



Современные подходы к наружной терапии атопического дерматита

Программа симпозиума под председательством профессора Н.Г. Короткого (зав. кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ) и профессора Н.А. Генпе (зав. кафедрой детских болезней РНИМУ) была посвящена вопросам местной терапии атопического дерматита. Профессор И.Н. Захарова (зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России) представила доклад, в котором проанализировала патогенетические механизмы развития атопического дерматита и рекомендовала инновационный космецевтик Локобейз Рипеа, основываясь на доказанной эффективности этого препарата в ряде клинических испытаний для восстановления функции кожного барьера. Профессор А.Н. Пампура в своем выступлении говорил о кортикостероидах и необоснованной стероидофобии. Он представил доказательства безопасности глюкокортикостероидного препарата Локоид при его правильном применении. Профессор Н.Г. Короткий посвятил свое выступление работам по препарату Протопик, включая собственный опыт лечения им детей с атопическим дерматитом. Докладчики резюмировали, что сегодня врачи располагают необходимым арсеналом медикаментозных средств, одни из которых действенны для купирования обострений, а другие – для длительной поддерживающей терапии и предотвращения рецидивов.

Профессор И.Н. ЗАХАРОВА (д.м.н., заслуженный врач России, зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России) посвятила свое выступление базисной терапии атопического дерматита, который часто начинается в раннем возрасте. «Мы знаем морфо-



Профессор
И.Н. Захарова

функциональные особенности кожи детей раннего возраста, которые нередко способствуют тяжелому течению атопического дерматита», – сказала Ирина Николаевна и перечислила их:

- «физиологическая» сухость кожи, связанная с гормональным дисбалансом;
- быстрая смена клеток эпидермиса (объясняется быстрым ростом ребенка);
- интенсивный митоз клеток базального и шиповидного слоев кожи;
- недоразвитие коллагеновых и эластиновых волокон;
- повышенная чувствительность кожи к внешним воздействиям, связанная с рыхлостью расположения клеток, обильной ее васкуляризацией.

Затем профессор И.Н. Захарова представила механизмы защиты кожи от вредных воздействий. Именно клетки рогового слоя эпидермиса обеспечивают защиту кожи от высыхания и воздействия окружающей среды, поддерживают оптимальный уровень гидратации, предупреждают потери влаги. Важное значение в реализации защитной функции кожи принадлежит кератиноцитам – клеткам эпидермиса, которые продуцируют структурные белки (кератин, лорикрин, инволюкрин и др.), липиды рогового слоя эпидермиса, цитокины и другие биологически активные вещества. Как формируются корнеоциты? В цитоплазме эпидермоцитов формируются кератиновые филаменты,



Симпозиум компании «Астеллас Фарма»

которые стабилизируются филаггрином и сшиваются дисульфидными мостиками. Кератин составляет около 80% массы корнеоцита в терминальной стадии дифференцировки¹.

Структура и функции липидов рогового слоя эпидермиса человеческой кожи представлены на рисунке 1. Липиды рогового слоя предотвращают избыточную потерю воды, поддерживают гидратацию эпидермиса, предупреждают проникновение через кожу водорастворимых веществ (табл.). Зная это, фармацевты пытаются воссоздать свойственный здоровой коже профиль липидов при создании новых косметических средств. Сравнительно недавно открытые и изученные ламеллярные тельца в клетках зернистого слоя эпидермиса представляют собой «кладовые жира», откуда происходит выталкивание гранул, содержащих липиды, в межклеточное пространство. Благодаря этому из ламеллярных гранул формируется водонепроницаемый липидный барьер, определяющий водоустойчивость кожи. Ламеллярные тельца, называемые гранулами Одланда, имеют сложный состав. В них содержатся липиды (церамиды, глюкозилцерамиды, фосфолипиды, стеролы), ферменты для процессинга липидов, протеазы и антипротеазы, корнеодесмосин, антимикробные пептиды. Проницаемость и защитные функции кожного барьера зависят от структуры и активности кератиноцитов, содержания комплекса веществ, относящихся к натуральному увлажняющему фактору, количественного и качественного состава липидов рогового слоя эпидермиса, уровня pH поверхности кожи.

Нередко у детей наблюдается неоправданно быстрая десквамация корнеоцитов. Корнеодесмосомы обеспечивают скрепление кератиноцитов между собой и предотвращают преждевременную десквамацию корнеоцитов. Главная роль в десквамации корнеоцитов принадлежит сериновым протеазам – калликреинам 5 и 7 (SCCE и SCTE), разрушающим десмосомальные контакты. Сериновые протеазы активны при нейтральных и щелочных значениях pH, их активность повышается при воспалении, сопровождающемся снижением кислотности рогового слоя кожи.

В настоящее время выявлена роль антипротеаз. Они препятствуют преждевременной десквамации корнеоцитов. SLPI – секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы, SKALP – выделенная из кожи антилейкоцитарная протеиназа, LEKT11 – лимфоэпителиальный ингибитор сериновых протеаз типа Kazal. Мутации генов антипротеаз – один из важнейших факторов развития нарушений эпидермального барьера при atopическом дерматите.

Для atopического дерматита характерны следующие изменения кожного барьера:

¹ Norlen L., Al-Amoudi A. Stratum corneum keratin structure, function, and formation: the cubic rod-packing and membrane templating model // J. Invest. Dermatol. 2004. Vol. 123. № 4. P. 715–732.

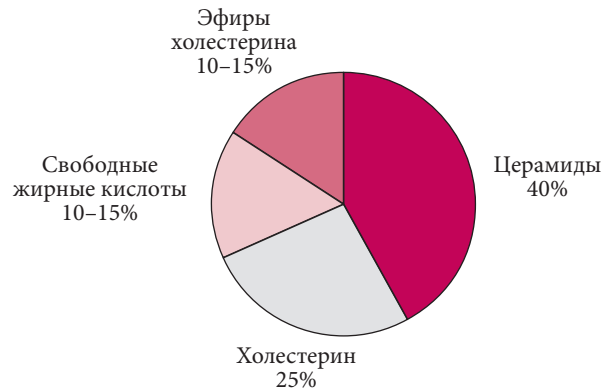


Рис. 1. Соотношение липидов в здоровой коже

- генетически обусловленное нарушение кожного барьера, как ключевой фактор развития;
- сухость кожи, которая отмечается у всех больных вне зависимости от стадии и тяжести заболевания и является основным триггерным фактором заболевания, сохраняясь на всю жизнь даже при клиническом выздоровлении.

Важнейшим фактором, обеспечивающим поддержание барьерной функции кожи, является белок филаггрин. Ген, ответственный за его синтез, локализован в хромосоме 1q21 в составе семейства генов, отвечающих за дифференцировку клеток эпидермиса (Epidermal differentiation complex). Филаггрин обеспечивает агрегацию филаментов кератина и формирование рогового конверта корнеоцитов. Мутации гена филаггрина предрасполагают к развитию ихтиоза, atopического дерматита и, возможно, псориаза. Цитокины Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13) тормозят экспрессию гена филаггрина. У больных atopическим дерматитом содержание филаггрина обычно снижается по сравнению со здоровыми людьми (рис. 2).

Характерным для atopического дерматита является уменьшение количества и соотношения различных фракций церамидов. У больных atopическим дерматитом отмечается увеличение уровня свободного холестерина, уменьшение содержания длинноцепочечных свободных жирных кислот, нарушение формирования ламеллярных телец и гранул, повышение активности фермента деацетилазы сфингомиелина, что приводит к снижению продукции церамидов. В результате на-

Таблица. Факторы, приводящие к нарушению функции кожного барьера

Внешние	Внутренние
Детергенты, мыла	Возраст
Сухой климат	Атопический дерматит, то есть предрасположенность к аллергии
Инсоляции	Генетические особенности
Воздействие ветра	Воспалительные заболевания кожи
Химические раздражители	Сахарный диабет Хроническая болезнь почек



X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

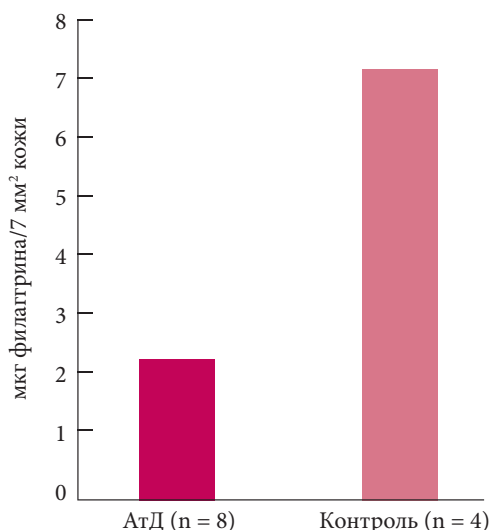


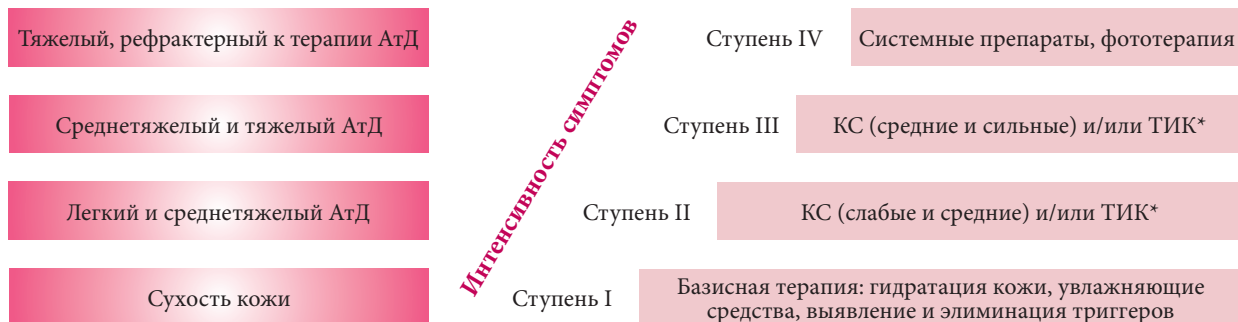
Рис. 2. Содержание филлаггрин в норме и при атопическом дерматите*

* Адаптировано по Seguchi T., Cui C.Y., Kusuda S., Takahashi M., Aisu K., Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin // Arch. Dermatol. Res. 1996. Vol. 288. № 8. P. 442–446.

рушения кожного барьера при атопическом дерматите повреждаются кератиноциты, что способствует проникновению через кожу токсинов, микробов, активации перекисного окисления липидов, сухости кожи и повреждению эпителия. Последствия нарушения кожного барьера у пациентов с атопическим дерматитом многообразны: повышается проницаемость кожи для аллергенов, развивается гиперчувствительность к внешним воздействиям – воздействию температуры, воды, косметических средств, нарушается барьерная функция кожи с повышенным риском вторичного инфицирования, что приводит к хронизации процесса. Нередко появляются рефрактерность к терапии, субъективные симптомы распространенного ксероза – ощущение стянутости. Кожа становится тусклой,

шероховатой с участками выраженного шелушения. Чтобы кожа оставалась здоровой, необходимо определенное значение pH для поддержания защитного кожного барьера. В норме pH здоровой кожи составляет 4,5–5,3 (слабокислая среда). Его значение и определяет барьерную функцию эпидермиса. Повышение pH усиливает десквамацию корнеоцитов, нарушает процесс формирования ламеллярных телец, способствует истончению кожи, замедляет восстановление кожного барьера.

Как отметила профессор И.Н. Захарова, в 2006 г. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии и Американская академия аллергии, астмы и иммунологии предложили ступенчатый подход в лечении атопического дерматита, который включает базисную и специальную терапию в зависимости от степени тяжести заболевания (рис. 3). Базисная терапия предполагает гидратацию кожи, применение увлажняющих средств, выявление и элиминацию триггерных факторов. Для лечения атопического дерматита ранее использовались препараты на основе средств, устраняющих сухость кожи: гигроскопических веществ (глицерин, пропиленгликоль, молочная кислота, мочевины, аминокислоты и т.д.), гидрофильных пленкообразующих веществ (гиалуроновая кислота, хитозан), гидрофобных пленкообразующих веществ (вазелин, ланолин, силиконовые масла и т.д.). «Старые» увлажняющие средства – эмульсии типа «жиры в воде» или «вода в жирах» – содержат окклюзивные вещества (ланолин, пчелиный воск, карнаубский воск, парафин, вазелин), влагоудерживающие компоненты (глицерин, спирты – пропиленгликоль, бутиленгликоль; пантенол, α-гидроксидные кислоты – гликолевую, молочную; мочевины), растительные добавки (экстракт алоэ вера, экстракт овса, окопника лекарственного, бифлавоноиды и т.д.), липиды, в том числе растительные и животные жиры (холестерин, моно-, би- и триглицериды, жирные кислоты), антиоксиданты, консерванты (парабены, донаторы формальдегида,



АтД – атопический дерматит, КС – наружные кортикостероиды, ТИК – топические ингибиторы кальциневрина.

* Дети старше двух лет.

Рис. 3. Стратегия лечения атопического дерматита: ступенчатый подход (2006)



X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Современные увлажняющие средства должны проникать достаточно глубоко в эпидермис, чтобы содержащиеся в них липиды могли быть включены в ламеллярные гранулы зернистого слоя. Инновационным космецевтиком является препарат Локобейз Рипеа, в состав которого входит эмульсия типа «вода в жирах» с высоким содержанием липидов (63%).

ЭДТА, спирты), отдушки и красители. Вещества последних трех групп могут способствовать развитию атопического дерматита. К недостаткам «традиционных» наружных средств, таких как примочки, болтушки, пасты, можно отнести то, что эффект при их применении достигается относительно медленно. Эффективность при их применении часто низкая. Препараты пачкают одежду, часто имеют резкий и неприятный запах, требуют использования специальных повязок, есть необходимость длительного поэтапного лечения, нередко в условиях стационара. «К сожалению, педиатры до сих пор назначают детям крем Унны, а родители ищут аптеку, где его можно заказать», – посетовала доктор Захарова. Порой родители вынуждены объездить весь город, пока найдут аптеку, сохранившую отдел, где по рецепту врача могут приготовить этот крем. А ведь сегодня имеются куда более современные готовые космецевтики. В настоящее время получил распространение термин «эмоленты» – косметические ингредиенты, которые помогают поддерживать кожу мягкой, гладкой и нежной. Действие эмолентов основано на их способности оставаться на поверхности кожи или в роговом слое, устранять сухость, шелушение и улучшать внешний вид кожи.

Действие увлажняющих средств можно представить следующим образом:

- I этап – немедленное (< 1 ч) снижение потерь воды благодаря окклюзивным свойствам;
- II этап – проникновение в роговой слой и восполнение недостающих липидов (≤ 6 ч);
- III этап – проникновение в глубокие слои эпидермиса, включение липидов, идентичных натуральным, в ламеллярные тельца, секреция в верхние слои эпидермиса (до 24 ч).

² Феденко Е.С., Цывкина Е.А., Филимонова Т.М., Лапшин Н.Н., Елисютина О.Г. Возможности современных увлажняющих препаратов в восстановлении функции кожного барьера у больных с атопическим дерматитом // Российский аллергологический журнал. 2009. № 4. С. 75–81.

Современные увлажняющие средства должны проникать достаточно глубоко в эпидермис, чтобы содержащиеся в них липиды могли быть включены в ламеллярные гранулы зернистого слоя. Инновационным космецевтиком является препарат Локобейз Рипеа, в состав которого входит эмульсия типа «вода в жирах» с высоким содержанием липидов (63%). Состав: вазелин, жидкий парафин, создающие окклюзию, образующие на поверхности кожи водонепроницаемую пленку и снижающие трансэпидермальную потерю воды – быстрое развитие эффекта; глицерин (гидратант, удерживает воду в роговом слое эпидермиса – увлажняющее действие). Очень важно, что в состав Локобейз Рипеа входят липиды, идентичные натуральным (холестерин, церамид III, свободные жирные кислоты). А наночастицы твердого парафина увлекают жиры в глубину кожного покрова, до зернистого слоя эпидермиса.

Препарат активно изучается. Так, проведенное в Японии исследование показало, что эффективность препарата в терапии атопического дерматита составляет 85%. В российском исследовании² доказано, что комбинированная терапия препаратами Локоид (гидрокортизона 17-бутират 0,1%) и Локобейз Рипеа увеличивает влажность и эластичность кожи в большей степени, чем Локоид в монотерапии. Использование Локобейз® Рипеа в комбинированной терапии с топическим глюкокортикостероидом (Локоид) приводит к более быстрому и длительному уменьшению основных клинических проявлений атопического дерматита, в том числе сухости кожи, у большинства больных по сравнению с монотерапией ТГКС. Применение Локобейз® Рипеа в комбинированной терапии с ТГКС приводит к уменьшению длительности использования топических глюкокортикостероидов.

В ходе другого российского исследования, проведенного под руководством профессора Н.Г. Короткого, установлено, что сочетанное применение Локобейз Рипеа и Локоид мази у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет более эффективно, чем Локоид мазь и крем Унны.

Как сохранить естественные защитные функции кожи у больных атопическим дерматитом? Конечно, для этого необходимо уменьшить контакт с выделениями (моча, кал), убрать механические факторы (одежда, украшения), устранить физические воздействия (сухость, температурный режим). Но помимо этих элементарных мер существуют еще и современные средства, защищающие кожу.

«Можно улучшить состояние кожного покрова, – подчеркнула профессор И.Н. Захарова. – Важен правильный подбор средств ухода за кожей! Базисная терапия отражена во всех рекомендациях педиатров и дерматологов, и ее нужно использовать в клинической практике. У препарата Локобейз Рипеа нет никаких возрастных ограничений».