительно с исследовательской целью (предназначались для применения в клинических, эпидемиологических, фармакоэкономических исследованиях). Более эффективный метод оценки степени тяжести АтД в клинической практике, по мнению выступающей, является тщательный осмотр и опрос пациента (характер зуда, сна, влияние заболевания на качество повседневной жизни и социальной активности).

«К сожалению, для практического здравоохранения пока еще не создана удобная и легко применимая система оценки тяжести течения АтД. Это задача на ближайшие годы», – добавил Е.В. Соколовский.

Е.А. Аравийская продолжила обсуждение рекомендаций, остановившись на необходимости оценки ассоциированных с АтД заболеваний и состояний. «Клиницисты должны быть осведомлены о состояниях, ассоциированных с АтД, и уметь их диагностировать и оценивать. К таким заболеваниям и состояниям относятся ринит, астма, пищевая аллергия, нарушение сна, депрес-

сия и другие нейropsychиатрические нарушения», – подчеркнула выступающая.

В рассматриваемых рекомендациях четко обозначен атопический марш: заболевание начинается с поражения кожи, затем эстафета передается бронхолегочной системе, далее следует ринит. Очень часто ринит предшествует бронхиальной астме, поэтому при обследовании пациентов эти вопросы нужно обязательно уточнять.

«В нашей стране К.Н. Монаховым написана блестящая докторская диссертация, в которой показано, что многие атопии уже изначально имеют гиперреактивность бронхов, то есть определенную готовность к осуществлению атопического марша», – отметила профессор Е.А. Аравийская.

Е.В. Соколовский подтвердил, что гиперреактивность бронхов может проявиться в любой период жизни пациента при неблагоприятной клинической симптоматике.

Именно поэтому интегрированный мультидисциплинарный подход имеет важное значение для пациентов с АтД.

В продолжение темы Е.А. Аравийская назвала доказанные факторы риска развития АтД: наличие атопии в семейном анамнезе и мутация с потерей функции гена филагрина.

К недоказанным факторам риска развития АтД относят способы родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), вскармливания (грудное или искусственное), ранний прием антибиотиков, курение, в том числе пассивное, жизнь в мегаполисе, наличие аллергенов клещей домашней пыли, домашних животных и др.

Далее участники симпозиума обсудили нефармакологические методы лечения АтД. «В рекомендациях ААД отмечено, что важной составляющей терапии данного заболевания является уход

за кожей – использование увлажняющих средств (эмоленгов). Поскольку у больных АтД имеется дефект гена филагрина, и значит, нарушены барьерные функции кожи, увлажнение уменьшает тяжесть течения заболевания и снижает потребность в медикаментозной терапии», – прокомментировала Е.А. Аравийская. Данным пациентам также показан прием ванн (как элемент терапии и профилактики), однако на сегодняшний день не существует стандартизированных рекомендаций по их частоте и длительности. Американские коллеги с целью улучшения гидратации кожи советуют наносить эмоленты сразу после водных процедур – это помогает восстановить ее функции.

Показано также использование в умеренных количествах мягких очищающих средств, имеющих нейтральный или кислый уровень рН и не содержащих отдушек. Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД можно назначать влажные обертывания с топическими глюкокортикостероидами (ГКС) или без таковых, чтобы уменьшить тяжесть течения заболевания и потерю влаги во время обострений.

В рекомендациях Национальной ассоциации экземы представлен алгоритм ухода за кожей при АтД. Так, увлажняющее средство надо наносить сразу после мытья очень бережно, не втирая, один-два раза в день в зависимости от ощущений, остроты и выраженности воспалительного процесса. Специалисты предлагают применять правило трех минут: эмомент наносится на всю поверхность кожи в течение трех минут.

Е.В. Соколовский отметил, что, обсуждая проблему терапии АтД, необходимо вспомнить о топических ГКС. Уже 60 лет они остаются золотым стандартом наружной терапии. Это эффективные препараты первой линии при лечении пациентов со среднетяжелым или тяжелым АтД. Назначая



Сателлитный симпозиум компании «Валеант»

топические ГКС, надо учитывать возраст пациента, локализацию воспаления, степень сухости кожи и др. Это позволит предотвратить побочные эффекты стероидотерапии.

Чаще всего рекомендуется наносить стероиды два раза в день, в некоторых случаях – один. В последние годы все больше говорят о так называемой поддерживающей (проактивной) терапии ГКС.

А.В. Самцов напомнил аудитории, что на сегодняшний день существует две классификации ГКС – европейская и американская.

Европейская классификация более удобна для практики, потому что в ней ГКС подразделены только на четыре класса:

- класс I (слабые);
- класс II (умеренные);
- класс III (сильные);
- класс IV (очень сильные).

К препаратам последнего класса относят клобетазола пропионат (Дермовейт, Кловейт, Пауэркорт и др.).

Американская классификация ГКС имеет более сложную структуру:

- класс I (сверхсильные);
- класс II (сильные);
- класс III (сильные);
- класс IV (умеренные);
- класс V (умеренные);
- класс VI (слабые);
- класс VII (очень слабые).

Данная классификация относит клобетазола пропионат и бетаметазона дипропионат к одному классу – сверхсильным топическим стероидам. Преимуществом классификации является разделение препаратов по активности, обусловленной формой, в которой они выпускаются (например, мометазона фураат в виде крема относится к умеренным препаратам, а в виде мази – к сильным препаратам). Это позволяет более вариативно подходить к терапии различных дерматозов (в зависимости от степени выраженности воспалительной реакции).

Профессор А.В. Самцов отметил,

что результаты сравнительных исследований не позволяют говорить о превосходстве в эффективности того или иного ГКС в рамках одного класса активности. Именно поэтому при выборе топического ГКС в пределах одного класса следует руководствоваться иными критериями, например стоимостью препарата. Согласно американским рекомендациям существует два альтернативных подхода к применению топических ГКС. Первый предполагает начинать лечение сверхсильными препаратами, а затем для достижения эффекта переходить на менее активные (схема «степ-даун»). Второй заключается в использовании топических ГКС наименьшей силы – такой, при которой наблюдается ответ на лечение.

А.В. Самцов подчеркнул, что сегодня среди многочисленных топических ГКС можно выделить два наиболее актуальных – Кловейт (клобетазола пропионат) и Латикорт (гидрокортизона 17-бутират).

Участники дискуссии продемонстрировали классическую схему «степ-даун» с использованием этих двух препаратов. Сначала в течение трех – семи дней (до двух недель) на пораженные участки кожи наносится очень сильный ГКС Кловейт, потом – менее активный препарат, в данном случае Латикорт.

«Не стоит бояться слов „сильный стероид“ или „ультрапатентный стероид“. Задача терапии – как можно быстрее прекратить страдания пациента, снизить остроту воспалительной реакции. Для этого нужен исключительно сильный препарат», – заметил Е.В. Соколовский

К вышесказанному профессор А.В. Самцов добавил, что совокупная активность клобетазола пропионата в 600 раз выше, чем у гидрокортизона.

Препарат Кловейт (клобетазола пропионат 0,5 мг) (компания «Валеант», Канада) выпускается

в форме мази и крема, что позволяет подобрать наиболее подходящий вариант в зависимости от характера воспалительной реакции.

Показаниями к применению Кловейта являются псориаз, АТД, устойчивые экземы, красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка и другие стероидчувствительные дерматозы.

Результаты сравнительных клинических исследований продемонстрировали эффективность препарата Кловейт для лечения многих видов кожных дерматозов, которые сопровождаются интенсивным зудом и не отвечают на терапию менее активными ГКС.

Так, исследования по оценке клинической эффективности клобетазола пропионата в форме 0,05%-ной мази (Кловейт) и 0,01%-ной мази бетаметазона валерата у больных псориазом показали, что короткий курс (семь дней) применения Кловейта способствовал стабилизации процесса в более ранние сроки. Для получения аналогичных результатов группе, получавшей бетаметазона валерат, потребовался 12-дневный курс.

В ходе российского исследования эффективности препарата Кловейт проводили ультрасонографическую оценку толщины и эхоплотности дермы у пациентов. Результаты работы продемонстрировали высокую эффективность Кловейта в лечении псориаза, доказали его противовоспалительный эффект. При этом признаки атрофии кожи зафиксированы не были.

Таким образом, применение клобетазола оправданно при заболеваниях, которые предполагают назначение сверхсильных топических стероидов.

Когда речь идет о применении сверхсильных стероидов, на первое место выходит вопрос о безопасности препарата. В 2014 г. был сделан систематический обзор, показавший, что наиболее часто при применении топических ГКС развиваются признаки физиологи-

дерматовенерология



ческой адреносупрессии, которые могут наблюдаться уже на первой-второй неделе лечения.

Однако у одних пациентов уровень кортизола в крови спонтанно возвращался к норме, несмотря на продолжение терапии, у других нормализация лабораторных показателей происходила после завершения курса лечения. В клинической практике никаких признаков адреносупрессии не наблюдалось.

Е.В. Соколовский подтвердил, что физиологическая адреносупрессия не проявляется клинически. В течение месяца можно применять даже самый сильный ГКС. Однако, если эффект от терапии получен за неделю, нет необходимости продолжать использовать сверхсильные препараты.

А.В. Самцов отметил, что лечение клобетазола пропионатом безопасно при правильном его применении. А именно: коротким курсом для купирования обострений тяжело протекающих воспалительных дерматозов. Оптимальный курс – до двух недель, в редких случаях – до четырех. Препарат нельзя назначать детям, а также беременным и кормящим грудью. Максимальная доза для взрослых – 50 г в неделю, то есть два тюбика.

«При необходимости продолжительного лечения должны быть иные схемы назначения, которые позволят снизить стероидную нагрузку. Это может быть последовательное комбинирование стероидного и нестероидного препаратов», – добавил профессор Е.В. Соколовский.

Следующее средство, которое используют в комбинации со сверхсильным ГКС, – препарат умеренной активности Латикорт (гидрокортизона 17-бутират).

Его молекула получена путем эстерификации молекулы гидрокортизона остатком масляной кислоты в положении С17. Активность препарата примерно в 100 раз выше, чем у гидрокортизона, при этом профиль без-

опасности сопоставим с таковым природного гидрокортизона. Препарат выпускается в трех формах: мазь, крем и раствор. На сегодняшний день Латикорт – единственный негалогенизированный топический ГКС, который выпускается в форме раствора. Он разрешен для применения у детей с шести месяцев. Его также можно использовать при ведении пациентов с локализацией воспалительного процесса в чувствительных зонах: на лице, в крупных и мелких складках, области гениталей. Таким образом, применение препарата Латикорт наиболее оправданно при длительной терапии топическими ГКС, при лечении проблемных (чувствительных) участков кожи и детей раннего возраста.

Е.В. Соколовский подчеркнул, что эффективность и безопасность Латикорта при лечении дерматозов подтверждены большим количеством клинических исследований.

Так, при использовании гидрокортизона бутирата на большой площади тела (25–80%) у детей 5–12 лет в максимальной дозе три раза в день в течение месяца отмечено отсутствие нежелательных явлений, как клинических, так и лабораторных.

В другом исследовании у пациентов с АД оценивали эффективность терапии Латикортом в течение шести месяцев. Только у 2% больных зафиксированы нежелательные реакции (простой герпес, отеки, контактный дерматит), однако они могли быть не связаны с применением препарата.

В ходе сравнительного исследования гидрокортизона 17-бутирата с другими стероидами отмечен его высокий терапевтический индекс. Латикорт оказывал противовоспалительное, противоаллергическое, противозудное, антиэкссудативное действие, уменьшал проницаемость капилляров.

«Латикорт можно считать эффективным препаратом для применения в клинической практике

дерматолога, поскольку обладает не только эффективностью, сравнимой с эффективностью сильных топических ГКС, но и высоким профилем безопасности, – отметил Е.В. Соколовский. – Так, эффективность гидрокортизона 17-бутирата при лечении АД у детей оказалась сопоставимой с таковой метилпреднизолона ацепоната. Ремиссия и длительное улучшение достигнуты более чем у 90% детей, лечившихся гидрокортизоном бутиратом, и у 89% детей, применявших метилпреднизолона ацепонат».

Сравнительные клинические исследования показали, что клиническая эффективность гидрокортизона 17-бутирата не уступает эффективности таких препаратов, как флутиказона пропионат, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат и такролимус. А при применении препарата Латикорт два раза в день в течение четырех недель частота побочных эффектов не отличается от таковой для плацебо.

Рекомендованный режим использования Латикорта – один – три раза в день в течение одной – четырех недель. Суммарная курсовая доза препарата составляет 30–60 г в неделю (две – четыре тубы).

Гибкий режим дозирования позволяет использовать Латикорт с разной частотой, что дает возможность регулировать силу противовоспалительного воздействия в зависимости от клинической картины. Такой режим дозирования способствует профилактике синдрома отмены топических ГКС, позволяет избежать перехода на более слабые ГКС. Снижение частоты нанесения препарата продлевает терапевтический эффект и уменьшает затраты на лечение.

А.В. Самцов рассказал о схемах лечения АД тяжелого течения с выраженным воспалением. Таким пациентам терапия назначается по схеме «степ-даун»: короткий курс (в течение несколь-