



Библиотека
врача-специалиста

Дерматовенерология

В.И. Альбанова, А.Н. Пампура

Атопический дерматит

2-е издание, переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7
1. Определение, терминология	9
2. Эпидемиология	11
3. Патогенез	12
3.1. Значение факторов врожденного иммунитета у детей с атопическим дерматитом	13
3.2. Иммунные механизмы развития атопического дерматита . . .	13
3.3. Аутоиммунные антитела	17
3.4. Микроорганизмы и атопический дерматит	17
4. Нарушение барьерной функции кожи	18
5. Генетика	21
6. Гистопатология кожи	22
7. Факторы риска развития или обострения атопического дерматита	23
8. Клиническая картина	27
8.1. Фазы и формы атопического дерматита	27
8.2. Зуд	30
8.3. Стигмы атопической конституции	30
8.4. Локализованные проявления атопического дерматита	33
8.5. Респираторные симптомы атопии	35
8.6. Желудочно-кишечные признаки атопии	35
8.7. Ассоциированные с атопическим дерматитом заболевания	36
9. Диагностические критерии и определение степени тяжести заболевания	37
10. Дифференциальная диагностика	40
11. Осложнения	43
11.1. Бактериальное инфицирование	43
11.2. Вирусное инфицирование	44
11.3. Паразитарные заболевания	45
11.4. Инфицирование грибами	45
11.5. Нарушение роста и развития	46

12. Лабораторные исследования	46
12.1. Лабораторные признаки	47
12.2. Перечень исследований	47
12.3. Аллергодиагностика	48
13. Формулировка диагноза и оценка степени тяжести атопического дерматита	57
14. Течение заболевания и прогноз	58
15. Медикаментозное лечение	60
15.1. Общие принципы	60
15.2. Местная терапия	62
15.2.1. Топические глюкокортикостероиды	62
15.2.2. Ингибиторы кальциневрина (топические нестероидные иммуномодуляторы)	70
15.2.3. Нестероидные наружные препараты	73
15.2.4. Противозудные средства	74
15.3. Системная терапия	75
15.3.1. Антигистаминные препараты	76
15.3.2. Мембраностабилизаторы	79
15.3.3. Детоксикационные средства	79
15.3.4. Десенсибилизирующие средства	80
15.3.5. Седативные и психотропные средства	81
15.3.6. Препараты, улучшающие функцию пищеварения	81
15.3.7. Системные глюкокортикостероиды	83
15.3.8. Системная иммуносупрессивная терапия	83
15.3.9. Иммунотерапия	84
15.3.10. Витаминотерапия	85
16. Физиотерапия	86
16.1. Фототерапия	87
16.2. Гидротерапия	88
16.3. Другие методы с недоказанной эффективностью	89
17. Лечение тяжелого и осложненного atopического дерматита	90
18. Диетотерапия	94
18.1. Пищевые причинно-значимые аллергены	95
18.2. Показания к назначению элиминационной диеты	97
18.3. Основные типы элиминационных диет	97
18.4. Перекрестные аллергические реакции	99
18.5. Диетотерапия детей первого года жизни	100
18.6. Псевдоаллергические реакции	106
18.7. Продолжительность элиминационной диеты	107
19. Санаторно-курортное лечение	107

20. Лечение atopического дерматита у беременных	110
21. Лечение осложнений	112
21.1. Бактериальные инфекции	112
21.2. Вирусные инфекции	117
21.3. Грибковые инфекции	118
22. Уход за кожей — базовая наружная терапия	119
22.1. Мытье и очищение кожи	119
22.2. Увлажнение и устранение сухости	124
23. Устранение провоцирующих факторов	129
24. Комплаентность, информирование пациента	131
25. Качество жизни пациента и членов его семьи	133
26. Профилактика, реабилитация, диспансеризация	134
27. Вакцинация детей с atopическим дерматитом	137
Тестовые задания	139
Ответы к тестовым заданиям	143
Рекомендованная литература	143

По данным Н.П. Тороповой (2003), выздоровление наблюдается у 40% больных. Другие данные приводит В.А. Ревякина: выздоровление наблюдается у 1/3 пациентов, у остальных — три варианта: 1) трансформация из экссудативной в лихеноидную форму; 2) возникновение бронхиальной астмы при регрессе АтД; 3) возникновение бронхиальной астмы при продолжении АтД, то есть формирование дермореспираторного синдрома (2005). По зарубежным данным, в возрасте 18 мес у 50% пациентов заболевание полностью разрешается, а у большинства пациентов ремиссия наступает к 30 годам.

15. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

15.1. Общие принципы

Целью лечения является уменьшение и предотвращение появления симптомов заболевания, как показателя качества жизни, путем применения безопасных, недорогих и эффективных методов.

В лечении больных руководствуются «Стандартом медицинской помощи больным атопическим дерматитом (при оказании специализированной помощи)», утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 декабря 2006 г. № 854 «Клиническими рекомендациями по ведению больных атопическим дерматитом» (Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва: 5-е изд., Деловой экспресс, 2016, 768 с. и Союз Педиатров России. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / под общей редакцией А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. М.: ПедиатрЪ, 2018).

Лечение АтД зависит от клинических проявлений заболевания у конкретного больного. При небольших высыпаниях основное внимание уделяют выявлению и устранению триггерных факторов, улучшению свойств эпидермального барьера и наружной противовоспалительной терапии. Более значительные проявления требуют, помимо перечисленных мер, системной противовоспалительной терапии. При неуспехе можно прибегнуть к УФО, аллергенспецифической иммунотерапии в случаях подтвержденной сенсibilизации (АСИТ), при обусловленных стрессом обострениях — к консультации психолога и психиатра. Борьба с зудом — задача, решаемая с помощью любого приведенного метода лечения. Инфицирование может вызвать обострение АтД, и поэтому необходима антибактериальная терапия.

Динамическое наблюдение осуществляется педиатром, терапевтом или дерматологом с целью определения остроты и тяжести заболевания во время каждого визита. Лечение каждый раз корректируется в соответствии с динамикой изменений клинической картины.

Основные методы лечения:

- устранение причинно-значимых аллергенов и неспецифических триггерных факторов;
- диетотерапия;
- наружное лечение и уход за кожей;
- системное лечение, включая АСИТ;
- физиотерапия.

В целом задачи терапии сводятся к следующему:

- устранение высыпаний;
- устранение зуда;
- улучшение барьерных свойств кожи и поддержание их хорошего состояния;
- борьба со вторичным инфицированием;
- улучшение самочувствия (сон, аппетит, настроение, самооценка);
- предотвращение новых обострений и усиления тяжести АтД;
- восстановление утраченной трудоспособности.

Необходимо заметить, что часто оказывается полезным трехступенчатый подход к лечению и уходу, применяемый в зависимости от тяжести АтД.

Первая ступень (базовые приемы, которые применяют при любых формах и проявлениях АтД) — тщательный уход за кожей, налаживание питания, устранение триггерных факторов, психологическая поддержка. При слабовыраженном воспалении наружно, кроме смягчающих и увлажняющих средств, применяют слабые топические ГКС.

Вторая ступень (дополнительная терапия при остром воспалении и зуде или недостаточности базовых приемов) — местная противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами средней силы действия или сильными и/или ингибиторами кальциневрина (ИК) + применение антигистаминных средств и антибиотиков при вторичном инфицировании.

Третья ступень (при недостаточной эффективности предыдущих ступеней) — системная противовоспалительная терапия ГКС, иммуносупрессивная терапия (циклоспорином, азатиоприном), иммунотерапия, внутривенное введение иммуноглобулина, УФО, другие средства с низкой доказательностью (фитотерапия, гомеотерапия и др.). Наружно применяют сильные или очень сильные топические глюкокортикостероиды (тГКС) и/или ингибиторы кальциневрина.

Переход от одной ступени к другой происходит в случаях отсутствия успеха от мероприятий, проводимых на данной ступени, а также в зависимости от тяжести процесса.

15.2. Местная терапия

Выбор наружных препаратов зависит:

- от стадии;
- клинических проявлений или формы;
- интенсивности процесса;
- соотношения цены, безопасности и эффективности.

Наружные средства должны быть достаточными по силе, продолжительности применения, важно соблюдать правила нанесения и не превышать указанную в инструкции дозировку.

Поскольку АД — воспалительное заболевание, первостепенное значение имеют местные противовоспалительные средства. Наилучшим уровнем доказательности обладают топические глюкокортикостероиды, менее изучены ингибиторы кальциневрина. Нестероидные средства, как правило, не имеют научной доказательной базы, но за ними — многие годы опыта практического применения.

15.2.1. Топические глюкокортикостероиды

ТГКС в виде гидрокортизоновой мази предложили для применения в клинической практике в 1952 г. М. Сульцбергер (M. Sulzberger) и В. Виттен (V. Witten). Все последующие тГКС создавали путем синтеза дериватов молекулы гидрокортизона — галогенизации (атомов хлора и фтора), эстерификации, гидроксирования и добавления боковых цепей. Настоящую революцию в дерматологии совершили фторированные тГКС, и среди них триамцинолон (Триамцинолона ацетонид^{*}) — первый сильный ГКС. 1960–1970-е гг. — период триумфа тГКС, ими успешно лечили все воспалительные заболевания кожи. Но в эти же годы стали обнаруживать и побочные эффекты препаратов этого ряда. Энтузиазм стал сменяться разочарованием и отказом от их применения, возвращением к старым, испытанным многими годами практического опыта методам лечения. В последние десятилетия много внимания стали уделять созданию глюкокортикостероидных препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами и, соответственно, с меньшими побочными эффектами. В результате были созданы негалогенизированные и содержащие хлор вместо фтора препараты. Такие усовершенствованные препараты при соблюдении правил применения тГКС практически не дают побочных эффектов. Препараты с

высокой степенью безопасности в сочетании с высокой эффективностью в последние годы отвоевывают когда-то потерянную наружными ГКС хорошую репутацию.

Топические или наружные ГКС — главные препараты, устраняющие воспаление кожи. Они разделены на четыре группы в зависимости от силы действия — слабые, умеренные, сильные и очень сильные (табл. 2). Терапевтический эффект максимален при раннем и развивающемся воспалении, поэтому чем раньше их применить при развивающемся воспалении, тем скорее удастся его погасить и тем меньше возможность распространения высыпаний. Соответственно, при кратковременном использовании ГКС удастся избежать побочных эффектов.

Таблица 2. Классификация топических ГКС

Сила действия	Активное вещество	Концентрация, %	Возрастные ограничения	Торговое название, лекарственная форма
Слабые	Гидрокортизона ацетат	1	Отсутствуют	Гидрокортизона ацетат (мазь для наружного применения), гидрокортизон-АКОС (мазь)
	Преднизолон	0,25	С 1 года	Преднизолон (мазь для наружного применения)
Средней силы, умеренные	Триамцинолона ацетонид Триамцинолон	0,1		Фторокорт (мазь) Триаkort (мазь)
	Аклометазона дипропионат	0,05	С 6 мес	Афлодерм (мазь, крем)
	Мометазона фураат	0,1	С 6 мес	Мометазон-акрихин (крем), Гистан-Н (крем), Элоком (крем), момат (крем), Авеkort (мазь)
Сильные	Бетаметазона валерат	0,1	С 6 мес	Целестодерм-В (мазь, крем)
	Бетаметазон дипропионат	0,025	С 6 мес	Белодерм (крем, мазь)
			С 1 года	Акридерм (крем, мазь)
	Мометазона фураат	0,1	С 6 мес	Элоком (крем, мазь, лосьон) Момат (крем, мазь)
			С 2 лет	Гистан Н (крем)
	Флуокортолона пивалат	0,025		
Флуоцинолона ацетонид	0,025	С 2 лет	Флуцинар (мазь) Синафлан (мазь)	

Сила действия	Активное вещество	Концентрация, %	Возрастные ограничения	Торговое название, лекарственная форма
	Метилпреднизолона ацепонат	0,1	С 4 мес	Адвантан (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь) Комфодерм (мазь)
	Флутиказона пропионат	0,05	С 6 мес	Кутивейт (крем)
		0,005	С 1 года	Кутивейт (мазь)
	Гидрокортизона бутират	0,05	С 6 мес	Локоид (мазь, крем, кремо)
Гидрокортизона 17-п-бутират	Латикорт (мазь)			
Очень сильные	Клобетазола пропионат	0,05	С 1 года	Дермовейт (крем, мазь) Пауэркорт (крем) Кловейт (крем, мазь)

Существует также классификация тГКС, разделяющая их на 7 классов с учетом разных лекарственных форм и концентраций (табл. 3).

Таблица 3. Классификация топических ГКС

Классы	Активное вещество	Концентрация, %	Лекарственная форма	Торговое название
1 (очень сильные)	Клобетазола пропионат	0,05	Мазь, крем	Дермовейт, Пауэркорт, Кловейт
	Бетаметазона дипропионат	0,05	Мазь, крем, спрей	Белодерм, Белодерм-экспресс, Акридерм
2 (сильные)	Мометазона фураат Триамцинолона ацетонид	0,1	Мазь	Гента, Мометазон-акрихин, Авекорт, Элоком, Момат
		0,5	Мазь	Фторокорт, Триакорт
3 (сильные)	Бетаметазона валерат	0,1	Мазь	Целестодерм-В
	Флутиказона пропионат Триамцинолона ацетонид	0,005	Мазь	Кутивейт
		0,1, 0,5	Мазь крем	Триакорт, Фторокорт
4 (средней силы)	Флуоцинолона ацетонид	0,025	Мазь	Синафлан
	Мометазона фураат Триамцинолона ацетонид	0,1	Крем	Мометазон-акрихин, Гистан-Н, Момат, Элоком
		0,1	Крем	—
	Метилпреднизолона ацепонат	0,1	Крем, мазь, жирная мазь, эмульсия	Адвантан, Комфодерм

Окончание табл. 3

Классы	Активное вещество	Концентрация, %	Лекарственная форма	Торговое название
5 (средней силы)	Бетаметазона валерат	0,01	Крем	—
	Гидрокортизона бутират	0,1	Крем, мазь	Локоид, Латикорт
	Флуоцинолона ацетонид	0,025	Линимент	Синаflan
	Флутиказона пропионат	0,005	Крем, мазь	—
6 (средней силы)	Алклометазона дипропионат	0,05	Мазь, крем	Афлодерм
7 (слабые)	Гидрокортизон	0,5, 1	Мазь	Гидрокортизоновая, гидрокортизон-АКОС
	Преднизолон	0,5	Мазь	Преднизолон
	Флуметазон	0,02	Крем, мазь	—
	Метилпреднизолон	1		—

В детской практике рекомендуют использовать наиболее безопасные препараты, не содержащие фтор:

- Адвантан* (метилпреднизолон ацепонат) (эмульсия, крем, жирный крем и мазь), Комфодерм* (крем) — с 4 мес;
- Локоид* (гидрокортизона бутират) (крем, мазь, липокрем и мазь), латикорт (гидрокортизона 17-п-бутират) (крем, мазь и раствор) — с 6 мес;
- Элоком* (лосьон, крем и мазь), Момат* (крем и мазь), Унидерм* (крем), мометазон (мометазона фуруат) — с 6 мес.

При выборе лекарственной формы тГКС нужно учитывать клинические проявления заболевания: растворы, лосьоны и гели применяют при остром экссудативном воспалении, мази — на сухие инфильтрированные участки и области с толстой кожей (ладони и подошвы). Удобство и комфорт также немаловажны: утром лучше назначать легко впитывающиеся, высыхающие на коже и не оставляющие на одежде жирных пятен эмульсии, кремы, растворы и гели. Вечером перед сном предпочтительны жирные кремы и мази.

Механизм действия ГКС

Глюкокортикостероиды обладают тремя основными эффектами — сосудосуживающим, противовоспалительным и антипролиферативным. По первому эффекту, как самому заметному, ранжируют силу действия препаратов, хотя природа его изучена мало. Молекулярная основа противовоспалительного действия — взаимодействие ГКС со

специфическими рецепторами (внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами) в клетках-мишенях — гранулоцитах, лимфоцитах, тучных клетках, участвующих в воспалительных реакциях. Известно, что ГКС снижают количество Т-лимфоцитов в периферической крови, фагоцитарную активность макрофагов, ингибируют освобождение таких медиаторов, как ИЛ-1 и ИЛ-2 из макрофагов и Т-лимфоцитов. Внутри клеток через рецепторы ГКС влияют на синтез белков липокортина и вазокортина. Липокортин тормозит синтез провоспалительных цитокинов (противовоспалительный эффект), а вазокортин — высвобождение гистамина (противоаллергический эффект). Антипролиферативный эффект осуществляется путем ингибирования митозов в базальном слое эпидермиса и фибробластах (прекращение синтеза коллагена I и III типа фибробластами). Этим обуславливается наиболее серьезный кожный побочный эффект глюкокортикостероидов — атрофия кожи.

Риск развития атрофии кожи увеличивается при использовании сильных и сверхсильных тГКС, особенно на участки с тонкой кожей, комбинированных наружных препаратов с сильными ГКС, окклюзионных повязок и при длительном применении тГКС.

Побочные эффекты.

Основные побочные эффекты тГКС носят локальный характер, их можно разделить на группы по объекту воздействия.

Воздействие на пролиферацию кератиноцитов и фибробластов:

- атрофия кожи;
- стрии растяжения;
- спонтанное образование рубцов, так называемые «звездчатые псевдорубцы»;
- пурпура и экхимозы;
- телеангиэктазии;
- замедление заживления ран и репаративных процессов в коже;
- ягодичная гранулема детей (при использовании у младенцев в зоне подгузников);
- сухость и шелушение.

Воздействие на придатки кожи:

- угревая сыпь;
- усиление роста волос;
- розацеаподобный (стероидная розацеа) и периоральный дерматит.

Воздействие на иммунную систему, обострение или возникновение инфекционных (бактериальных, вирусных, грибковых) заболеваний кожи:

- пиодермия;
- фолликулит;
- простой герпес;
- микозы (кандидоз).

Другие побочные эффекты:

- нарушение пигментации;
- аллергические реакции;
- привыкание (тахифилаксия);
- синдром отмены.

При нанесении длительное время вблизи глаз у детей тГКС могут вызывать катаракту и глаукому.

Пациенты, у которых развилась аллергическая реакция на определенный глюкокортикостероидный препарат, могут давать сходные реакции и на другие препараты этой группы, а также других групп со сходным строением активного вещества (сердечные гликозиды, андрогены, витамин D). Вместе с тем аллергическая реакция может возникнуть в ответ на воздействие других активных веществ в комбинированных препаратах (таких как антибиотики, антимикотики), а также вспомогательных веществ.

Системные побочные эффекты, связанные с резорбцией и поступлением в кровоток тГКС, редки. Риск возникновения системных эффектов выше у очень маленьких детей и при существенно нарушенной барьерной функции кожи. Абсорбция также зависит от площади, на которую нанесен препарат, концентрации и силы ГКС. Абсорбция выше на лице, в области промежности, при нанесении под окклюзионную повязку. Системные эффекты включают синдром Кушинга (гиперкортицизм), подавление функции надпочечников.

Для того чтобы избежать побочных эффектов, важны кратковременное использование препаратов (не более 14 дней у детей), правильный подбор ГКС по силе действия, соблюдение суточной дозы (правило «кончика пальца»). Назначение ГКС любой силы действия под повязки, в том числе под влажно-высыхающие, окклюзионные и влажные, возможно только на очень короткий период. У детей окклюзионные повязки практически не используют.

Правило «кончика пальца» позволяет контролировать дозу препарата. На кончике указательного пальца взрослого человека, считая от последней межфаланговой складки до самого кончика, умещается полоска выдавленного из стандартного тюбика (диаметр отверстия — 0,5 см) лекарственного средства массой примерно 0,5 г. Это так называемая «единица кончика пальца» (FTU, FingerTip Unit). Обычно этого коли-

чества достаточно, чтобы покрыть тонким слоем 300 см². Примерное количество единиц, чтобы покрыть тонким слоем кожу взрослого: лицо и шея — 2,5, туловище — 7 и 7 (передняя и задняя поверхности), целиком рука — 3, нога — 6, кисть — 1, стопа, гениталии — 2.

Безопасен следующий месячный расход сильного тГКС:

- для маленького ребенка — 15 г;
- для школьника — 30 г;
- для взрослого — 60–90 г.

Риск развития побочных эффектов невысок, если наружные ГКС применяют правильно.

Основные правила применения наружных ГКС

- Сила препарата должна соответствовать выраженности воспаления.
- Кратковременное использование сильного препарата эффективнее, чем длительное — слабого.
- На лицо и шею назначают слабые по силе ГКС, при остром воспалении возможно назначение умеренных и сильных сроком на 3–5 дней.
- В местах, где кожа нежная и тонкая (в области лица, складок и промежности) не следует применять сильные препараты, а умеренные и слабые не применяют под окклюзионную повязку.
- тГКС предпочтительнее применять рано утром (до 8 ч) в соответствии с суточными ритмами деления клеток.
- Лекарственная форма препарата должна соответствовать остроте и характеру процесса, а также области высыпаний.
- Следует учитывать усиление абсорбции при совместном применении ГКС с салициловой кислотой и мочевиной.
- Необходимо часто оценивать состояние пациента и отменять тГКС, как только в них отпала необходимость. В оценке имеет значение не только разрешение высыпаний, но и отсутствие зуда.
- Очень сильные ГКС применяют только у взрослых и только под наблюдением дерматолога.
- Площадь, на которую наносят препарат, должна быть минимальной.
- ГКС наносят не более 1–2 раз в день независимо от силы воспаления.
- У детей с частыми вспышками воспаления (2–4 в месяц) можно применять ГКС только 2 последовательных дня в неделю на протяжении 3 мес для предотвращения обострения.
- Предпочтительна комбинация ГКС с нестероидными препаратами.
- Среди препаратов одинаковой силы выбирают самый недорогой.