

Атопический дерматит: эпоха новых исследований

Несмотря на большое количество проводимых исследований и разработку новых терапевтических подходов, атопический дерматит все еще остается «сложным диагнозом» как для врачей, так и для пациентов – многие вопросы остаются дискуссионными в научной среде.

Тема номера | **стр. 2**

Интервью | **стр. 8**



Феденко Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, рассказала об особенностях диагностики и лечения атопического дерматита

Документ | **стр. 6**

Клинические рекомендации по атопическому дерматиту

Вопрос-ответ | **стр. 10**

Уход за кожей при атопическом дерматите: FAQ

Актуальная тема | **стр. 14**

Анафилаксия физического напряжения: патогенез и клиника

Зарубежный опыт | **стр. 15**

Дайджест зарубежных статей об АД



allergopremia.ru

17 февраля 2022 года

ПЕРВАЯ ПРЕМИЯ РОССИЙСКОГО
АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА
ИМ. АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА АДО



Атопический дерматит: эпоха новых исследований

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Несмотря на большое количество проводимых исследований и разработку новых терапевтических подходов, АтД все еще остается «сложным диагнозом» как для врачей, так и для пациентов – многие вопросы остаются дискуссионными в научной среде.

Литовкина Алла Олеговна, врач – аллерголог-иммунолог, младший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Атопический дерматит встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах: распространенность АтД среди детского населения – до 20%, среди взрослого населения – 2–8%; в структуре кожных заболеваний доля АтД составляет от 20 до 40%, что делает заболевание социально и экономически значимым.

В настоящее время изучаются генетические, иммунологические, экологические факторы патогенеза АтД, их взаимное влияние друг на друга и на течение заболевания. В данной статье кратко изложены данные последних научных исследований в области патогенеза АтД, а также существующие и находящиеся в стадии разработки методы лечения.

Атопический дерматит как «экологическая болезнь»

Причины неуклонного роста числа аллергических заболеваний во всем мире, в том числе АтД, остаются неясными, но, без сомнения, дело не только в генетической предрасположенности и поломке некоторых генов. На сегодняшний день АтД можно рассматривать как «экологическое заболевание», то есть болезнь, развившуюся у предрасположенных индивидуумов под действием негативных факторов окружающей среды. Идентифицированы множественные внутренние и внешние факторы риска, влияющие на развитие АтД и провоцирующие его обострение (Рисунок 1).

К внутренним факторам риска АтД относятся: отягощенный семейный анамнез (наличие любого аллергического заболевания, в том числе и АтД, хотя бы у одного из родителей), мутации гена филаггрина, полисенсibilизация, снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике ребенка, некоторые сопутствующие заболевания, такие как пищевая аллергия, астма, аллергический ринит.

Не менее важны и внешние факторы риска развития АтД: скудный микробный и бактериальный репертуар как окружающей среды, так и микробиоты человека, проживание в городской среде, загрязненный поллютантами и аллергенами воздух, употребление антибиотиков, вдыхание табачного дыма, стресс. Более поздний контакт и низкая микробная экспозиция у детей ассоциирована с высокой распространенностью аллергических заболеваний («гигиеническая гипотеза»): микробы и организм хозяина симбиотичны, и бактерии играют важную роль в формировании толерогенного иммунного ответа к комменсалам. Подтверждают гигиеническую гипотезу недавние когортные исследования: наличие в семье ребенка (братьев и сестер), контакт с животными (кошками и в особенности собаками), перенесенные инфекции оказывали защитный эффект в отношении развития АтД. Гигиеническая гипотеза объясняет более высокую распространенность АтД в урбанистической среде по сравнению с сельской местностью.

В настоящее время изучается воздействие на развитие и обострение АтД экологических

факторов, таких как температура окружающей среды, влажность воздуха, воздействие ультрафиолетовых лучей, однако полученные результаты исследований противоречивы и требуют более глубокого изучения. Более ясна связь воздействия аэрополлютантов и аэроаллергенов на развитие и обострение АтД: распространенный аэрополлютант – частицы дизеля в выхлопных газах – вызывает зуд кожи, связываясь с арил-гидрокарбонным рецептором, причем дети более чувствительны к воздействию аэрополлютантов, чем взрослые. При проведении кожных патч-тестов с аллергенами клещей домашней пыли, пыльцы, перхоти животных положительные результаты и кожные аллергические реакции замедленного типа наблюдались у больных с АтД достоверно чаще, чем у здоровых лиц.

Основные механизмы

патогенеза АтД

При АтД происходит повреждение кожного барьера на физическом, химическом, иммунологическом, неврологическом, микробиологическом уровнях.

К генетическим факторам риска АтД относят мутации генов компонентов внеклеточного матрикса и его регуляторов (FLG, COL5A3, COL6A6, MMP9, TMEM79). Наиболее важным предрасполагающим фактором развития АтД является мутация гена филаггрина. В норме продукты распада филаггрина являются естественным увлажняющим фактором кожного барьера, а также поддерживают кислую реакцию кожи, которая ассоциирована с высоким уровнем увлажненности, в то время как щелочной показатель pH ассоциирован с дисфункцией кожного барьера и с нарушением целостности рогового слоя. Защищая pH кожи активизирует находящуюся в роговом слое сериновую протеазу – калликреин 5, разрушающую белки клеточных контактов, что приводит к нарушению кожного барьера и кожному зуду. Помимо этого, у больных АтД наблюдается изменение состава липидов кожи, керамидов и свободных жирных кислот, которое коррелирует с разнообразием микробиома кожи.

Микробиом кожи больных АтД обеднен и смещен в сторону роста золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), что обусловлено щелочной реакцией кожи. Колонизация патогенным *S. aureus* приводит к активации иммунной системы путем экспрессии стафилококком протеаз, токсинов, суперантигенов и других факторов вирулентности, что создает условия для развития воспаления. Экспрессия IL-31 вызывает кожный зуд, который, в свою очередь, приводит к расчесам и дальнейшему повреждению кожного барьера. Было показано, что различные антигены стафилококка могут вызывать продукцию не только специфических иммуноглобулинов классов А и G, но и активировать специфический IgE и Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ. Интересен факт стимулирования сигаретным дымом выработки *S. aureus* фактора вирулентности, ассоциированного с персистенцией инфекции, что подкрепляет рекомендацию избегать больным АтД активного и пассивного курения.

Повреждения кожного барьера облегчают проникновение аллергенов, представляющих антигенпрезентирующими клетками наивным Т-клеткам, которые в присутствии тимического стромального лимфопозитина дифференцируются в аллерген-специфические Т-хелперы. Эти клетки продуцируют IL-4, IL-13 и IL-5, которые приводят к еще большему повреждению кожного барьера путем подавления филаггрина и привлечения эозинофилов в очаг воспаления. В биоптатах кожи из очагов воспаления АтД обнаруживаются в значительном количестве эозинофилы, тучные клетки, дермальные дендритные клетки, макрофаги.

Терапия АтД: что нового?

Внедрение в клиническую практику таргетной терапии биологическими препаратами совершило революцию в лечении АтД. Однако в случае легкого течения АтД наружная терапия и ежедневный правильный уход за кожей могут быть не менее эффективны.

■ Регулярное использование эмолентов в адекватном количестве (> 250 г в неделю) способствует

восстановлению целостности кожного барьера и уменьшению раздражения и воспаления кожи. Более эффективно, по сравнению с обычными эмолентами на парафиновой основе, сокращали трансэпидермальную потерю воды новые эмоленты, содержащие комбинации керамидов, холестерина и свободных жирных кислот.

■ Топические кортикостероиды и топические ингибиторы кальциневрина уменьшают зуд, воспаление и помогают восстанавливать барьерную функцию кожи, а также благоприятно влияют на микробиом кожи, имея при этом высокий профиль безопасности.

■ В стадии клинических испытаний находятся новые топические агенты, угнетающие ключевые регуляторы провоспалительных сигналов (ингибиторы янус-киназ, крисаборол – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4).

■ В стадии разработки находятся методы лечения, направленные на коррекцию микробиома кожи больных АтД: положительные результаты в исследованиях показало наружное нанесение термически обработанных *Lactobacillus johnsonii* NCC533. В первой фазе клинических испытаний показал свою эффективность у больных АтД топический микробиомный трансплантат *Roseomonas mucosa* от здоровых доноров. Перспективным направлением является воздействие на *S. aureus*: подавляет рост золотистого стафилококка коагулазонегативный стафилококк, продуцирующий антимикробные пептиды против золотистого стафилококка. Также ведется разработка вакцины против золотистого стафилококка.

■ Системная терапия: для лечения АтД тяжелого течения в настоящее время в качестве таргетных препаратов (действующих на мишени патогенеза АтД) зарегистрированы генно-инженерный биологический препарат дупилумаб («Дупиксент®») а также ингибиторы янус-киназ (JAK-ингибиторы) – барицитиниб («Олумиант™») и упадацитиниб («Ранвэк»). Препарат дупилумаб включен в федеральные клинические рекомендации по атопическому дерматиту, одобренные научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2021 году. Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путем специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Барицитиниб селективно ингибирует активность JAK1, JAK2, в меньшей степени тирозинкиназы 2 и JAK3; упадацитиниб селективно ингибирует JAK1.

В связи с высокой стоимостью таргетных препаратов и их ограниченной доступностью в качестве системной противовоспалительной терапии широко применяются системные глюкокортикостероиды и циклоспорин.

■ Атопический дерматит не является показанием к проведению аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), однако пациентам с наличием сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пылевцевым аллергенам, контакт с которыми вызывает обострение АтД и/или респираторные проявления – аллергический ринит, бронхиальную астму, рекомендуется АСИТ причинно-значимыми аллергенами.

■ Интересным новым терапевтическим подходом для лечения пациентов с АтД, не отвечающих на стандартную терапию, является IgE-специфическая иммуноадсорбция. Метод заключается в плазмаферезе, однако его особенность состоит в специальной адсорбционной колонне, покрытой человеческим анти-IgE, позволяющей значительно снижать уровень циркулирующих IgE-антител, существенно не влияя на остальные компоненты плазмы крови. ■

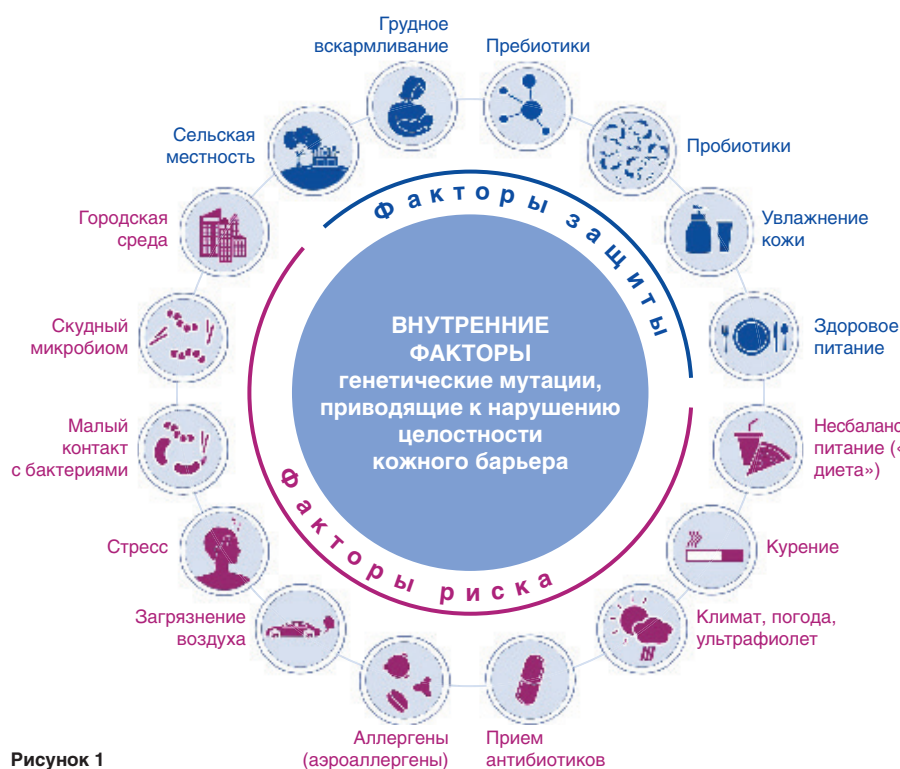


Рисунок 1

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

- Hülpfisch C, Weins AB, Traidl-Hoffmann C, Reiger M. A new era of atopic eczema research: Advances and highlights. *Allergy*. 2021;76(11):3408–3421. DOI: 10.1111/all.15058
- Клинические рекомендации «Атопический дерматит». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/265_2

- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. DOI: 10.1111/jdv.16892

Окончен прием заявок на соискание Первой премии Российского аллергологического журнала им. Андрея Дмитриевича Адо

Цель премии – поиск и поддержка практических врачей, ученых, общественных пациентских организаций, врачебных объединений, которые содействуют развитию аллергологии и иммунологии, а также популяризуют здоровый образ жизни.

В России и во всем мире фиксируется прогрессирующий рост аллергических заболеваний. На этом фоне невозможно переоценить важность разработки и внедрения в клиническую практику новых методов лечения, диагностики и профилактики аллергических заболеваний, а также активно развивающихся информационных технологий, призванных решать задачи по эффективной организации информационного процесса в практическом здравоохранении.

Победители будут определены в четырех номинациях:

- «Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии».
- «Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии».
- «Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии, иммунологии и смежных областях науки и техники».
- «Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и пациентов с аллергическими заболеваниями в частности».

Церемония награждения лауреатов премии пройдет в Москве 17 февраля 2022 года.

Председатели жюри:

Хаитов Рахим Мусаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, почетный председатель редакционной коллегии Российского аллергологического журнала, г. Москва.

Ильина Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, первый вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, главный редактор Российского аллергологического журнала, г. Москва.

Гущин Игорь Сергеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, научный редактор Российского аллергологического журнала, г. Москва.

Учредители премии:

ООО «Фармарус Принт Медиа», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российский аллергологический журнал, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

В Москве прошел международный научно-практический форум «Российская неделя здравоохранения-2021»

С 6 по 10 декабря 2021 года в ЦВК «Экспоцентр» состоялось одно из крупнейших отраслевых мероприятий – «Российская неделя здравоохранения-2021».

В рамках мероприятия были подведены итоги года в области медицины. Форум стал не только хорошей площадкой для обмена опытом и дискуссий, но и для заявления новых прорывных технологий. Вызовы пандемии, с которыми столкнулось человечество, остро обозначили колоссальную значимость данной сферы и способствовали выводу науки в ранг национальных приоритетов страны.

Организаторами форума выступили Государственная Дума ФС РФ, Министерство здравоохранения РФ и АО «Экспоцентр». Форум проводился при поддержке Совета Федерации ФС РФ, Министерства промышленности и торговли РФ, Федерального агентства по туризму под патронатом Торгово-промышленной палаты РФ.

Высокий статус и авторитет форума подтверждает его поддержка со стороны руководства и правительства страны, законодательных, федеральных и региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, промышленности и туризма.

В рамках мероприятия прошли следующие выставки и форумы: «Здравоохранение», «Здоровый образ жизни», «MedTravelExpo. Санатории. Курорты. Медицинские центры», «ФармМедПром». Их цель – содействие реализации национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Туризм и индустрия гостеприимства» и федерального проекта «Развитие экспорта медицинских услуг».

Посетители и участники форума «Российская неделя здравоохранения-2021» отметили прекрасную организацию и атмосферу мероприятия.

Для взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше при среднетяжелом и тяжелом atopическом дерматите, которым показано лечение препаратами системного действия¹

РАНВЭК может давать пациентам...

ОЧИЩЕНИЕ КОЖИ И СНИЖЕНИЕ ЗУДА²

Устойчивые показатели очищения кожи у пациентов, достигших EASI 75/ 90 на 16-й неделе терапии, сохраняются в течение 52 недель²

Очищение кожи при достижении индекса EASI 75 уже на 2-й неделе²

Значительное снижение интенсивности зуда (ЧРШ ≥4)^{*} на 16-й неделе, сохраняется до 52-й недели²

Значительное снижение интенсивности зуда (ЧРШ≥4)^{*} на следующий день после начала лечения упадацитинибом в дозе 30 мг^{**2}

ДОСТИЖЕНИЕ РЯДА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УМЕНЬШЕНИЕ ЗУДА СОГЛАСНО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРЯМОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ УПАДАЦИТИНИБА С ДУПИЛУМАБОМ

Превосходство упадацитиниба в дозе 30 мг[†] над дупилумабом в скорости очищения кожи по EASI 75/90/100 на 16-й неделе³

Превосходство упадацитиниба в дозе 30 мг[†] над дупилумабом в снижении зуда по ЧРШ максимальной интенсивности зуда уже на 1-й неделе и сохраняется на 16-й неделе³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПО РАЗЛИЧНЫМ ПОКАЗАНИЯМ^{1,4}

РАНВЭК зарегистрирован в РФ по четырем показаниям: atopический дерматит, ревматоидный артрит, псориатический артрит и анкилозирующий спондилит¹

Сопоставимый профиль безопасности упадацитиниба 15 мг у взрослых и подростков от 12 лет с АтД^{§1,2}

^{*}Улучшение показателя максимальной интенсивности зуда по ЧРШ ≥4 по сравнению с исходным уровнем. ^{**}Только с дозой 30 мг, через день после начала терапии с дозой 15 мг. [†]Упадацитиниб в дозе 30 мг 1 раз в сутки по сравнению с дупилумабом 300 мг 1 раз в 2 недели. [‡]Среднее процентное изменение показателя максимальной интенсивности зуда по шкале ЧРШ по сравнению с исходным уровнем. [§]Упадацитиниб в дозе 30 мг все еще исследуется для подростков. Рекомендуемая доза упадацитиниба для лечения среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита у подростков от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, которым показано лечение препаратами системного действия составляет 15 мг один раз в сутки.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РАНВЭК

Регистрационный номер ЛП-005946 МНН: Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Лечение активного псориатического артрита у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП. Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов. Лечение среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата. • Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены), за исключением пациентов с atopическим дерматитом в возрасте от 12 лет и старше. **Состорожности:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СУР3А4. Для пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СУР3А4, не рекомендуется применять препарат РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки. • Не рекомендуется совместное применение препарата РАНВЭК с другими сильными иммунодепрессантами системного действия, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИВП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения препарата РАНВЭК у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Ревматоидный артрит. Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Анкилозирующий спондилит. Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Atopический дерматит. Взрослые пациенты Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки. При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента. Подростки (от 12 до 17 лет) Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для подростков с массой тела не менее 40 кг составляет 15 мг один раз в сутки. Исследования применения препарата РАНВЭК у подростков с массой тела менее 40 кг не проводились. Применение в комбинации с atopической терапией. Препарат РАНВЭК можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидами препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интертригиозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия. Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Очень часто (все показания): инфекции верхних отделов дыхательных путей. Очень часто (при лечении atopического дерматита): акне. Часто (все показания): нейтропения, тошнота, кашель, пирексия, повышенная концентрация креатинфосфокиназы в крови, увеличение массы тела. Часто (все показания, кроме atopического дерматита): гиперхолестеринемия, повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень АСТ. Часто (при лечении atopического дерматита): простой герпес, опоясывающий герпес, фолликулит, грипп, анемия, боль в животе, утомляемость, крапивница, головная боль. Подробная информация с описанием отдельных нежелательных реакций (инфекции, туберкулез, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта, тромбоз, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня липидов. Повышение уровня креатинфосфокиназы, нейтропения, лимфопения, анемия) представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. **Венозная тромбоэмболия:** У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо немедленно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию о применении препарата при вакцинации, злокачественных новообразованиях, венозной тромбоэмболии, отклонении лабораторных показателей, совместном применении с иммунодепрессантами см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. По 30 таблеток во флаконе. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** Препарат в блистерах: 2 года. Препарат во флаконах: 3 года. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения 03.09.2021.

2. Guttman-Yassky, Emma et al. "Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopc dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials." Lancet (London, England) vol. 397,10290 (2021): 2151-2168.

3. Blauvelt A et al. Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Heads Up Phase 3 Trial. Poster presented at the 2021 Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference, June 13, 2021.

4. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopc dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10290):2169-2181.

RU-RNQ_AD-210031 сентябрь 2021

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Упадацитиниб в детской практике врача-аллерголога: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита

Ревакина В. А., Ларькова И. А., Кувшинова И. Д., Мухомых В. А. (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Представлен клинический случай применения нового селективного ингибитора янус-киназ упадацитиниба у девочки (подростка) с тяжелым течением атопического дерматита, которая была обследована и в настоящее время находится под наблюдением в отделении аллергологии и диетотерапии клиники «ФИЦ питания и биотехнологии». Заболевание характеризовалось тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением, длительными обострениями и короткими периодами ремиссии. Отмечалась устойчивость к стандартной топической терапии и приему системных кортикостероидов. Учитывая вышеперечисленные факторы, пациентке сначала был назначен биологический препарат дупилумаб (семь инъекций), на фоне которого сохранялся зуд кожных покровов, и периодически усиливались кожные высыпания. В связи с этим было принято решение перевести пациентку на пероральную терапию препаратом упадацитиниб в суточной дозе 15 мг, недавно зарегистрированным в Российской Федерации для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. На фоне приема препарата достигнуто стойкое значимое уменьшение кожного зуда, снижение активности кожного процесса и улучшение общего самочувствия пациентки. Лечение хорошо переносилось.

Ключевые слова

Атопический дерматит, подростки, системная терапия, дупилумаб, упадацитиниб, клинический случай.

Атопический дерматит (АтД) является распространенным многофакторным генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся рецидивирующим течением, хроническим воспалением, иммунной дисрегуляцией и дисфункцией кожного барьера, а также полиморфизмом клинических проявлений и разнообразием патоморфологических особенностей [1–3]. Заболевание чаще возникает в раннем детском возрасте, особенно у детей с наследственной предрасположенностью к атопии [4]. Распространенность заболевания у детей достигает 25% [5]. При этом заболеваемость детского населения АтД в Российской Федерации в возрасте 15–17 лет увеличилась за 5 лет (2015–2019 гг.) на 5% [6; 7]. В детской популяции отмечается высокая распространенность среднетяжелых (44,5%) и тяжелых (6,7%) форм [8]. АтД – системное хроническое заболевание [9]. АтД может выступать в качестве первого проявления атопического марша. Риск развития респираторной аллергии у пациентов с АтД по разным данным составляет 30–80%. У 10–40% пациентов отмечается IgE-опосредованная сенсibilизация к пище и аллергенам окружающей среды [2]. Воспаление при тяжелом атопическом дерматите может приобретать системный характер, а многие сопутствующие заболевания выходят далеко за рамки атопических состояний [10–13]. Недавние исследования выявили положительную ассоциацию между наличием АтД и множества других патологических состояний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, мигрень и другие [10]. У многих пациентов с АтД показатели иммунной активации в периферической крови выше, чем у пациентов с псориазом, повышена циркуляция активированных Т-клеток, увеличен уровень маркеров патологии сердечно-сосудистой системы [11–13].

Признаки системной иммунной активации при АтД указывают на необходимость лечения препаратами системного действия при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания [14].

АтД – это заболевание со значительным физическим, психологическим и экономическим бременем, которое заключается в существенном снижении качества жизни пациентов вследствие поражения кожи, зуда и дисфункции сна, что в итоге приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности [9; 15; 16].

Иммунопатогенез АтД сложен и связан с участием различных популяций иммунокомпетентных клеток. Основными участниками иммунного ответа являются Т-лимфоциты, дендритные клетки, кератиноциты, моноциты и эозинофилы. В настоящее время активно обсуждается концепция двухфазного иммунного ответа при АтД: при остром воспалении происходит активация Th2-иммунного ответа, при хроническом течении АтД происходит переключение Th2-типа иммунного ответа на Th1-тип [1; 4].

Гетерогенность болезни объясняет выделение различных фенотипов и эндотипов АтД и неодинаковый ответ на проводимую стандартную терапию [4]. В лечении тяжелых и среднетяжелых форм АтД большой интерес вызывают препараты таргетной терапии, действие которых направлено на определенные его иммунопатогенетические механизмы [4]. Так, ингибиторы JAK подавляют передачу сигналов от множества медиаторов воспаления, что позволяет более эффективно контролировать АтД независимо от эндо- и фенотипа заболевания [19–22]. Янус-киназы (JAK) представляют собой внутриклеточные тирозинкиназы, которые играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобразовании внутриклеточных сигналов [23]. Ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы атопического дерматита, являются ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-31, ТСЛП и ИФН-γ, которым для передачи сигнала требуется участие янус-киназы 1 (JAK1) [1; 24]. Селективное обратимое ингибирование JAK1 при среднетяжелых и тяжелых формах АтД патогенетически обосновано, так как может снизить клинические проявления АтД [19–22].

Упадацитиниб (УПА) – селективный обратимый ингибитор JAK1. Зарегистрирован в России в июне 2021 года по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг – в дозе 15 мг в сутки [25].

Эффективность и безопасность УПА оценивались в ходе нескольких исследований III фазы, включая Heads Up, – прямое сравнительное 24-недельное исследование монотерапии препаратом УПА 30 мг раз в сутки и препаратом дупилумаб (ДУПИ) 300 мг раз в две недели [26; 28–29].

Наиболее существенные различия между УПА и ДУПИ заключались в достижении более высоких уровней очищения кожи (EASI 90 и EASI 100) и более быстром начале действия – статистически более значимое очищение кожи (EASI 75) было достигнуто уже на 2-й неделе, а значительно более высокие показатели клинически значимого уменьшения зуда были зарегистрированы уже на первой неделе приема УПА [26].

Объединенный анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы Measure Up 1 и 2 с участием 1422 взрослых и подростков (≥ 12 лет) с АтД средней или тяжелой степени показал устойчивость показателей очищения кожи при использовании обеих дозировок УПА на протяжении 52 недель. Доля пациентов, достигших ответа EASI 75 на 52-й неделе, в группе УПА 30 мг составила 85% и в группе УПА 15 мг – 81%.

Доля пациентов, достигших уменьшения зуда по числовой рейтинговой шкале максимальной интенсивности зуда на ≥ 4 балла от исходного уровня, в группе УПА 30 мг составила 70% и в группе УПА 15 мг – 65% [27]. Серьезные нежелательные явления во время плацебо-контролируемого периода в группе плацебо и в группе УПА 30 мг встречались с сопоставимой частотой и не превышали 3%, в группе УПА 15 мг были зарегистрированы у 2% [28]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были акне и инфекции верхних дыхательных путей. Акне было преимущественно легкой и умеренной степени тяжести. Обе дозировки УПА хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 недель в целом соответствовал таковому плацебо-контролируемому периоду [27].

Профиль безопасности УПА хорошо изучен в 16 исследованиях III фазы у более чем 10 500 пациентов по четырем показаниям, включая атопический дерматит [26–35]. Данные по применению УПА в рутинной клинической практике на данный момент ограничены.

Клинический случай

В настоящей статье приведен опыт успешного применения препарата УПА у подростка с тяжелым течением АтД.

Девочка, П., 14 лет, больна АтД с раннего возраста. Из анамнеза известно, что наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у матери – бронхиальная астма, у отца – поллиноз.

Беременность пятая, протекала физиологически. Роды вторые, срочные, стремительные, со стимуляцией. Вес при рождении – 3015 г. Рост при рождении – 53 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Грудное вскармливание до 1 месяца. Затем смешанное вскармливание до 2 месяцев, далее – искусственное молочными смесями. Прикорм введен в 5 месяцев. При попытке введения клубники и куриного яйца – кожные высыпания (эритематозные) на лице, туловище. На фоне наружной терапии и приема антигистаминных препаратов отмечалась положительная динамика. На прием поливитаминов в 11 месяцев – крапивница. Раннее развитие в соответствии с возрастом. Вакцинация в соответствии с календарем прививок.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, бронхообструктивный синдром в возрасте 2–3 лет, гайморит, тубоотит.

Жалобы: распространенные высыпания, выраженный зуд кожных покровов.

Анамнез заболевания

В 2 года при употреблении куриного яйца – обострение в виде эритематозных высыпаний на коже локтевых сгибов и подколенных ямок. На фоне диетотерапии, применения наружных топических кортикостероидов и увлажняющих средств – клиническая ремиссия, которая длилась до 6 лет.

В 6 лет на фоне стресса обострение кожного процесса в виде распространенных зудящих высыпаний в виде папул, очагов мокнутия на коже

верхних и нижних конечностей, туловища. Проводилось лечение диетой, гидроксизин, топическими кортикостероидами (ТКС). Девочка неоднократно находилась на стационарном лечении, получала курсы антигистаминных препаратов, ТКС, эмоленты. Периодически получала системные кортикостероиды. Несмотря на проводимую терапию, с этого времени заболевание приобрело тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение с короткими периодами ремиссии.

Состояние при поступлении: тяжелое, самочувствие удовлетворительное.

Вес – 45 кг, рост – 161 см, ИМТ – 18, по Z-score ИМТ/возраст – -1,11 кг/м².

Кожные покровы: кожный процесс носит распространенный воспалительный симметричный характер. Локализован на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен множественными эритематозно-сквамозными очагами с нечеткими границами, пруригинозными папулами с геморрагическими корочками на поверхности, эскориациями, очагами лихенификации. Высыпания сопровождаются выраженным зудом. Кожа вне высыпаний сухая, тургор снижен.

Диагноз в отделении: атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение, обострение; пищевая аллергия; дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря (перегиб в воронке); лекарственная непереносимость (поливитамин).
Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит. Диффузный токсический зоб 2 ст. Нейросенсорная потеря слуха.

В связи с неэффективностью проводимой терапии было решено назначить биологическую терапию дупилумабом по схеме: 1 инъекция – 400 мг 1 раз подкожно, затем по 200 мг каждые 2 недели. Сделано было 7 инъекций.

Получала также ТКС: мометазона фуорат, затем метилпреднизолона ацепонат в сочетании с пантенолом, а также гипоаллергенную диету, гидроксизин на ночь.

При мониторинге состояния пациентки и результатов обследования побочных реакций и патологических отклонений на введении ДУПИ не выявлено (Таблица 1). Однако на фоне использования ДУПИ периодически возникали обострения кожного процесса (Рисунок 2) и усиливался зуд кожных покровов. У пациентки усилилась тревога и депрессивное состояние. В связи с плохим ответом на проводимую терапию было решено перевести пациентку на терапию препаратом «РАНВЭК» (упадацитиниб) в дозе 15 мг 1 раз в сутки, который оказал положительный терапевтический эффект, выражающийся в уменьшении кожного зуда уже на второй день терапии и существенном уменьшении выраженности и площади кожных высыпаний в первые две недели приема (Рисунок 1).

Объективно на момент осмотра через месяц терапии упадацитинибом 15 мг: кожные проявления (гипиремия, лихенификации, эскориации) значительно уменьшились (Рисунок 3), SCORAD11, ЗУД по NRS (ЧРШ) 1 балл, РОЕМ – субъективная оценка течения АтД 4 балла.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Эозинофилы в ОАК, 10х9/L, норма 0,02-0,65						
октябрь	декабрь	февраль	апрель	июнь	июль	сентябрь
0,2	0,2	0	0,2	0,3	0,1	0,2
Общий IgE в сыворотке крови, МЕ/мл, норма 0-200 МЕ/мл						
октябрь	декабрь	февраль	апрель	июнь	июль	сентябрь
48,7	37,2	39,6	30,3	26	30	32
Специфические IgE-антитела в сыворотке крови (пищевая и ингаляционная панель) в норме						

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность упадациитиниба в дозе 15 мг в сутки в терапии тяжелого АтД. За первый месяц терапии был достигнут быстрый результат в отношении снижения индекса SCORAD – с 53 до 11 баллов, зуд уменьшился с 9 до 1 балла по ЧРШ, РОЕМ (пациент-ориентированное измерение экземы) снизилось с 18 до 4 баллов, улучшилось эмоциональное состояние и нормализовался сон. Девочка продолжает получать препарат. На фоне приема УПА появились легкие проявления акне на лице, однако при использовании наружной терапии, симптомы были купированы. Со стороны показателей общего анализа крови и биохимии крови отклонений не выявлено.

Таким образом, в педиатрической практике препарат «ПАНВЭК» 15 мг (упадациитиниб) можно рекомендовать подросткам с 12 лет с АтД средней или тяжелой степени, у которых отсутствует адекватный ответ на местную терапию и у которых зуд, клинические признаки и ухудшение качества жизни демонстрируют значительное негативное влияние АтД на их повседневную жизнь.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует персонализированный подход к выбору препаратов для таргетной терапии у подростка с atopическим дерматитом. В настоящее время пациенты с тяжелым/среднетяжелым течением atopического дерматита и недостаточным ответом на стандартную терапию имеют возможность получать препараты таргетной терапии. Для современных методов системной терапии важным является универсальное воздействие на разные иммунные оси патогенеза АтД. Благодаря этому обеспечивается более полный контроль за симптомами болезни и улучшается качество жизни пациентов независимо от факторов, определяющих эндо- и фенотип АтД (тяжесть заболевания, возраст больного, предшествующая терапия и ответ на нее, наличие сопутствующих atopических заболеваний, FIG-, IgE-статус, раса/этническая принадлежность и др.). Селективное обратимое ингибирование JAK1 при среднетяжелых и тяжелых формах АтД патогенетически обосновано, так как подавляется воздействие множества ключевых цитокинов, а не только IL-4/IL-13.

Сокращения

АтД – atopический дерматит, ЧРШ – числовая рейтинговая шкала, УПА – упадациитиниб, ДУПИ – дупилумаб, ТКС – топические кортикостероиды.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Клинические рекомендации «Атопический дерматит». URL: <https://cl.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 27.12.2021).
- Свечникова Е. В., и соавт., Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(6):768–775.
- Пахнова Л. Р., и соавт. Роль мутаций гена филагтрина в патогенезе atopического дерматита. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(1)30–37.
- Ревякина В. А., Таганов А. В., Кувшинова Е. Д. и соавт. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии. *Лечащий врач*. 2019;5:32–37.
- Дрожжина М. Б., Сулова Е. В. Иммунный ответ при atopическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля. *Медицинская иммунология*. 2021;23(2):237–244.
- Хамаганова И. В., Новожилова О. Л., Воронцова И. В. Эпидемиология atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4):21–25.
- Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2019 году. Статистические материалы. Часть X // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. – 2020. – 115 с.
- Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2015 году. Статистические материалы. Часть X // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. – Москва. – 2016. – 113 с.
- Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopie dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019; 4:4–14.
- Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindsløv-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836–845.
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopie dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopie march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1723–1734.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

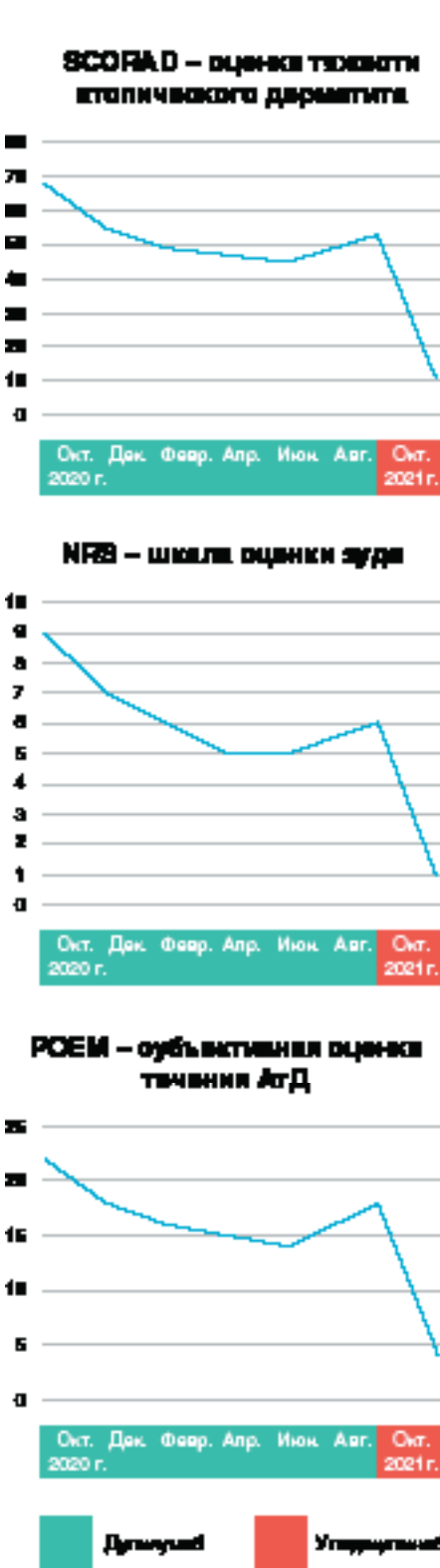


Рисунок 1. Динамика клинических показателей на фоне приема упадациитиниба 15 мг

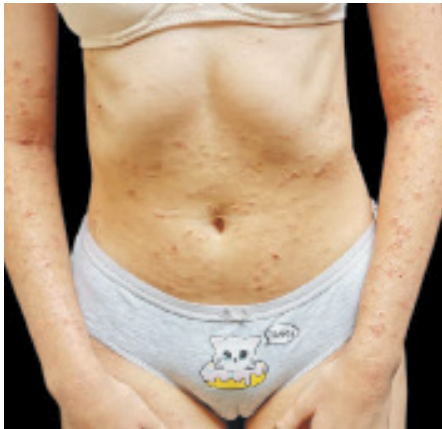


Рисунок 2. Пациентка П., 14 лет, АтД тяжелого течения, кожный процесс до начала лечения упадациитинибом (SCORAD – 53 балла).

Фото из личного архива Ревякиной В. А., согласие родителей пациента на съемку получено. Демонстрируется с образовательной целью.

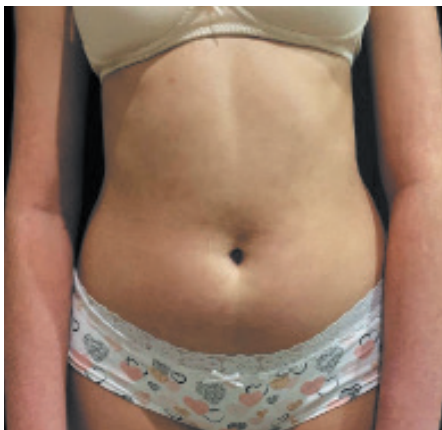


Рисунок 3. Пациентка П., 14 лет, через месяц терапии препаратом упадациитиниб 15 мг (SCORAD – 11 баллов).

Фото из личного архива Ревякиной В. А., согласие родителей пациента на съемку получено. Демонстрируется с образовательной целью.



- Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014 Apr;5(2):202. DOI: 10.4172/2155–9899.1000202
- Czarnowicki T, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:208–11.
- Ungar B, et al. *J Invest Dermatol*. 2017;137:603–13.
- Brunner PM, et al. *Sci Rep*. 2018;8:8439.
- Мурашкин Н. Н., Намазова-Баранова Л. С., Опрятин Л. А., и соавт. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):432–443. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2145
- Смолин Ю. С., и соавт. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;61(2).
- Kim D and Lockey R. *World Allergy Organization Journal*. 2010;3:202–15.
- Winthrop KL, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:234–43.
- Sweeney S, et al. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:651–60.
- O’Shea JJ, et al. *Annu Rev Med*. 2015;66:311–28.
- Renert-Yuval Y, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:28–35.
- Новиков П. И., Шевцова Т. П., Щеголева Е. М., Моисеев С. В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клин фармакол тер*. 2021;30(1):51–60.
- Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopie dermatitis. *JAKSTAT*. 2013;2(3):24137.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ПАНВЭК 15 мг. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ea86986-acee-4019-ba7f-aabe13448872&t= (дата обращения: 28.12.2021).
- Blauvelt, Andrew et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 4 Aug. 2021. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
- Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 From Replicate, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies: Measure Up 1 and Measure Up 2. Poster presented at the 2021 Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021), August 5–8, 2021, Las Vegas NV, USA.
- Guttman-Yassky, Emma et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopie dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151–2168.

- Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopie dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169–2181.
- European Medicines Agency. RINVOQ EPAR: Public Assessment Report. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq> (accessed April 2021).
- Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511–1521.
- Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology*. 2020;59(11):3303–3313.
- Xiaofeng Zeng, Dongbao Zhao, Sebastiao Radominski, Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients From China, Brazil, and South Korea With Rheumatoid Arthritis Who Have Had Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. Abstract presented at the European Congress of Rheumatology, 3–6 June 2020. Abstract SAT0160.
- ClinicalTrials.gov A Study to Evaluate Safety of Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Rising Up). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661138> (accessed March 2021).
- Guttman-Yassky E, Irvine AD, Silverberg JJ, et al. Upadacitinib in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Short-Term Safety in Phase 2b and Phase 3 Studies (M16–048, Measure Up1, Measure Up 2, and AD Up). Poster Presented at the American Academy of Dermatology (AAD) 2021 VMX Event, April 23–25, 2021.

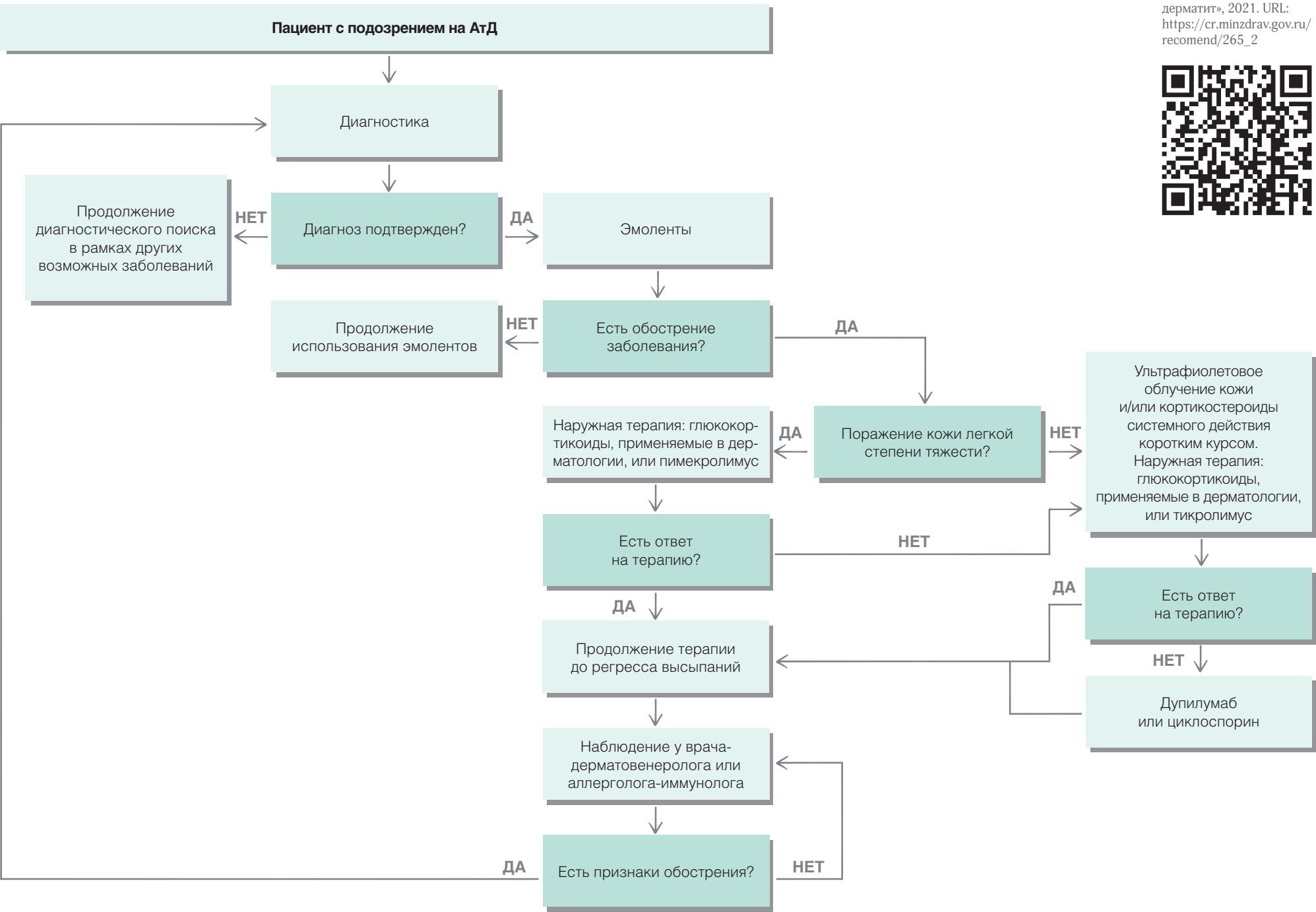
ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку: Ревякина Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>; eLibrary SPIN: 4607–0540; e-mail: 5356797@mail.ru
 Соавторы: Ларькова Инна Анатольевна, к. м. н., адрес: Россия, 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0754>; eLibrary SPIN: 2991–3774; e-mail: inna_larkova@mail.ru
 Кувшинова Елена Дмитриевна, к. м. н., адрес: Россия, 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6305>; eLibrary SPIN: 8403–2424; e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru
 Мухомых Валерий Алексеевич, к. м. н., адрес: Россия, 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8549-9493>; eLibrary SPIN: 3437–4081; e-mail: valera-89@yandex.ru

Клинические рекомендации по АтД: основные выдержки

В июне 2021 года научно-практический совет Минздрава России одобрил клинические рекомендации по atopическому дерматиту, и с 1 января 2022 года они станут обязательными для исполнения. Документ разработан группой ученых из четырех общественных организаций: Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Российским обществом дерматовенерологов и косметологов, Союзом педиатров России и Национальным альянсом дерматовенерологов и косметологов.

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ IGA

Показатель IGA используется для оценки степени тяжести atopического дерматита. Оценивается тяжесть atopического дерматита на момент проведения оценки.

ОЦЕНКА ОБЩЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Баллы	Категория	Описание (из оценки/подсчета баллов IGA исключаются волосистая часть головы, ладони и подошвы)
0	Чистая кожа	Проявления atopического дерматита полностью исчезли, за исключением остаточных очагов депигментации (поствоспалительная гиперпигментация и/или гипопигментация).
1	Практически чистая кожа	Проявления atopического дерматита в целом не полностью исчезли, а оставшиеся очаги представляют собой светло-розовые (за исключением поствоспалительной гиперпигментации) и/или едва заметные при пальпации твердые участки утолщения кожи и/или папулы и/или едва заметные при пальпации участки лихенизации, эскориации; экссудация/образование струпуев отсутствует
2	Легкая степень	Проявления atopического дерматита в целом представляют собой очаги светло-красного цвета; с незначительными, но четко выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с незначительными, но четко выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания или проникающего поверхностного поражения; с незначительным, но четко выраженным утолщением кожи, мелкими отметинами на коже и мелкопластинчатым лихеноидным шелушением; экссудация/образование струпуев отсутствует
3	Средняя степень	Проявления atopического дерматита в целом представляют собой очаги красного цвета; с легко определяемыми при пальпации умеренно выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с умеренными линейными или прерывистыми следами расчесывания или проникающего поверхностного поражения; с умеренным утолщением кожи, грубыми отметинами на коже и крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с незначительной экссудацией/образованием струпуев
4	Тяжелая степень	Проявления atopического дерматита в целом представляют собой глубокие очаги темно-красного цвета; с выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания или проникающего поверхностного поражения; с выраженным утолщением кожи с очень грубыми отметинами на коже и крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с экссудацией/образованием струпуев от средней до тяжелой степени

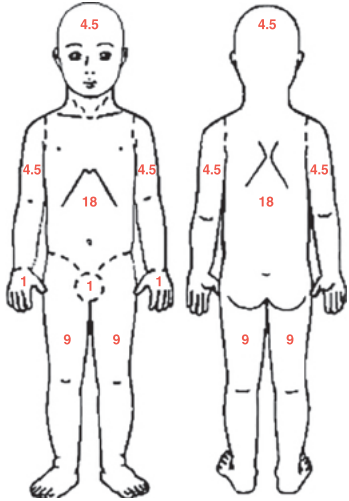
Поражение кожи оценивается визуально и пальпаторно. IGA представляет собой оценку по 5-балльной шкале от 0 до 4 баллов и отражает выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения. Оценка 0 баллов соответствует чистой коже, максимальная оценка 4 балла соответствует atopическому дерматиту тяжелой степени тяжести.

ИНДЕКС SCORAD

Индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) предназначен для оценки степени тяжести атопического дерматита.

А) Площадь поражения (оценивается врачом)

Площадь поверхности отдельных участков тела у детей старше 2 лет и взрослых



Показатель А = _____

Площадь проявлений атопического дерматита на отдельных участках тела

Участки тела	Площадь поражения
Передняя поверхность головы (4,5%)	
Задняя поверхность головы (4,5%)	
Передняя поверхность туловища (18%)	
Задняя поверхность туловища (18%)	
Гениталии (1%)	
Передняя поверхность левой руки (4,5%)	
Задняя поверхность левой руки (4,5%)	
Передняя поверхность правой руки (4,5%)	
Задняя поверхность правой руки (4,5%)	
Передняя поверхность левой ноги (9%)	
Задняя поверхность левой ноги (9%)	
Передняя поверхность правой ноги (9%)	
Задняя поверхность правой ноги (9%)	
Итого	

В) Интенсивность клинических проявлений (оценивается врачом)

Оценка клинических проявлений атопического дерматита:

Клинические проявления	Оценка в баллах	Способ оценки:
Эритема		0 – отсутствие проявлений
Отек или папулезность		1 – легкие проявления
Мокнутие/корки		2 – умеренные проявления
Расчесы		3 – тяжелые проявления
Лихенификация		
Сухость		
Итого		

Показатель В = _____

С) Выраженность субъективных симптомов (оценивается пациентом)

Отсутствие зуда

Очень сильный зуд

12345678910

→

Отсутствие нарушений сна

Очень сильное нарушение сна

12345678910

→

Показатель С = _____

SCORAD = A/5 + 7*B/2 + C = _____

Интерпретация индекса SCORAD:

SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, экскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи. Интенсивность каждого признака оценивается по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения кожного покрова следует использовать «правило девяток», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи. Цифрами указано значение площади для больных в возрасте старше 2 лет, а в скобках – для детей в возрасте до 2 лет. Оценку субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) проводят у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводят с помощью родителей, которым предварительно объясняют принцип оценки.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Легкое течение заболевания характеризуется преимущественно ограниченно-локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1–2 раз в год), продолжительностью рецидива до 1 месяца преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8–10 месяцев и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии.

При среднетяжелом течении отмечается распространенный характер поражения. Частота обострений – 3–4 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2–3 месяца. Процесс приобретает упорное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

При тяжелом течении заболевания кожный процесс носит распространенный или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений – 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 месяца). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушению сна.

ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Течение атопического дерматита часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной). Эта особенность, свойственная пациентам с атопическим дерматитом, отражает нарушение противоинфекционной защиты, обусловленное нарушением синтеза антимикробных пептидов и эпидермального барьера.

1. Наиболее частое инфекционное осложнение атопического дерматита – присоединение вторичной бактериальной инфекции. Оно протекает в виде стрепто- и/или стафилодермии с характерными кожными проявлениями на фоне обострения атопического дерматита. Пиококковые осложнения проявляются в виде различных форм пиодермии: остиофолликулитов, фолликулитов, вульгарного, реже стрептококкового импетиго, иногда – фурункулов.

2. Разнообразная микотическая инфекция (дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые и другие виды грибов) также часто осложняет течение атопического дерматита, приводит к более продолжительным обострениям, отсутствию улучшения или к ухудшению состояния. Заболевание приобретает персистирующий характер. Наличие микотической инфекции может изменить клиническую картину атопического дерматита: появляются очаги с четкими фестончатыми, несколько приподнятыми краями, часто рецидивируют заеды (хейлит), отмечаются поражения заушных, паховых складок, ногтевого ложа, гениталий.

3. Пациенты с атопическим дерматитом, независимо от остроты процесса, склонны к поражению вирусной инфекцией (чаще вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека, вирусом контагиозного моллюска). Герпетическая суперинфекция может привести к редкому, но тяжелому осложнению – герпетической экземе Капоши. Заболевание характеризуется распространенными пузырьковыми высыпаниями, сильным зудом, повышением температуры, быстрым присоединением пиококковой инфекции. Возможно поражение центральной нервной системы, глаз, развитие сепсиса.

4. Доброкачественная лимфоаденопатия, как правило, связана с обострениями атопического дерматита и проявляется в виде увеличения лимфатических узлов в шейной, подмышечной, паховой и бедренной областях. Величина узлов может варьировать, они подвижны, эластичной консистенции, безболезненны. Доброкачественная лимфоаденопатия проходит самостоятельно при улучшении состояния, либо на фоне проводимого лечения. Сохраняющееся, несмотря на уменьшение активности заболевания, выраженное увеличение лимфатических узлов требует проведения диагностической биопсии для исключения лимфо-пролиферативного заболевания.

5. Осложнения атопического дерматита со стороны глаз проявляются в виде рецидивирующих кератоконъюнктивитов, сопровождающихся зудом. В тяжелых случаях хронический конъюнктивит может прогрессировать в эктропион и вызывать постоянное слезотечение. Возможно формирование ранней катаракты, как правило, связанное с частым использованием топических стероидов в периорбитальной зоне.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Класс активности	Международное название глюкокортикоидов, применяемых в дерматологии	Концентрация
I класс (слабая активность)	Гидрокортизон	0,5%, 1%
	Гидрокортизона ацетат	0,5%, 1%
II класс (умеренная активность)	Алклометазон	0,05%
	Преднизолон	0,5%
	Флуоцинолон	0,025%
	Триамцинолон	0,025%
III класс (сильная активность)	Гидрокортизона бутират	0,1%
	Бетаметазон	0,05%, 0,1%
	Метилпреднизолон	0,1%
	Мометазон**	0,1%
	Триамцинолон	0,1%
IV класс (очень активный)	Флутиказон	0,005%, 0,05%
	Клобетазол	0,05%

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АД

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнен общий (клинический) анализ крови	4	C
2	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	4	C
3	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	4	C
4	Проведена терапия глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, или препаратами для лечения дерматита, кроме глюкокортикоидов	1	A
5	Проведена терапия кортикостероидами системного действия и/или циклоспорином и/или дупилумабом и/илиультрафиолетовое облучение кожи при атопическом дерматите средней и тяжелой степени тяжести	2	B
6	Проведена терапия антигистаминными препаратами системного действия	2	B
7	Проведена терапия антибиотиками и противомикробными средствами, применяемыми в дерматологии, и/или глюкокортикоидами в комбинации с антибиотиками или глюкокортикоидами в комбинации с другими препаратами при вторичном инфицировании	2	C
8	Достигнут частичный или полный регресс высыпаний	3	C

Атопический дерматит и пищевая аллергия – первые признаки атопического марша

Об особенностях диагностики и лечения атопического дерматита «Вестнику» рассказала Феденко Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Интервью брала Алена Шереметьева

Какова ситуация с распространенностью атопического дерматита в России?

Елена Сергеевна: Согласно данным статистики атопический дерматит (АтД) занимает от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний в мире. Им страдают до 30% детей и до 10% взрослых людей. Из них у 60% детей АтД, как правило, развивается на первом году жизни. Около 85% пациентов с АтД заболевают в течение первых пяти лет жизни. Необходимо принимать во внимание фактор отягощенной наследственности: если родители страдают от аллергических заболеваний и от АтД в частности, то вероятность развития у ребенка АтД как первого проявления атопического марша очень высока. Так, частота наследования атопических заболеваний в среднем составляет 60–70%. Необходимо понимать, что взрослые люди редко заболевают АтД de novo, а чаще переносят эту болезнь из детства во взрослую жизнь.

Расскажите, пожалуйста, о рисках развития атопического марша.

Е. С.: Теория развития атопического марша была предложена в 1980 году Максом Киллманом. Она подразумевает последовательное на протяжении жизни развитие у ребенка с генетической предрасположенностью к аллергическим заболеваниям атопического дерматита, пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы. Так, у одного и того же ребенка могут параллельно развиваться атопический дерматит и пищевая аллергия. В три года к этой картине добавляется аллергический ринит, а с 6–7 лет – иногда и раньше – появляется так называемое свистящее дыхание, по сути являющееся первым проявлением БА. Примерно у 80% пациентов с АтД присутствует ринит, у 40–50% есть симптомы астмы и ринита.

Выделяются три возрастных периода атопического дерматита: ранний детский (0–2 года), детский (2–13 лет) и взрослый периоды (от 14 лет и старше).

В пубертатном периоде у некоторых больных может наступить спонтанная ремиссия АтД, вместе с тем могут усилиться симптомы АР и БА, а у других, наоборот, ухудшение течения АтД сопровождается улучшением клинической картины респираторной аллергии – так называемый феномен «качелей». Встречаются



Феденко
Елена Сергеевна

«Задача аллергологов-иммунологов заключается не только в постановке диагноза "атопический дерматит", но и в определении сопутствующей аллергической патологии»

и варианты наиболее тяжелого течения, когда у пациента есть и АтД, и ринит, и астма. К сожалению, тяжелое течение встречается довольно часто. Около 50% больных с АтД имеют легкое течение, на долю остальных 50% приходится среднетяжелое и тяжелое течение (из них тяжелых – 15%).

Можно ли говорить о том, что у пациентов с АтД есть полисенситизация?

Е. С.: Да, у большинства пациентов с АтД имеется сенситизация к широкому спектру аэро-аллергенов, в первую очередь к домашней пыли и ее компонентам – клещам домашней пыли (КДП), пыльце растений, пищевым аллергенам.

Мы, аллергологи, проводим аллергологическое обследование для определения спектра сенситизации. Самый важный причинно-значимый аллерген для больных АтД – аллерген КДП: с одной стороны, он является ингаляционным и вызывает обострение не только АтД, но и респираторной аллергии, с другой – непосредственный контакт аллергена КДП с кожей больного АтД спустя сутки и более может вызвать резкое обострение заболевания, что подтверждает участие механизма клеточно-опосредованной контактной гиперчувствительности. У наших больных с АтД нарушена функция эпидермального барьера, многие дети рождаются уже с сухой кожей (врожденный ксероз), их мучает постоянный кожный зуд, расчесы, являющиеся входными воротами для аллергенов и микробных агентов. Генетическая предрасположенность к мутациям гена филагрина – белка, вырабатываемого кератиноцитами кожи, отмечается примерно у 30–40% больных с тяжелым течением АтД, ассоциированным с БА.

Дефицит белка филагрина усиливает нарушение функции эпидермального барьера, и кожа человека становится более восприимчивой к аллергенам. Если говорить о путях сенситизации у детей раннего возраста, то первый путь – пероральный. К примеру, ребенок вместо грудного молока получает искусственную молочную смесь на основе коровьего молока, к белкам которого и развивается первичная пищевая сенситизация. Второй путь – ингаляционный. И третий – чрескожный, когда контакт кожи больного АтД с аллергенами вызывает развитие сенситизации через нарушенный эпидермальный барьер. Сухость и постоянные расчесы делают кожу уязвимой к проникновению аллергенов и микробов. У большинства больных АтД кожа контаминирована золотистым стафилококком (10^7 на 1 кв. см), что является огромной проблемой, поскольку, с одной стороны, могут возникать пиодермии, а с другой стороны, энтеротоксины золотистого стафилококка являются классическими аллергенами, вызывающими IgE-сенситизацию.

Есть ли биомаркеры, указывающие на наличие этого заболевания?

Е. С.: Неспецифическим маркером для АтД является высокий уровень общего IgE. Он может повышаться при многих заболеваниях, но у пациентов с АтД он может быть повышен в сто и более раз. Специфические иммуноглобулины класса E к различным аллергенам также будут существенно повышены у таких пациентов. АтД относится к T2-зависимым заболеваниям, так как в основе патологического процесса лежит именно T2-иммунное воспаление, характеризующееся определенным цитокиновым профилем – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и др., хотя в рутинной практике мы не исследуем уровень этих цитокинов. Еще очень важный маркер – эозинофилия в периферической крови. Если при небольшом рините может быть небольшое повышение на 1–2%, то у наших больных этот показатель может достигать 30–40%. Следует помнить, что высокий уровень общего IgE и эозинофилия периферической крови могут также свидетельствовать о наличии паразитов.



НОВОСТИ

IMAC 2021 ПРОШЕЛ В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ

2 и 3 декабря в Москве состоялся конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC 2021.

Конгресс проходил в онлайн-формате в четырех виртуальных залах на платформе MedTouch и был посвящен молекулярной аллергологии и иммунологии. В течение двух дней были проведены 4 пленарных заседания, 26 секций и круглый стол. Конгресс посетили онлайн более 3000 участников; выступили с научными докладами более 40 ведущих ученых из 14 стран мира: США, Турции, Германии, Великобритании, Испании, Швейцарии, Румынии, Колумбии, Швеции, Польши, Туниса, Австрии, Франции и России.

Отдельное внимание организаторы уделили новой коронавирусной инфекции и иммунитету, а также вопросам вакцинации против COVID-19. В рамках пленарных заседаний, симпозиумов, лекций и круглого стола участники конгресса обсудили механизмы и новые препараты для аллерген-специфической иммунотерапии, индивидуальные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы на основе фенотипов, аллергены домашних животных, скрининговые технологии разработки новых иммунотерапевтических препаратов, иммунобиологическую терапию иммуопосредованных заболеваний и многое другое.

В рамках конгресса был проведен конкурс на лучшую научную работу. Среди 12 отобранных тезисных работ, присланных участниками конгресса, организационным комитетом и экспертной комиссией были выбраны три лучшие. Победителями конкурса стали: Елена Хасанова с соавторами, доклад «Гиперэкспрессия генов TLR2 и TLR4 и их лигандов в сперматозоидах мужчин с варикоцеле»; Юлия Юдина с соавторами, доклад «Микробиотическая трансформация у детей с atopическим дерматитом 1–5 лет»; Екатерина Астахова с соавторами, доклад «Сравнение методов оценки вируснейтрализующей и вирус-связывающей активности плазм доноров, переболевших COVID-19».

КАФЕДРЕ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ РМАНПО 50 ЛЕТ

В ноябре 2021 года кафедра аллергологии и иммунологии РМАНПО отметила 50-летие со дня основания.

Кафедра была создана по инициативе академика Андрея Дмитриевича Адо в ноябре 1971 года. С 2019 года и по сегодняшний день кафедрой возглавляет д. м. н., профессор Наталья Михайловна Ненашева.

За время работы на кафедре было проведено более 500 циклов повышения квалификации по аллергологии и иммунологии для врачей разных специальностей клинического профиля. Более 12 тыс. врачей разных специальностей лечебного профиля прошли усовершенствование, более 100 – профессиональную переподготовку. Подготовлено 2 доктора наук, 17 кандидатов наук, кафедрой выпущено более 100 врачей – аллергологов-иммунологов.

На протяжении многих лет в рамках научно-исследовательской деятельности кафедра занимается разработкой и испытаниями современных методов диагностики и терапии аллергических заболеваний.

иммунологии проводились международные клинические исследования, в ходе которых мы увидели хороший эффект у пациентов с atopическим дерматитом.

Расскажите, пожалуйста, о новой редакции клинических рекомендаций по АтД.

Е. С.: Клинические рекомендации были одобрены научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в июне этого года. С 1 января они будут обязательны для исполнения во всем врачебном сообществе. Документ был разработан четырьмя общественными организациями: Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Российским обществом дерматовенерологов и косметологов, Союзом педиатров России и Национальным альянсом дерматовенерологов и косметологов. В 2022 году рекомендации планируется пересмотреть с учетом новых опций по лечению АтД, которые были недавно одобрены.

Отличаются ли российские протоколы по лечению АтД от зарубежных?

Е. С.: Наши клинические рекомендации очень тесно соприкасаются с европейскими и международными. Мы, по сути, работаем в едином ключе. Отличия в основном касаются использования некоторых препаратов: у них нет препаратов, которые есть у нас, и наоборот.

Расскажите о возможностях лечения АтД в вашем институте.

Е. С.: В нашем институте есть все возможности для обследования и лечения пациентов с atopическим дерматитом и другими аллергическими заболеваниями. В рамках ОМС лечение на базе стационара можно получить при наличии направления по форме № 057/у-04 от лечащего врача по месту жительства. Мы единственный стационар в стране, который проводит аллерген-специфическую иммунотерапию по показаниям не только аллергического ринита и бронхиальной астмы, но и atopического дерматита, причем берем больных и с тяжелым течением заболевания.

Своевременное применение хороших эмолентов и аптечной косметики для atopической кожи на 50% снижает вероятность развития atopического марша

Какие рекомендации, повышающие осведомленность об особенностях АтД, вы бы дали начинающим врачам и вашим коллегам из регионов России?

Е. С.: Когда речь идет об atopическом дерматите, врачу необходимо уделить особое внимание сбору семейного анамнеза. Семья, в которых один или оба родителя страдают аллергическими заболеваниями, находятся в группе риска по возникновению atopического дерматита у детей. Если у новорожденного ребенка сухая кожа, то это состояние следует рассматривать как один из предикторов возникновения atopического дерматита. Родителям такого ребенка необходимо объяснить важность раннего обращения к врачу-педиатру, который при необходимости направит к аллергологу и дерматологу. Правильный уход за сухой кожей ребенка с самых первых дней его жизни с использованием современных эмолентов может остановить дальнейшее развитие atopического марша, а своевременная алергодиагностика, в особенности с использованием молекулярных методов, направленная на выявление причинно-значимых пищевых и ингаляционных аллергенов, может помочь в разработке индивидуальных диет и элиминационных режимов и более точно определить показания к проведению АСИТ. ■

непереносимость пищи, сезонность обострений и другие.

Если врач обнаруживает сочетание трех основных и не менее трех дополнительных критериев, то можно поставить диагноз «atопический дерматит».

Какова ситуация с осведомленностью об АтД в первичном звене?

Е. С.: Осведомленность врачей общей практики и терапевтов довольно низкая. С педиатрами ситуация лучше. За рубежом, кстати, вообще может не быть аллергологов как отдельной специальности, зато есть специализация по дерматологии и аллергологии.

Может ли в нашей стране АтД вести не аллерголог-иммунолог, а врач общей практики?

Е. С.: Да, может. Это вошло в стандарты. Но, конечно, это будет неполноценное ведение таких пациентов. Если речь о детях, страдающих АтД, то их должен наблюдать педиатр, и желательно, чтобы он был еще и аллергологом-иммунологом. В случае с взрослыми пациентами обязательно наблюдение аллерголога или дерматолога. Больные могут проходить лечение как в дерматологических, так и в аллергологических стационарах. Если врачи общей практики и педиатры не имеют аллергологического образования, то они обязательно должны консультировать больных АтД и у дерматологов, и у аллергологов.

Расскажите, пожалуйста, о современных подходах к лечению atopического дерматита.

Е. С.: Классическая наружная терапия АтД предполагает использование топических кортикостероидов, комбинированных препаратов и топических ингибиторов кальциневрина. Существенное место в наружной терапии сейчас занимают эмоленты. Это средства по уходу за кожей, направленные на улучшение функции эпидермального барьера, увлажнение кожи и уменьшение сухости. Они должны использоваться с рождения у детей с сухой кожей и у детей с наследственными рисками по аллергии. Если вовремя начать использовать хорошие эмоленты и аптечную косметику для atopичной кожи (не просто вазелин или детский крем), то в 50% случаев уменьшается вероятность дальнейшего развития atopического марша. Профилактика atopического марша также включает своевременное проведение аллерген-специфической иммунотерапии. Это один из важнейших патогенетических методов лечения аллергических заболеваний, который действительно останавливает наступление atopического марша. Проведение сублингвальной АСИТ можно начинать с трех лет. Парентеральную АСИТ можно назначать с пяти лет. И мы видим очень хороший клинический эффект в отношении профилактики atopического марша.

Появились ли за последние три года новые методы лечения и новые препараты? Какие методы сейчас находятся в стадии разработки, и какие из них наиболее перспективны, на ваш взгляд?

Е. С.: Начиная с 2019 года для лечения atopического дерматита у детей с шести лет и взрослых мы можем использовать препарат дупилумаб. Он произвел революцию в лечении АтД. Это моноклональное антитело против альфа-субъединицы к рецепторам интерлейкина-4 и интерлейкина-13, которые опосредуют Т2-иммунное воспаление, лежащее в основе АтД. У пациентов, получающих терапию дупилумабом, практически отсутствуют проявления АтД. Они реже пользуются эмолентами и топическими кортикостероидами. Это длительная терапия и, возможно, пожизненная. Применение этого препарата дотируется государством, так как он входит в ЖВНЛ. Летом 2021 года были зарегистрированы два новых препарата для лечения atopического дерматита из группы ингибиторов янус-киназ. Это барицитиниб и упадацитиниб. Первый можно применять с 18 лет, второй – с 12 лет. Они выпускаются в таблетированной форме и являются селективными иммуносупрессантами широкого спектра. Данные препараты обладают высокой эффективностью и незначительными побочными эффектами. На базе института

Как правильно диагностировать АтД и не спутать его с кожными заболеваниями?

Е. С.: Такая проблема действительно есть. Особенно любят ставить диагноз atopический дерматит семейные врачи, терапевты и педиатры. Любое поражение кожи в виде красноты и прыщиков сразу списывается на АтД. А на самом деле это может быть и себорейный дерматит, вызванный грибковой флорой. Может быть и контактный дерматит, возникающий вследствие контакта с какими-то веществами. Это могут быть и тяжелые формы кожных заболеваний в виде эритродермического поражения при псориазе и других дерматозах. Мы нередко встречаемся с такими случаями: к примеру, у человека покраснело лицо, появились папулезные высыпания – дерматологи диагностируют АтД или просто аллергический дерматит лица и направляют пациента к аллергологу. А мы видим, что это совсем не АтД, а розацеа. У молодых врачей еще недостаточно опыта, поэтому при любом покраснении и высыпаниях у них возникает подозрение на atopический дерматит. Наша задача (аллергологов-иммунологов – Ред.) состоит не только в проведении аллергологиче-

Около 50% больных с АтД имеют легкое течение, на долю остальных 50% приходится среднетяжелое и тяжелое течение (из них тяжелых – 15%)

ского обследования с целью выявления спектра сенсибилизации и постановки диагноза atopический дерматит, но и в определении сопутствующей аллергической патологии. Безусловно, мы всегда работаем в тесном профессиональном контакте с педиатрами, врачами смежных специальностей, и, конечно, дерматологами, которые проводят дифференциальную диагностику с другими кожными заболеваниями в особо трудных диагностических случаях.

Расскажите, пожалуйста, о диагностических критериях АтД.

Е. С.: Для диагностики atopического дерматита можно использовать диагностические критерии J. M. Hanifin и G. Rajka, которые были предложены в далеком 1980 году. К основным диагностическим критериям по этой системе относятся: типичная морфология и локализация поражений кожи (у детей первых лет жизни – покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц – лихенификация и расчесы в области сгибов конечностей), кожный зуд, хроническое рецидивирующее течение, наличие atopических заболеваний у пациента или его родственников.

К дополнительным диагностическим критериям относятся: сухость кожи, фолликулярный гиперкератоз, повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови, начало заболевания в раннем детском возрасте (до двух лет), склонность к кожным инфекциям (*S. aureus*, *H. simplex*), локализация кожного процесса на кистях и стопах, себорейная экзема, складки на передней поверхности шеи, зуд при повышенном потоотделении, обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов,

частота наследования atopических заболеваний –

60–70%

«Вестник аллерголога-иммунолога». Специализированное издание для работников здравоохранения
Учредитель: ООО «Фармарус Принт Медиа»

Зарегистрировано в Роскомнадзоре, регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: ПИ № ФС 77-82166 от 02.11.2021
18+. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель

Распространяется бесплатно
Главный редактор: Ильина Н. И.
Шеф-редактор: Шереметьева А. А.
Дизайн и верстка: Рейдер Е. Е.
Корректор: Старынинова О. А.

Тираж: 5000. Номер заказа: РП-1
Порядковый номер выпуска: № 02 (02)
Дата выхода в свет: 25.12.2021
Время подписания в печать установлено по графику: 23:00; фактическое: 23:00

Адреса редакции, издателя: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 8, ст. 7, оф. 6, тел.: +7 (495) 646-22-60

Отпечатано в типографии: ООО «Типографский комплекс «Девиз», г. Санкт-Петербург, ул. Якорная, д. 10, корп. 2, лит. А, пом. 44.

Уход за кожей при атопическом дерматите

Литовкина Алла Олеговна, врач – аллерголог-иммунолог, младший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

? **Мытье вызывает дискомфорт и болезненные ощущения. Если мыться реже, это уменьшит сухость кожи?**

Кожу необходимо регулярно и тщательно мыть с использованием специализированных средств. Мытье кожи механически очищает ее от ороговевших клеток эпидермиса, кожного сала, корочек, пота, остатков лекарственных и косметических средств, которые создают благоприятную среду для размножения инфекции. Микроорганизмы, живущие на коже больных АТД, отличаются от тех, которые живут на нормальной коже: они патогенны и очень активно размножаются, провоцируя и поддерживая воспаление кожи. Регулярные водные процедуры «смывают» излишние патогенные микроорганизмы и не дают им избыточно расти, поэтому крайне важно мыться не реже одного раза в день.

? **Если все дело в патогенных микроорганизмах, то помогут ли моющие средства с антисептиками?**

Некоторые антисептики, содержащиеся в составе моющих средств, могут вызывать раздражение и пересушивать кожу. К тому же для того, чтобы они успели подействовать, необходимо выдерживать их на коже продолжительное время, что может негативно сказаться на состоянии кожи. Существенную роль в уменьшении микробной обсемененности кожи играет механическое очищение с помощью воды.

? **Насколько безопасно и эффективно принимать ванны с отбеливателем/белизной (натрия гипохлорит), чтобы избавиться от инфекции?**

Применению ванн с раствором гипохлорита натрия при АТД посвящено достаточно много научных исследований: было показано, что такие ванны безопасны, не влияя негативно на состояние кожи, не вызывают антибиотикорезистентности и не ухудшают течение АТД. Однако при более детальном изучении результатов исследований было показано, что по своему действию на кожу больных АТД ванны с отбеливателем не отличаются от ванн с обычной водой.

? **Стоит ли вообще принимать ванны при АТД или лучше ограничиться душем?**

Принимать душ или ванны – вопрос индивидуальных предпочтений, но есть нюансы. По некоторым данным, длительное пребывание в воде может ухудшать симптомы АТД. Различные добавки для ванн (если они не являются специально разработанными средствами для кожи больных АТД), такие как эфирные масла, соли, пены, экстракты трав, могут провоцировать излишнее раздражение кожи и обострение АТД. Не менее важна температура воды: и для ванн, и для душа вода должна быть теплой, но не горячей.

? **Можно ли посещать баню?**

Посещать баню не рекомендуется, так как действие высокой температуры и пот раздражают кожу и могут спровоцировать обострение.

? **Можно ли использовать скрабы и мочалки для того, чтобы убрать шелушение кожи?**

Стоит избегать агрессивного воздействия на кожу, чтобы не травмировать ее. Дополнительно отшелушивать кожу скрабом и тереть кожу мочалкой не рекомендуется. Можно использовать мягкие мочалки-сетки для того, чтобы вспенивать ими моющие средства для более экономичного расхода. Обратите внимание, что мочалка должна быть индивидуальной, и ее необходимо регулярно менять один раз в месяц, чтобы не допускать размножения патогенных микроорганизмов.

? **Какие моющие средства для тела выбрать?**

Наиболее безопасными и эффективными будут средства лечебной косметики, специально разработанные для кожи с АТД с учетом ее особенностей и потребностей. Главные требования к моющему средству: его кислотно-щелочной баланс (рН) должен быть приближен к физиологическому рН кожи или иметь слабокислую среду (5–6 или ниже); в составе должны отсутствовать жесткие детергенты, красители, отдушки. На рынке представлены моющие средства для кожи с АТД в различных формах: синдеты, гидрофильные масла, мицеллярные кремы, моющие кремы-эмоленды. Большинство этих средств практически не образуют пены, но это не значит, что они плохо очищают кожу. Необходимо учитывать, что любое средство может вызвать индивидуальные реакции кожи, поэтому подбор подходящего средства может занять время.

? **Можно ли использовать детское или хозяйственное мыло, ведь эти средства натуральные, и в них нет отдушек?**

Нет, детское/хозяйственное мыло категорически не подходит для кожи больных с АТД, так как содержит большое количество щелочи и агрессивных поверхностно-активных веществ, которые разрушают липидную оболочку и способствуют еще большей сухости кожи.

Обычные увлажняющие кремы из масс-маркета предназначены для нормально функционирующей здоровой кожи и преследуют другие цели, поэтому они не подходят для ухода за кожей при АТД, и даже могут ухудшить ее состояние

? **Нужен ли специальный уход за волосами при АТД?**

Моющие средства для волос должны отвечать тем же требованиям, что и средства для тела: быть рН-нейтральными, содержать минимальное количество добавок, способных вызывать раздражение (отдушки, красители, эфирные масла). Если беспокоит перхоть, можно использовать специализированные аптечные шампуни с противогрибковыми компонентами, но стоит проконсультироваться с врачом для подбора подходящего средства. Можно использовать кондиционеры для волос, но не наносить их на кожу головы. Не рекомендуется использовать домашние маски для волос на основе пищевых ингредиентов, а также местнораздражающие средства (перцовые, горчичные, ментоловые маски и т. д.).

не менее

30 г или 1 кг
в день в месяц

минимальный расход эмолендов для взрослого человека согласно европейским рекомендациям



Источник фото: Freepik.com

? **Как правильно вытирать кожу после водных процедур?**

Полотенце должно быть индивидуальным, чистым, хорошо впитывающим. Необходимо промокнуть кожу аккуратными движениями, не растирая ее и оставляя слегка влажной. Сразу после душа

Некоторые эмоленды содержат потенциально аллергенные растительные белки из арахиса, сои, овса, пшеницы. Их не стоит применять у детей до двух лет, чтобы не спровоцировать развитие аллергических реакций в дальнейшем, и у взрослых с подтвержденной сенсибилизацией к этим белкам. Безбелковые экстракты растений в составе эмолендов являются безопасными ингредиентами, однако нельзя исключить индивидуальную непереносимость.

? **Сколько раз в день и в каком количестве необходимо наносить эмоленды на кожу?**

Это зависит от распространенности АТД и степени его тяжести. Оптимально увлажнять кожу эмолендами хотя бы два раза в день, после душа/ванны, но можно наносить их чаще, если чувствуете в этом необходимость. Согласно европейским рекомендациям, минимальный расход эмолендов для взрослого человека составляет не менее 30 г в день или 1 кг в месяц. В холодное время года потребность кожи в эмолендах увеличивается.

? **Как и когда наносить лечебные средства для наружной терапии?**

Наружные средства необходимо использовать только по назначению врача и согласно его рекомендациям. Топические глюкокортикостероиды можно наносить после эмолендов: это позволяет уменьшить их расход и повышает их эффективность. Если врач прописал использовать топические ингибиторы кальциневрина, то необходимо помнить, что мазь такролимуса наносит либо за два часа до, либо через два часа после эмолендов и других наружных средств, а пимекролимус (в виде крема) можно использовать одновременно с эмолендами.

? **Какую одежду стоит носить при АТД?**

Желательно избегать контакта кожи с грубыми и раздражающими тканями (шерсть, синтетика, натуральные ткани из грубых волокон). Во избежание излишнего потоотделения не стоит носить слишком тесно прилегающую и слишком теплую одежду, а также одежду из плотной синтетики. Существует специализированная одежда для взрослых и детей с АТД из нераздражающих тканей, а также из тканей с покрытием ионами серебра (в России пока не представлена).

Важно ежедневно менять одежду, непосредственно контактирующую с кожей (так называемый «первый слой» – белье, колготки/кальсоны, майки, футболки), чтобы не допускать размножения патогенных микроорганизмов. Если обычный стиральный порошок/кондиционер для белья ухудшает течение заболевания, необходимо использовать специально разработанные средства для людей с аллергией. ■

? **Могу ли я использовать детский крем вместо эмолендов?**

Нет. Назначение детского крема – защита кожи ребенка от опрелостей, то есть он выполняет функцию барьера между кожей и подгузником, создавая плотную масляную пленку на коже. Он не увлажняет и не восстанавливает кожу больных АТД и может спровоцировать обострение.

? **В составе эмоленда указаны растительные ингредиенты. Насколько безопасно их использовать, если есть пыльцевая/пищевая аллергия?**

Атопический дерматит и инъекционная косметология

Пациенты с атопическим дерматитом зачастую ограничены в выборе косметологических процедур из-за опасений возможного негативного влияния косметологических средств на течение заболевания. В этой статье мы ответим на часто задаваемые больными АтД вопросы по инъекционной косметологии, опираясь на современные научные данные.

Автор: Литовкина Алла Олеговна, врач – аллерголог-иммунолог, младший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
Соавтор: Ибрегимова Мальвина Рафидиновна, пластический хирург, врач-дерматовенеролог, косметолог

Атопический дерматит (АтД), как и другие хронические заболевания кожи, помимо психологического, экономического и социального бремени, накладывает на больного ряд ограничений привычного образа жизни. К сожалению, некоторые ограничения обусловлены не научными доказательствами, а позицией «избегания» провоцирующего фактора «на всякий случай».

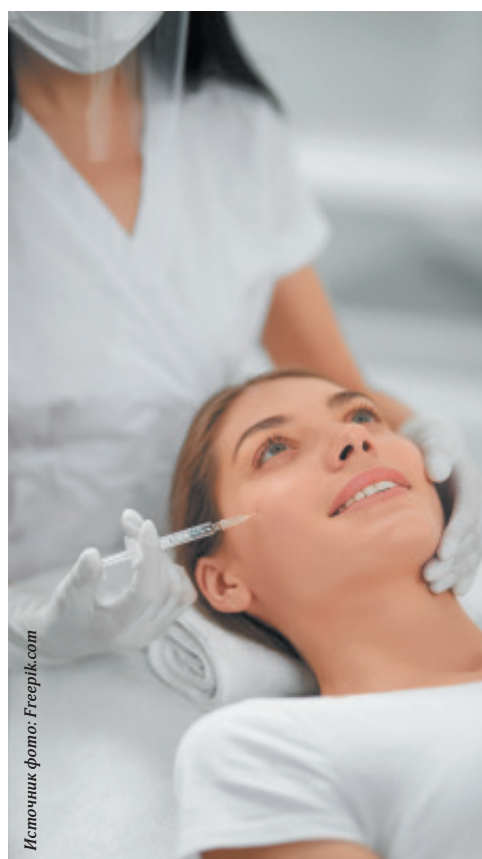
Для многих пациентов, особенно женского пола, уход за собой, включающий различные косметологические манипуляции и салонные процедуры, является важной частью жизни, однако из-за страха усугубить течение болезни они вынуждены от него отказаться.

Можно ли пациентам с АтД делать инъекции ботулотоксина типа А (ботокс)?

Препараты ботулотоксина типа А (БТА) являются лекарственными средствами, влияющими на нейромускульную передачу. В настоящее время БТА широко используются в косметологии (коррекция мимических морщин, коррекция потоотделения), неврологии (лечение мигрени, бруксизма, спастической кривошеи, блефароспазма, ДЦП и других заболеваний), урологии.

Риск развития тяжелых аллергических реакций на препараты БТА невысок, однако описаны единичные клинические случаи анафилактических и анафилактоидных реакций после инъекций БТА. Зарегистрированные в России препараты БТА не содержат в составе местные анестетики, антибиотики, консерванты, адъюванты и другие потенциально аллергенные вещества. Как правило, косметические инъекции БТА выполняются без аппликационной анестезии, поэтому контакт кожи с раздражающими веществами минимален.

АтД не является противопоказанием для инъекций БТА, однако не стоит выполнять процедуру в период обострения и при наличии признаков вторичной инфекции в области введения препарата. Согласно опубликованным данным пациенты с АтД могут получить не только косметологический,



Источник фото: Freerik.com

но и терапевтический эффект от инъекций БТА: в ряде исследований было показано, что инъекции БТА могут уменьшать интенсивность кожного зуда и выраженность воспаления кожи, так как БТА подавляет выброс ацетилхолина (главного медиатора кожного зуда) и снижает уровень экспрессии ИЛ-4 и некоторых других провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что инъекции БТА для коррекции потоотделения (в область подмышек, стоп, ладоней) могут улучшать состояние тех больных АтД, у которых заболевание обостряется при повышенном потоотделении.

Можно ли при АтД использовать филлеры с гиалуроновой кислотой?

Препараты гиалуроновой кислоты (ГК) применяются в эстетической медицине для улучшения качества кожи (мезотерапия, биоревитализация, биорепарация), коррекции морщин и контурной пластики (филлеры различной плотности).

Формально АтД не является противопоказанием для инъекций ГК, однако есть ряд нюансов, которые стоит учитывать. В литературе описано довольно много клинических случаев аллергических реакций на инъекционные препараты ГК, причем как реакций немедленного типа (IgE-опосредованные реакции), так и реакций замедленного типа (чаще всего в виде формирования гранулем в месте введения препарата).

НА ИММУНОГЕННОСТЬ И АЛЛЕРГЕННОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ГК ВЛИЯЕТ МНОЖЕСТВО ФАКТОРОВ:

■ **Источник ГК:** получена ли она из животного материала (может быть потенциально аллергенным, поэтому в настоящее время почти не используется) или путем лабораторного синтеза (может содержать бактериальные антигены, стабилизаторы и другие химические вещества, используемые в производстве).

■ **Размер молекул ГК:** низкомолекулярная ГК обладает провоспалительным эффектом, высокомолекулярная ГК, напротив, противовоспалительным эффектом. Как правило, в препаратах используют оба вида ГК в различных соотношениях, и от этого зависят плотность и эластичность препарата.

■ **Дополнительные компоненты филлеров:** анестетики (лидокаин), влагоудерживатели (маннитол, декстран), консерванты, стабилизаторы.

Реакции немедленного типа, как правило, обусловлены не самой ГК, а именно дополнительными веществами, входящими в состав филлеров ГК, в частности лидокаином. Поэтому, врач, выполняющий инъекцию, должен тщательно собрать анамнез и убедиться, что у пациента ранее не было аллергических реакций ни на один из компонентов препарата, который ему будут вводить.

Можно ли проводить мезотерапию при АтД?

Наиболее частым показанием для проведения мезотерапии является улучшение качества кожи и волос. Препараты для мезотерапии крайне разнообразны: гиалуроновая кислота, витамины, растительные экстракты, которые могут использоваться в виде монопрепаратов и коктейлей.

АтД не является противопоказанием для проведения мезотерапии, но стоит тщательно взвесить риски и пользу от данной процедуры. Многочисленные инъекции, аппликационная анестезия и местные антисептики могут раздражать кожу и приводить к обострению АтД. Растительные экстракты и витамины могут быть потенциальными источниками аллергенов, а также оказывать местнораздражающее действие. ■

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АТД ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЭСТЕТИЧЕСКИХ ИНЪЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР

1. Не проводить процедуры в период обострения АтД и аллергических заболеваний, а также при наличии очагов воспаления и признаков вторичной инфекции в области инъекций.

2. Процедуры должны проводиться врачом – дерматологом-косметологом/пластическим хирургом в клинике (а не в салоне красоты!), где в случае развития аллергической реакции клиенту могут оказать помощь.

3. Процедуры должны проводиться только зарегистрированными препаратами, имеющими регистрационное удостоверение! Препараты БТА зарегистрированы как лекарственные препараты, а филлеры на основе ГК – как медицинские изделия. Проверить наличие регистрационного удостоверения препарата можно (и нужно!) на сайтах www.grls.rosminzdrav.ru (Государственный реестр лекарственных средств) и www.roszdravnadzor.gov.ru (Государственный реестр медицинских изделий). К сожалению, на рынке представлено множество незарегистрированных препаратов низкого качества, произведенных в Корее, Китае и дающих осложнения, в том числе в виде тяжелых аллергических реакций. Недобросовестные косметологи предоставляют на эти препараты различные сертификаты и декларации соответствия, но эти документы не свидетельствуют о регистрации препарата.

4. Необходимо помнить о том, что на любой препарат возможна индивидуальная реакция. Если у пациента есть аллергия, либо были аллергические реакции в прошлом на лекарственные препараты или после эстетических процедур, перед выполнением инъекции необходимо проконсультироваться с врачом-аллергологом.

5. Пациенту надо напомнить о необходимости ежедневного очищения и увлажнения кожи в постпроцедурном периоде. После выполнения некоторых процедур (например, мезотерапия) может потребоваться дополнительная фотозащита.

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

1. Gazerani P. Antipruritic Effects of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2018 Mar 29;10(4):143. DOI: 10.3390/toxins10040143
2. Khattab FM. Evaluation of Botulinum Toxin A as an Optional Treatment for Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(7):32–35.
3. Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wygonowska E, Placek W. The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2021 Jul 16;14:921–934. DOI: 10.2147/CCID.S316352



**IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ.
ОТ ИННОВАЦИЙ К ПРАКТИКЕ»**

12 февраля 2022 | Трансляция на портале medtouch.org



Оценка влияния патогенетического уходового средства «Адмера®» на динамику симптомов атопического дерматита

Сидорович О. И.¹, Шартанова Н. В.¹, Заславский Д. В.^{1,2}, Соболев А. В.³, Цыпкина А. А.¹, Скрек С. В.³, Юновидова А. А.³, Зелянина М. И.³, Машука Д. М.³, Афанасьева М. Л.^{2,3}, Зяблова Д. Д.^{2,3}

Ключевые слова

Атопический дерматит, ксероз, эмоленты, филагринол.

Обоснование

В основе механизмов развития атопического дерматита (АтД) лежат нарушения структуры и функции эпидермального барьера, генетическая предрасположенность к атопии, нарушение нормального развития иммунной системы, а также влияние факторов окружающей среды.

Цель

исследования

Целью данного клинического исследования являлась оценка эффективности и переносимости косметического средства крем «Адмера®» при регулярном применении в составе комплексной терапии у детей с АтД легкой и средней степени тяжести.

Методы

В статье приведены результаты открытого проспективного многоцентрового несравнительного клинического исследования эффективности и безопасности 12-недельного применения эмолента «Адмера®» крем у пациентов детского возраста с АтД легкой и средней степени тяжести, проведенного на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (г. Москва) и французской Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна, (г. Санкт-Петербург), в период с декабря 2020 года по июль 2021 года.

Результаты

В исследование приняли участие 40 детей с подтвержденным диагнозом АтД в возрасте 3–17 лет включительно. Для оценки эффективности применения эмолента крема «Адмера®» в составе комплексной терапии АтД легкой и средней степени тяжести использовался ряд субъективных методов на основе оценочных шкал и вопросников. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса Severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD). Среднее значение данного показателя снизилось на 70% ($p < 0,001$) со значения $28,818 \pm 10,748$ на визите скрининга до $8,515 \pm 10,102$ через 84 дня. Оценка динамики индекса Eczema area and severity index (EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя в динамике на всех контрольных визитах относительно исходного уровня ($p < 0,001$). Начиная с 4-й недели терапии и до ее окончания балл по индексу Investigator Global Assessment (IGA) был статистически значимо ниже на каждом из визитов в сравнении с исходным баллом ($p < 0,001$). При оценке интенсивности ксероза по визуально-аналоговой

шкале (ВАШ) была отмечена положительная динамика на всех контрольных визитах ($p < 0,001$). Через 12 недель терапии интенсивность ксероза в 1 балл была оценена у 12,5% пациентов, у 50% пациентов кожа была оценена как «совсем не сухая» (0 баллов по ВАШ).

Исследование уровня увлажненности кожного покрова объективными инструментальными методами также показало статистически значимую положительную динамику. Оценка гидратации кожи на щеках, в Т-зоне, на теле показала статистически значимое уменьшение индекса трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) по сравнению с исходным уровнем через 28 и 84 дня терапии ($p < 0,005$).

Отклонения уровня кислотности (pH) кожи по результатам pH-метрии от физиологических показателей выявлено не было.

На протяжении всего исследования исследуемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая возникновения нежелательного явления (НЯ). Средний балл оценки удовлетворенности дерматокосметическим средством «Адмера®» по шкале Ликерта составил $4,75 \pm 0,588$; органолептические свойства крема были высоко оценены.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что ежедневное применение крема «Адмера®» на протяжении 12 недель у детей с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести характеризуется хорошим профилем безопасности и способствует уменьшению клинических проявлений заболевания.

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся сильным зудом и рецидивирующими экзематозными поражениями, обычно дебютирующими в течение первых шести месяцев жизни. В последние три десятилетия распространенность АтД демонстрирует значительный рост, достигая уровней инцидентности более 20% в большинстве стран с высоким уровнем доходов [1].

АтД характеризуется хроническим течением, выраженными субъективными симптомами зуда и сухости кожи (ксероз), а также кожными поражениями различной локализации в зависимости от возраста, часто ранним дебютом атопии и семейным анамнезом аллергических заболеваний [2].

В большинстве случаев АтД ассоциирован с респираторными проявлениями аллергии: согласно существующей теории атопического марша, у детей раннего возраста первыми проявлениями аллергического заболевания являются кожные проявления и пищевая аллергия, впоследствии у таких пациентов развиваются аллергический ринит и бронхиальная астма. При этом пусковым триггером процесса у детей является транскутанная сенсibilизация к пищевым аллергенам.

Экзогенными факторами, способствующими нарушению функции эпидермального барьера при АтД и, как следствие, развитию ксероза, присоединению вторичной инфекции, являются климатические особенности (высокие или низкие температу-

ры, сухой воздух, поллютанты и т. д.), использование детергентов, чистящих средств, которые содержат поверхностно-активные вещества, экстрагирующие и эмульгирующие поверхностные и внутриклеточные липиды эпидермиса [3].

Последние исследования, направленные на изучение функции эпидермального барьера и его роли в патогенезе АтД, установили ведущую роль филагтрина и его генетических мутаций в патогенезе данного заболевания [2; 4].

Филаггрин участвует в конечной дифференцировке эпидермиса, формировании роговых конвертов и синтезе натурального увлажняющего фактора (НУФ), его недостаток приводит к обезвоживанию рогового слоя, что в дальнейшем ведет к избыточной трансдермальной потере воды и, как следствие, к повышенной сухости кожи. Филаггрин образуется путем дефосфорилирования из полимерного белка профилагтрина, который содержит от 10 до 12 структурных мономеров. Меньшее количество мономеров в молекуле профилагтрина (то есть 10 против 12) определяет повышенный риск развития атопического дерматита [12].

В коже пациентов с АтД снижено содержание связывающих воду компонентов и гидратация рогового слоя эпидермиса, повышена ТЭПВ, значение pH демонстрирует тенденцию к повышению, что, в свою очередь, усиливает функцию сериновых протеаз калликреина 5 (kallikrein 5 KLK5), калликреина 7 (KLK7) и калликреина 14 (KLK14), которые ответственны за отшелушивание корнеоцитов [5; 6].

Нарушение функции эпидермального барьера приводит к повышению проницаемости эпидермиса, транскутанному проникновению аллергенов и микроорганизмов, что обуславливает нарушение микробиома кожи, в том числе чрезмерную колонизацию патогенными микроорганизмами – *S. aureus*, грибами *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, вирусом простого герпеса и др., которые способны, как и аллергены, вызывать и поддерживать персистирующее воспаление в коже больных АтД [7; 11].

Целью терапии АтД является достижение длительного контроля над симптомами заболевания и профилактики обострений. В большинстве случаев поэтапный подход к лечению таких больных показал хороший результат. Основными принципами поэтапного подхода являются элиминация аллергенов и триггерных факторов, восстановление функции эпидермального барьера, наружная противовоспалительная терапия с использованием топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, системная терапия биологическими препаратами, аллерген-специфическая терапия причинно-значимыми аллергенами (клещи домашней пыли), обучение пациентов. В соответствии с международными рекомендациями по лечению АтД [2] применение эмолентов показано на всех стадиях заболевания – как при обострении, так и в период ремиссии.

На сегодняшний день существует большое количество различных препаратов для восстановления барьерной функции кожи, защиты от неблагоприятных факторов внешней среды и уменьшения симптомов ксероза, а также субъективных ощущений зуда

и стянутости кожных покровов. Одному из новых средств, эмоленту «Адмера®», недавно появившемуся на российском рынке, посвящено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости данного косметического средства при регулярном применении в составе стандартной терапии у детей с АтД в возрасте от 3 до 18 лет.

Данное средство содержит в себе в качестве активных веществ: филагринол – 5%, церамид РС 104 – 1%, ниацинамид – 4%, 18β-глицирретиновую кислоту – 1%, глицерол – 4%, масло ши – 1%, масло манго – 0,5%, масло какао – 0,5%, масло алоэ вера – 0,5%. Не содержит парабенов, красителей, минеральных масел и спирта, которые вызывают раздражение кожи. Подходит для ежедневного ухода за сухой и чувствительной кожей детей и взрослых, в том числе для питания и увлажнения кожи в период ремиссии и обострения хронических заболеваний: атопического дерматита, себореи, псориаза и др.

Материалы

и методы

Дизайн

исследования

На базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (г. Москва), а также Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна в (г. Санкт-Петербург) было проведено открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности 12-недельного применения эмолента «Адмера®» крем («Др. Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) в составе стандартной терапии АтД у детей. В исследовании приняли участие 40 детей с подтвержденным диагнозом АтД, из них 17 пациентов мужского пола и 23 пациента женского пола в возрасте от 3 до 17 лет включительно, европейской расовой принадлежности, с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Среднее арифметическое значение суммарного балла индекса SCORAD на скрининге составило $28,818 \pm 10,748$, индекса EASI – $5,225 \pm 3,799$, средний балл интенсивности ксероза по ВАШ составил $4,1 \pm 1,194$. Оценка тяжести АтД, проведенная по индексу IGA, показала, что на скрининге средний балл по шкале составил $2,1 \pm 0,591$: у 22,5% пациентов была установлена

средняя степень тяжести, у 65% пациентов – легкая степень тяжести и только у 12,5% – практически чистая кожа.

Критериями оценки эффективности терапии являлись:

- динамика индекса SCORAD через 12 недель (84 дня) терапии по сравнению с исходным значением на скрининге была принята первичной конечной точкой;
- динамика индекса SCORAD через 14, 28, 56 дней терапии по сравнению с исходным значением, полученным на скрининге;
- динамика индекса ТЭПВ по данным вапориметрии через 14, 28, 56 и 84 дня терапии по сравнению с исходным значением;
- изменение кислотности кожи по данным pH-метрии через 14, 28, 56 и 84 дня терапии по сравнению с исходным значением;
- динамика индекса EASI через 14, 28, 56 и 84 дня терапии по сравнению с исходным значением;
- оценка изменения интенсивности ксероза по данным ВАШ через 14, 28, 56 и 84 дня терапии по сравнению с исходным значением;
- частота применения крема «Адмера®»;
- оценка эффективности применения косметического средства по 5-балльной шкале Ликерта родителями/усыновителями пациентов на 84-й день терапии;
- частота назначения и длительность применения мометазона фуората у пациентов за период клинического исследования.

Дополнительно были оценены органолептические свойства продукта (запах, текстура/консистенция) на основании анкетирования родителей/усыновителей на 84-й день терапии по 5-балльной шкале.

Результаты

и обсуждение

Через 84 дня терапии среднее значение показателя SCORAD равнялось $8,515 \pm 10,102$ балла. По результатам сравнения с исходным уровнем с помощью Т-критерия Вилкоксона через 84 + 2 дня терапии отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ($p < 0,001$). Полученные через 14, 28 и 56 дней терапии значения индекса SCORAD были также статистически значимо ниже значений, полученных на исходном уровне ($p < 0,001$) и составили $22,278 \pm 10,694$; $16,68 \pm 11,423$ и $11,549 \pm 11,164$, соответственно (Рисунок 1).

СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ СУММАРНОГО БАЛЛА ИНДЕКСА SCORAD

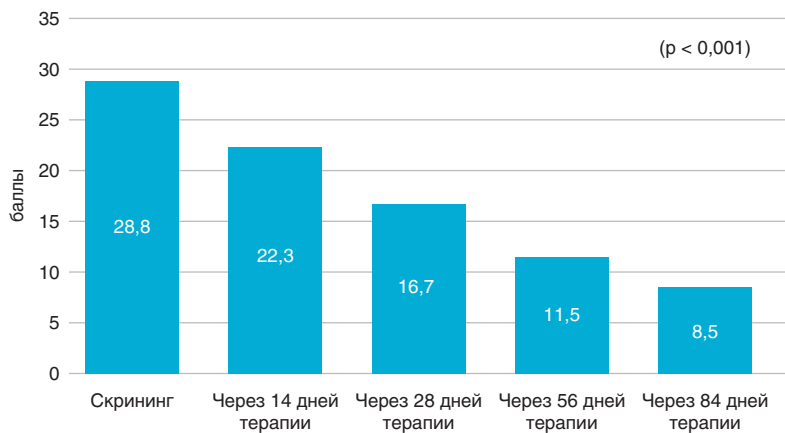


Рисунок 1. Динамика суммарного индекса SCORAD.

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация.

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

³ Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

В ходе дополнительного анализа была рассмотрена группа пациентов, не получавших мометазона фуруат в комплексе терапии на протяжении всего исследования.

Таким образом, в рамках дополнительного анализа были исключены данные 11 пациентов, получавших мометазона фуруат в комплексе терапии хотя бы один раз в течение исследования, и, соответственно, были проанализированы данные 29 пациентов.

Согласно полученным данным, среднее арифметическое значение суммарного балла индекса SCORAD на скрининге составило $29,6 \pm 11,707$, через 14 дней терапии равнялось $23,31 \pm 11,222$, через 28 дней – $18,141 \pm 12,216$, через 56 дней – $13,209 \pm 11,798$. Полученные через 14, 28 и 56 дней терапии значения индекса были статистически значимо ниже значений, полученных на исходном уровне (Т-критерий Вилкоксона, $p < 0,001$). Через 84 дня терапии среднее значение данного показателя равнялось $9,686 \pm 10,537$ балла. По результатам сравнения с исходным уровнем (визит 1) с помощью Т-критерия Вилкоксона через 84 + 2 дня (визит 5) терапии отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ($p < 0,001$) (Рисунок 2).

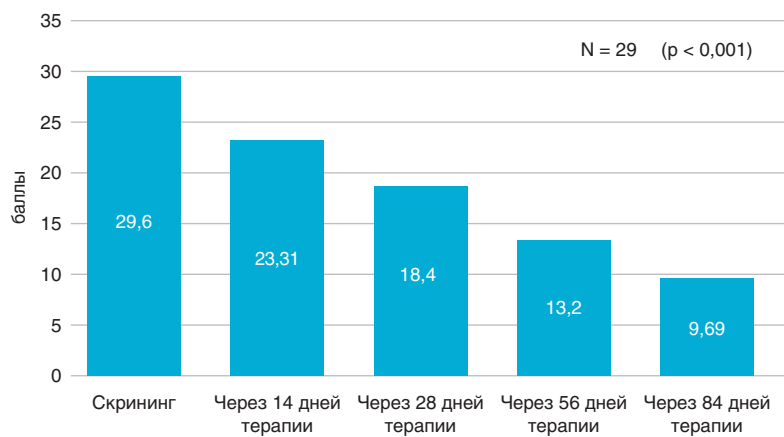


Рисунок 2. Динамика суммарного индекса SCORAD у пациентов, не получавших мометазона фуруат в комплексе терапии на протяжении исследования.

Таким образом, проверка статистической гипотезы подтвердила, что после проведения терапии с использованием исследуемого крема «Адмера®» отмечается значимое улучшение состояния пациентов с atopическим дерматитом легкой и средней степени тяжести в возрасте от 3 до 17 лет включительно, не получавших мометазона фуруат в комплексе терапии на протяжении всего исследования.

В ходе проведения оценки степени тяжести atopического дерматита с учетом площади поражения по индексу EASI через 14 дней терапии были установлены следующие средние значения суммарного балла данного индекса: $3,205 \pm 2,203$, через 28 дней – $2,025 \pm 1,717$ балла, через 56 дней – $1,25 \pm 1,214$, через 84 дня – $0,872 \pm 1,005$. Оценка динамики индекса EASI показала, что наблюдается значительное снижение суммарного балла данного показателя через 14, 28, 56 и 84 дня терапии относительно исходного уровня ($p < 0,001$).

Если рассматривать отдельно оценку кожи головы и шеи по индексу EASI и отдельно все остальные локализации, то определяется схожая динамика с общим индексом EASI: статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем установлены на всех визитах начиная с 14 дней и вплоть до 84 дней терапии ($p < 0,001$). Так, средний балл оценки кожи головы и шеи снизился с $0,72 \pm 0,569$ на скрининге до $0,444 \pm 0,341$ через две недели терапии, $0,28 \pm 0,268$ через 28 дней, $0,168 \pm 0,17$ через 56 дней, $0,123 \pm 0,166$ через 84 дня терапии. Средний балл оценки остальных локализаций, за исключением головы и шеи, снизился с исходного $4,505 \pm 3,334$ до $2,762 \pm 1,927$ через 14 дней, $1,745 \pm 1,488$ через 28 дней, $1,082 \pm 1,067$ через

56 дней и достиг $0,749 \pm 0,855$ балла к окончанию терапии (84 дня).

Оценка интенсивности ксероза, проводившаяся по 10-балльной ВАШ (от 0 до 10 баллов) через 14, 28, 56 и 84 дня терапии, продемонстрировала статистически значимое снижение среднего балла ($p < 0,001$) по сравнению со скринингом: $3,225 \pm 1,187$, $2,425 \pm 1,43$, $1,55 \pm 1,518$ и $1,175 \pm 1,412$ балла соответственно. Уже через четыре

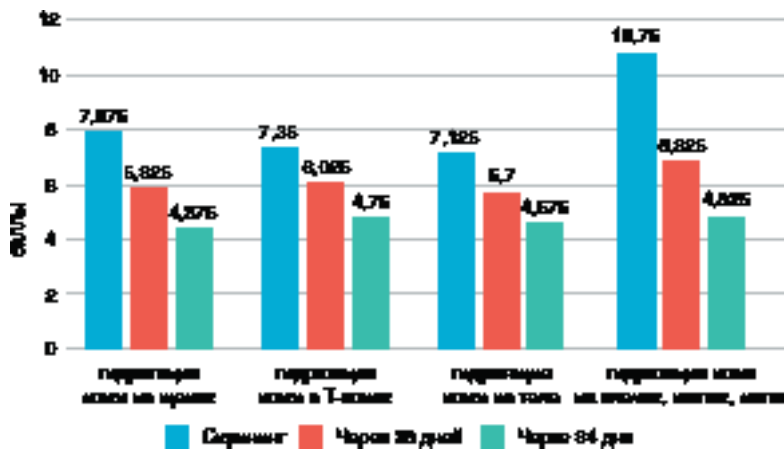


Рисунок 3. Оценка индекса ТЭПВ по данным вапориметрии на скрининге через 28 и 84 дня терапии.

Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что 12-недельная терапия с использованием крема «Адмера®» приводит к уменьшению выраженности и тяжести atopического дерматита, снижению интенсивности ксероза, увеличению уровня гидратации кожи на щеках, Т-зоне и на теле пациентов

недели терапии интенсивность ксероза оценивалась на ≤ 1 балл у 25% пациентов (на скрининге на 1 балл и менее не был оценен ни один случай ксероза). Через 12 недель терапии (84 дня) интенсивность ксероза в 1 балл была оценена у 12,5% пациентов, у 50% пациентов кожа была совсем не сухая (0 баллов по ВАШ).

Стоит отметить, что наибольшая выраженность ксероза достигала через 12 недель терапии только 4 баллов по ВАШ (у 10% пациентов), при этом исходно максимальные значения от 4 до 7 баллов были зарегистрированы у 70% пациентов.

Оценка гидратации кожи на щеках показала статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ по сравнению с исходным уровнем начиная со второй недели терапии (14 дней) и далее до окончания терапии (84 дня): на скрининге индекс составил $7,875 \pm 2,747$ г/м²/ч, через 14 дней – $6,25 \pm 2,01$ г/м²/ч ($p < 0,001$), через 28 дней – $5,825 \pm 2,062$ г/м²/ч ($p < 0,001$), через 56 дней – $5,15 \pm 1,562$ г/м²/ч ($p < 0,001$), через 84 дня – $4,375 \pm 0,979$ г/м²/ч ($p < 0,001$). Также установлено статистически значимое увеличение уровня гидратации кожи, измеряемое методом корнеометрии; при снижении значения показателя метода вапориметрии (ТЭПВ) в Т-зоне по сравнению с исходным уровнем начиная со второй недели терапии (14 дней) и до окончания терапии (84 дня) (для всех визитов $p < 0,001$): на скрининге среднее значение индекса ТЭПВ составляло $7,35 \pm 2,348$ г/м²/ч, через 14 дней – $6,25 \pm 2,109$ г/м²/ч, через 28 дней – $6,025 \pm 1,901$ г/м²/ч, через 56 дней – $5,2 \pm 1,224$ г/м²/ч, после 84 дней терапии оно снизилось до $4,75 \pm 0,84$ г/м²/ч. Статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ на коже тела пациентов по сравнению с исходным уровнем также выявлялось начиная со 2-й недели терапии (14 дней) и до окончания терапии (84 дня): на скрининге среднее значение индекса ТЭПВ составляло $7,125 \pm 2,544$ г/м²/ч, через 14 дней – $6,125 \pm 2,078$ г/м²/ч ($p = 0,003$), через 28 дней – $5,7 \pm 1,964$ г/м²/ч ($p = 0,001$), через 56 дней – $4,85 \pm 1,051$ г/м²/ч ($p < 0,001$), после 84 дней терапии достигло $4,575 \pm 1,394$ г/м²/ч ($p < 0,001$). При оценке гидратации кожи в области плеч, кистей и ног статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ относительно исходного уровня установлено начиная со 2-й недели терапии и вплоть до 12-й недели терапии (для всех визитов $p < 0,001$) (Рисунок 3).

Результаты оценки кислотности кожи показали отсутствие статистически значимых различий между уровнем pH в области щек и тела до начала лечения и на всех визитах оценки эффективности ($p \geq 0,05$). Все значения pH находились в пределах физиологической нормы. Оценка pH в Т-зоне показала, что статистически значимое снижение pH относительно исходного уровня отмечено через 28 дней терапии ($p = 0,038$): $5,396 \pm 0,222$ по сравнению с $5,507 \pm 0,271$ на скрининге; во все остальные временные точки статистически значимых различий со скринингом не установлено ($p \geq 0,05$).

Значение среднего балла индекса IGA начиная с четвертой недели терапии и до ее окончания был статистически значимо ниже на каждом из визитов в сравнении с исходным баллом ($p < 0,001$): через 28 дней – $1,65 \pm 0,736$; через 56 дней – $1,225 \pm 0,891$; через 84 дня – $0,85 \pm 0,864$. Через 84 дня терапии средняя степень тяжести по индексу IGA была отмечена только у 1 пациента (2,5%), при этом легкая степень и практически чистая кожа отмечались у 22,5% и 32,5% пациентов соответственно; у 42,5% пациентов состояние улучшилось до чистой кожи (0 баллов).

По окончании 12 недель нанесения крема «Адмера®» родители/усыновители пациентов оценивали удовлетворенность от применения косметического средства по 5-балльной шкале Ликерта. Средний балл по данной шкале составил $4,75 \pm 0,588$. Все опрошенные оценили удовлетворенность от применения крема посредством ответов «удовлетворительно» (7,5%), «хорошо» (10%) и «отлично» (82,5%), равных 3, 4 и 5 баллам по шкале Ликерта соответственно (Рисунок 4).

Частота применения крема «Адмера®» оценивалась на основании данных, представленных в дневнике пациента. Один раз в день крем использовали от 7,5 до 36,1% пациентов в различные дни исследования; два раза в день – от 28,2 до 64,1%; три раза в день – от 8,1 до 46,2%, четыре раза в день – от 2,5 до 17,9%; пять раз в день – до 2,5% (1 пациент). Стоит отметить, что после 24 дней терапии исследуемый крем ни один из пациентов не использовал более четырех раз в день. Полученные данные показали, что пациентам требовалось следующее среднее количество нанесений крема в день в различные этапы исследования: 2–2,475 в дни 1–14; 2,075–2,4 в дни 15–28; 1,974–2,41 в дни 29–56; 1,838–2,405 в дни 57–86.

Согласно полученным данным, мометазона фуруат во время исследования использовали 11 пациентов (27,5%). Из них 3 пациента (7,5%) применяли мометазона фуруат на

ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА (ПОПУЛЯЦИЯ PP И ITT, N = 40)

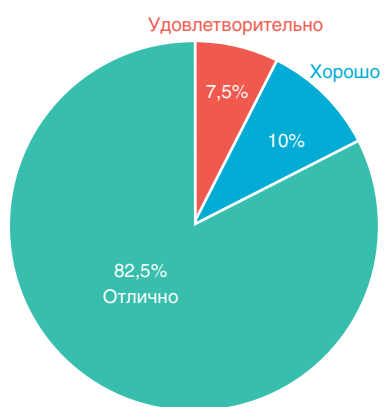


Рисунок 4. Результаты оценки удовлетворенности родителями/усыновителями от применения исследуемого эомлента Адмера

протяжении 1 дня, 2 пациента (5%) – в течение 2 дней и по одному пациенту (2,5%) применяли препарат в течение 3, 6, 15, 16, 21 и 24 дней в совокупности за весь период исследования.

После окончания использования крема «Адмера®» на визите 5 по результатам опроса родителей/усыновителей была произведена оценка органолептических свойств косметического продукта – запаха и текстуры/консистенции. 82,5% участников отметили, что запах косметического средства им очень нравится (5 баллов); 15% сообщили, что запах нравится (4 балла); 1 пациент из опрошенных счел его приемлемым (3 балла). Текстура крема очень понравилась 75% опрошенных (5 баллов), 22,5% выбрали вариант ответа «нравится» (4 балла) и 1 респондент счел текстуру приемлемой (3 балла).

На протяжении всего периода наблюдения исследуемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования не было зарегистрировано ни одного случая возникновения НЯ, не было выявлено клинически и/или статистически значимых отклонений по результатам оценки жизненно важных показателей пациентов ($p \geq 0,05$), случаев досрочного завершения участия в исследовании в связи с развитием НЯ.

Выводы

Таким образом, проверка статистической гипотезы подтвердила значимое улучшение состояния кожи детей разных возрастных групп с atopическим дерматитом легкой и средней степени тяжести после 12 недель применения крема «Адмера®» в составе стандартной терапии по сравнению с исходным уровнем. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что 12-недельная терапия с использованием крема «Адмера®» приводит к уменьшению выраженности и тяжести atopического дерматита, снижению интенсивности ксероза, увеличению уровня гидратации кожи на щеках, Т-зоне и на теле пациентов. Следует отметить, что эффективность терапии в отношении уменьшения распространенности и выраженности АтД (шкалы SCORAD и EASI) была продемонстрирована начиная с 14 дней терапии и вплоть до окончания терапии (12 недель) как при применении в области лица, так и при использовании на других участках тела. Кроме того, установленное в исследовании снижение выраженности и тяжести АтД указывает на улучшение качества жизни пациентов. Также был сделан вывод о хорошем профиле безопасности дерматокосметического средства «Адмера®» крем, применяемого ежедневно на протяжении 12 недель в составе стандартной терапии АтД у детей разных возрастных групп. Большинству участников понравились органолептические свойства исследуемого крема, удовлетворенность от его применения в большинстве случаев была оценена на отлично, а приверженность к использованию крема была высокой на протяжении всего курса использования.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Редди's Лабораторис Лтд.»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Liliane Chatenoud, Paola Bertuccio, Carlotta Galeone, Luigi Naldi, Lucienne Chatenoudetal. Markers of microbial exposure lower the incidence of atopie dermatitis. *Allergy*. 2020;75:104–115.
- Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 352 с.
- Draelos ZD. Clinical situations conducive to proactive skin health and anti-aging improvement. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2008;13(1):25–27. DOI: 10.1038/jidsymp.2008.9.
- Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132:751–762.
- Заславский Д. В., Туленкова Е. С., Монахов К. Н., Холодилова Н. А., Кондратьева Ю. С., Тамразова О. Б., Немчанинова О. Б., Гулиев М. О., Шлишко И. Л., Торшина И. Е. Экзема: тактика выбора наружной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):56–66. [Zaslavsky D. V., Tulenkova E. S., Monahov K. N., Holodilova N. A., Kondrat'eva Y. S., Tamrazova O. B., Nemchaninova O. B., Guliev M. O., Shlivko I. L., Torshina I. E. Eczema: tactics of choice external therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(3):56–66. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042–4609–2018–94–3–56–66
- Заславский Д. В., Баринаова А. Н. Микробиом кожи при atopическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. Медицинский совет. 2018;2:170–176. [Zaslavsky D. V., Barinova A. N. Cutis microbiome

- in patients with atopie dermatitis, and features of the various basic care products. *Medical council*. 2018;2:170–176. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2018–2–170–176
- Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan D. Hetal. Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopie dermatitis. *Immunity*. 2015;42:756–766. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.014
- Flores GE, Seite S, Henley JB, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopie dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1365–1372.
- Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopie dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):65. DOI: 10.1007/s11882–015–0567–4
- Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopie dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopie dermatitis at 1 year. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(1):166–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029
- Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions Between Atopie Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. DOI: 10.4168/aa.2019.11.5.593
- Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдинов А. А. Экзематозные (спонгиозитические) дерматозы. Иллюстрированное руководство для врачей. – Москва: Фармтек, 2018. [Rodionov A. N., Zaslavsky D. V., Sidikov A. A. Eczematous dermatoses. Illustrated guideline for clinical practitioners. Moscow: Farmtek, 2018. (In Russ.)]

Анафилаксия физического напряжения: патогенез и клиника

С начала 1980-х годов значительно возрос интерес к пациентам с анафилаксией, вызванной высокими физическими нагрузками (анафилаксия физического напряжения – АФН). Первое наблюдение о двух случаях АФН было описано в 1979 году [1]. В публикации сообщалось о развитии анафилаксии во время беговой нагрузки спустя 5–24 часа после употребления в пищу моллюсков.

Ханферьян Роман Авакович, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии, аллергологии с курсом иммунологии РУДН

В 1980 г. Sheffer и Austen [2] представили информацию уже о 16 пациентах, у которых физическая нагрузка вызвала симптомы анафилаксии, включая генерализованную крапивницу, зуд, ангионевротический отек, желудочно-кишечные колики и гипотонию. Поскольку этот симптомокомплекс был очень похож на анафилаксию, возникающую в результате контакта с чужеродным антигеном, они назвали его анафилаксией, вызванной физической нагрузкой.

АФН — это уникальная форма анафилаксии, связанной с физическими упражнениями. Наиболее часто встречающиеся симптомы АФН — кожный зуд, крапивница, ангиоотеки, одышка, дисфагия, потеря сознания, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, кишечные колики, приступы удушья. Начальные симптомы обычно включают усталость, повышение температуры тела, зуд, эритему и крапивницу с прогрессированием до ангионевротического отека, желудочно-кишечных симптомов, отека гортани и/или сосудистого коллапса. Симптомы могут сохраняться от 30 минут до нескольких часов. Временная потеря сознания возникает примерно у трети пациентов из-за сосудистого коллапса, в то время как стридор возникает почти у всех пациентов. Анафилаксию, вызванную физической нагрузкой, следует отличать от других заболеваний, возникающих на фоне физических упражнений.

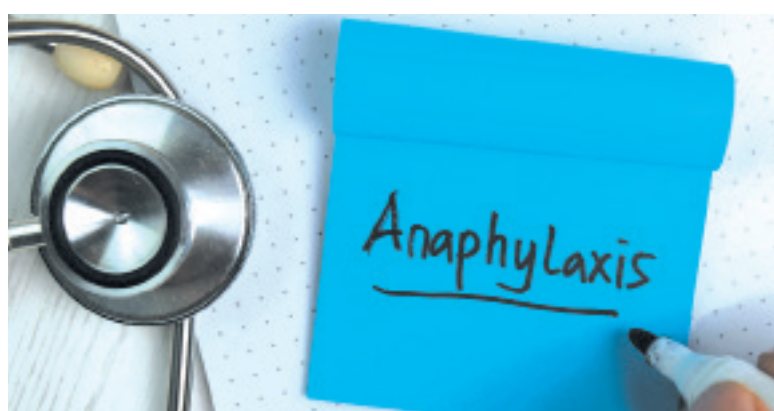
Распространенность АФН точно не установлена, но в последние годы это состояние стало более распространенным, что, вероятно всего, связано с популяризацией занятий спортом и физических упражнений.

Пациенты с АФН составляют примерно от 5 до 15% всех случаев анафилаксии. Распространенность АФН, обусловленной к тому же и триггерными факторами, например пищевыми аллергенами, недостаточно документирована, но, по оценкам, она составляет от одной трети до половины всех пациентов с АФН. Распространенность АФН в различных гендерных и возрастных группах недостаточно документирована, однако в большинстве исследований установлено, что АФН чаще возникает в молодом возрасте и у женщин.

Конкретный механизм, который лежит в основе АФН, не до конца установлен, однако известно, что дегрануляция тучных клеток и высвобождение

медиаторов, например гистамина и лейкотриенов, играют ведущую роль в развитии этого состояния [3]. Триггерами (кофакторами) могут быть некоторые лекарственные средства (например, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты), продукты питания (морепродукты, яйца, арахис, фрукты, овощи и др.), употребленные незадолго до физической нагрузки [4].

Классический вариант АФН характеризуется возникновением симптомов во время или после физических упражнений, которые могут варьировать от легкого кожного зуда и распространенных уртикарных высыпаний до более серьезных системных симптомов, таких как гипотония, ангионевротический отек, в том числе гортани, вплоть до летального исхода.



триггерами являются помидоры, злаки и арахис, тогда как в Японии наиболее частыми аллергенными продуктами являются пшеница и особенно содержащийся в ней аллерген омега-5 глиадин. Другими виновными продуктами, провоцирующими развитие АФН, могут быть морепродукты (особенно моллюски), семена, коровье молоко, некоторые овощи и фрукты (например, персики, апельсины, виноград). Особенно опасными являются продукты, загрязненные аэроаллергенами, такими как клещ домашней пыли и плесень *Penicillium*. Нередко триггерами АФН являются мясо, алкоголь, улитки, фасоль и грибы [5; 6].

В случае АФН, сочетанной с пищевой аллергией, прием пищи, вызывающей анафилаксию, обычно предшествует тренировке за несколько минут или даже часов. Однако некоторые наблюдения показывают, что симптомы могут также возникнуть, если аллергенная пища будет принята вскоре после завершения тренировки. Клинический анамнез АФН существенно не отличается от анафилаксии, вызванной другими факторами. Продромальные

нища. Если анафилаксия прогрессирует, то симптоматика включает в себя желудочно-кишечные симптомы со спазмами, тошнотой и рвотой, также появляются симптомы обструкции верхних дыхательных путей с одышкой, стридором и чувством удушья. Позднее могут быть проявления фронтальной головной боли и повышенная утомляемость в течение нескольких дней. При тяжелом течении АФН спектр симптомов шире и может быть более серьезным. У некоторых пациентов развиваются симптомы со стороны нижних дыхательных путей, включая одышку, хрипы и стеснение в груди. Сердечно-сосудистые симптомы, включая коллапс или нарушение сознания, отмечаются у одной трети пациентов с АФН [6–8].

АФН следует рассматривать как потенциально опасное для жизни состояние, хотя смертельные случаи редки. В качестве ургентной терапии при развитии АФН является своевременное введение эпинефрина (адреналина).

С целью установления причины развития АФН больной должен быть направлен к аллергологу, который

Необходимо отметить, что не существует полностью безопасных физических упражнений для пациентов с предрасположенностью к АФН. Симптомы могут развиваться как у активно тренирующихся спортсменов, так и у лиц, выполняющих легкие физические нагрузки, такие, например, как работа в саду, легкие пробежки и др. Часто эпизоды АФН предсказать не представляется возможным: у одних и тех же пациентов упражнения одинаковой интенсивности не всегда вызывают симптомы, что зависит от активного влияния провоцирующих факторов, таких как температура окружающей среды, высокая влажность, пищевая нагрузка и т. д.

симптомы проявляются утомляемостью и протрацией, а также кожным зудом, эритемой. Для ранней стадии характерна генерализованная крапив-

определит объем аллергологического обследования, разработает индивидуальные рекомендации в зависимости от полученных результатов. ■

РЕКОМЕНДАЦИИ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ АНАФИЛАКСИИ ФИЗИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ У СПОРТСМЕНОВ:

1. В случае, если известен причинный аллерген, вызывающий кофакторную анафилаксию при физическом напряжении, следует полностью исключить его прием до начала тренировки; допускается его употребление не ранее чем за 10–12 часов до запланированной физической нагрузки.

2. Если пищевой продукт, участвующий в развитии кофакторной анафилаксии, неизвестен, то необходимо избегать приема высокоаллергенных продуктов за 6–8 часов до тренировки.

3. Избегать тренировки в экстремальных условиях (высокая или низкая температура, высокая влажность воздуха, высокогорье и среднегорье, экологически загрязненные условия среды).

4. Тренироваться в условиях кондиционированного помещения при повышенном содержании аллергенов.

5. Избегать приема медикаментов (особенно нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, противопростудных препаратов) за несколько часов до начала тренировки.

6. Воздерживаться от тренировок во время менструального цикла, явлений недомогания, продормального периода ОРВИ.

7. При отсутствии врача в тренировочном помещении во время тренировок иметь с собой противошоковый комплект препаратов.

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

1. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63:433–434. DOI: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
2. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;6:106–111. DOI: 10.1016/0091-6749(80)90056-1
3. Silvers WS and Poole JA. Exercise-induced rhinitis: A common disorder that adversely affects allergic and nonallergic athletes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:334–340.
4. Volcheck GW, and Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:140–147.
5. Miyuki Hayashi, Ruby Pawankar, Shingo Yamanishi, Yasuhiko Itoh. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to soybean: Gly m 5 and Gly m 6 as causative allergen components. *World Allergy Organ J*. 2020 Jul 9;13(7):100439. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100439
6. Minty B. Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis. *Can Fam Physician*. 2017;63:42–3.
7. Pravettoni V, Incorvaia. Diagnosis of Exercise-induced Anaphylaxis: current insights. *J of Asthma and Allergy*. 2016;9 191–198.
8. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala. Exercise-induced Anaphylaxis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:45–51.

Автор подборки: Литовкина Алла Олеговна, врач – аллерголог-иммунолог, младший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Атопический дерматит: полезные ссылки для врача

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АТОПИЧЕСКОМУ ДЕРМАТИТУ [1]

Ключевой документ, являющийся стандартом оказания медицинской помощи больным с атопическим дерматитом в Российской Федерации.

ПОЗИЦИОННЫЙ ДОКУМЕНТ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ДЕРМАТОЛОГОВ И ВЕНЕРОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ [2]

Есть различия с отечественными клиническими рекомендациями.

ПОДХОД К ОЦЕНКЕ И КОНТРОЛЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КОНСЕНСУСНЫЙ ДОКУМЕНТ [3]

В статье детально разобраны различия между диагностическими индексами и шкалами, применяемыми для оценки тяжести течения атопического дерматита как в научных исследованиях, так и в рутинной клинической практике. Переведенные на русский язык индекс SCORAD и шкалу оценки IGA (общая оценка заболевания исследователем) можно найти в Клинических рекомендациях «Атопический дерматит» в разделе «Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники».

Опасные связи: бактерии, противомикробные препараты и аллергические заболевания [4]

В данной статье авторы обращаются к проблеме избыточного и иррационального назначения антибактериальной терапии для лечения и купирования обострений аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита. Только в 2003 году для лечения атопического дерматита в Европе было прописано до четырех миллионов курсов системных антибиотиков, в то время как соотношение «риск/польза» от антибактериальной терапии для лечения и профилактики АтД остается не до конца ясным. В обзоре авторы освещают проблемы взаимосвязи микробиоты с аллергическими заболеваниями, проблемы чрезмерного использования и обоснования использования противомикробных препаратов при аллергических заболеваниях, представляют актуальные научные данные по использованию бактериальных препаратов (пребиотики, пробиотики, бактериальные лизаты) для лечения и профилактики аллергических заболеваний. Авторы рекомендуют: ограничение антибактериальной терапии во время беременности и в раннем детстве как способ снижения эпидемии аллергии у детей; ограничение антибактериальной терапии при купировании обострений и лечении хронических аллергических заболеваний, в основном связанных с астмой и атопическим дерматитом; разработку биомаркеров эффективности антибактериальной терапии для лиц с аллергическими заболеваниями.

Герпетическая экзема у больных атопическим дерматитом [5]

Генерализованная герпетическая инфекция – герпетическая экзема (ГЭ), вызванная вирусом простого герпеса 1 или 2 типа; является потенциально опасным для жизни осложнением атопического дерматита, летальность которого достигает 9%. У части пациентов с АтД герпетическая экзема носит рецидивирующий характер. В данном обзоре авторы подробно рассматривают клиническую картину заболевания, клинические характеристики предрасположенных пациентов, а также особенности диагностики и лечения данного заболевания.

Особое внимание уделяется патофизиологическим признакам, предрасполагающим к ГЭ, – генетическим aberrациям, иммунологическим изменениям и влиянию окружающей среды, показывая сложные многофакторные взаимодействия, которые не до конца изучены. Иммунологические особенности пациентов с АтД, склонных к развитию ГЭ, заключаются в нарушении функции вирус-специфических Т-клеток, дендритных клеток и естественных киллеров. Кроме того, было установлено, что aberrации в генах, связанных с путями интерферона, таких как IFNG и IFNGR1, увеличивают риск развития ГЭ. Было показано, что при ГЭ сверхэкспрессируются ИЛ-4, ИЛ-25 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), тогда как концентрация антимикробных пептидов, таких как человеческие β-дефенсины и LL-37, снижается. Дисбаланс микробиома кожи также вносит свой вклад в развитие тяжелой ГЭ: секретируемые золотистым стафилококком токсины, такие как α-токсин, могут «помогать» развитию вирусной инфекции. Профилактическим подходом к снижению риска развития ГЭ может быть применения дупилумаба: по данным исследования, проведенного на 2706 пациентах, было показано снижение риска развития ГЭ на 70% у пациентов, получавших думилумаб. Требуется проведение дальнейших исследований с целью поиска «таргетных» факторов риска ГЭ у пациентов с АтД.

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/265_2
2. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717–2744. DOI: 10.1111/jdv.16892
3. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Pa-pa KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(1_suppl):10S–16S. DOI: 10.1177/1203475418803628
4. Tramper-Stranders G, Ambrożej D, Arcolaci A, et al. Dangerous liaisons: Bacteria, antimicrobial therapies, and allergic diseases. *Allergy.* 2021;76(11):3276–3291. DOI: 10.1111/all.15046
5. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy.* 2021;76(10):3017–3027. DOI: 10.1111/all.14853

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи¹

МОДУЛЯТОР
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА^{2,3}

УВЛАЖНЕНИЕ
И ЗАЩИТА
ДО 24 ЧАСОВ¹

ДАЖЕ ПРИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ^{1,2}

НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Реклама

¹ Лист вкладыша Адмера СРР N RU 77.01.36.001.R 000000.11.19 ² Paolo U. Giacomoni/Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of modulators of filaggrin production. *Relata Technica*, Issues, 2016;1-4 ³ Breven SJ, et al. One remarkable molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012 March; 130(3 Pt 2): 351–362

ООО «Др. Редди's Лабораторис» Россия 115095, г. Москва, Ленинковский наб. д.20 стр. 1, тел/факс: +7(495)783-29-01 www.drreddys.com

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Dr.Reddy's



ОБЩИЕ УСПЕХИ

ОБЩИЙ УСПЕХ

Дупиксент® – препарат нового поколения, который не только эффективно снимает симптомы аллергии, но и предотвращает развитие заболевания.

Самостоятельно или в сочетании с другими препаратами Дупиксент® позволяет контролировать аллергический процесс.

Терапевтический эффект достигается за счет:

- уменьшения воспаления
- снижения уровня гистамина
- блокировки рецепторов
- улучшения барьерной функции

Г.З. «С.Тема»
Дупиксент®
Дупиксент®

- КОМПЬЮТЕРИСКАЯ АСТМА
- ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ АСТМА
- ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА
- СМЕШАННАЯ АСТМА

ПУТЬ К

ОПТИМАЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ АСТМЫ

В процессе поиска оптимального терапевтического препарата для лечения астма-патологии мы выбрали препарат, который не только снимает симптомы, но и предотвращает развитие заболевания.



Дупиксент® – препарат нового поколения, который не только эффективно снимает симптомы аллергии, но и предотвращает развитие заболевания.

ПУТЬ К ДАЛЬНЕЙШЕМУ УСПЕХУ
В ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ И ГИСТАМИНА
С ДУПИКСЕНТОМ ИЛИ ЕГО АНАЛОГАМИ
Дупиксент® – препарат нового поколения, который не только эффективно снимает симптомы аллергии, но и предотвращает развитие заболевания.

- СИСТЕМНЫЕ СТЕРОИДЫ
- КОРТИКОИДЫ
- БЕТОМЕТАДОН

Г.З. «С.Тема»
Дупиксент®
Дупиксент®

Дупиксент® – препарат нового поколения, который не только эффективно снимает симптомы аллергии, но и предотвращает развитие заболевания.



Реклама

ИНТЕРНЕТ-СЕРВИС

Дупиксент® – препарат нового поколения, который не только эффективно снимает симптомы аллергии, но и предотвращает развитие заболевания.

Дупиксент®
Дупиксент®