

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ:

способы оценки тяжести и алгоритмы терапии



Оглавление

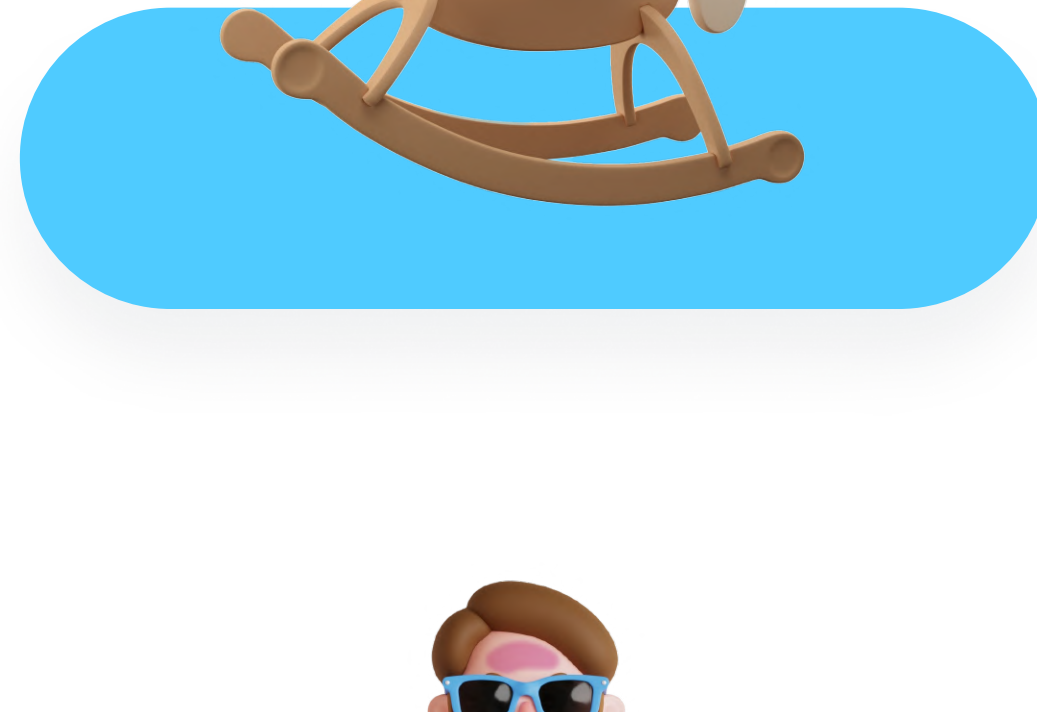
- Введение
- Особенности локализации и дифференциальной диагностики
- Патогенетические факторы
- Этапы патогенеза и основные механизмы АТД
- Роль генетической предрасположенности и других факторов
- Возрастные особенности в развитии и течении АТД
- Зуд как основной симптом АТД, патогенез зуда
- Оценочные шкалы в диагностике АТД
- Индекс тяжести и распространенности экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI)
- Современный взгляд на терапию atopического дерматита
- Алгоритм терапии в зависимости от степени тяжести АТД
- Роль антигистаминных препаратов в терапии АТД
- Производное хифенадина Фенкарол®

Отсутствие специфических биомаркеров atopического дерматита выводит на первый план клиническую оценку проявлений болезни¹. Рассмотрим некоторые аспекты этой актуальной проблемы, основные методы оценки клинических проявлений и алгоритмы лечения.

Проблема atopического дерматита (АТД) как многослойный пирог складывается из большого количества причинных факторов. Осложняется она тем, что в разном возрасте это мультифакториальное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи² превалирует в разной локализации: если для младенцев характерна одна, то для детей и подростков — другая, а в возрасте старше 16 лет — третья. Соответственно, и дифференциальную диагностику для разных возрастных групп проводят с разными группами заболеваний³.

Особенности локализации и дифференциальной диагностики АТД в разных возрастных группах³

ДЕТИ ДО 2 ЛЕТ



- Себоррейный дерматит
- Вульгарный икhtiоз
- Чесотка
- Псориаз
- Фенилкетонурия
- Эктодермальная дисплазия
- Глютенная болезнь
- Дефицит IgA
- Синдром Ди Джорджи (делеция 22q11.2)
- Синдром иммунодефицита в результате мутации DOCK8
- Агаммаглобулинемия
- Синдром Нетертона
- Синдром Вискотта–Олдрича

ДЕТИ И ПОДРОСТКИ (ВОЗРАСТ 2-16 ЛЕТ)



- Дерматофития ладоней и стоп
- Импетиго
- Псориаз
- Розовый лишай
- Состояния, перечисленные для младенцев и детей ясельного возраста, которые не были диагностированы в раннем возрасте

ВЗРОСЛЫЕ (ВОЗРАСТ 16 ЛЕТ И СТАРШЕ)



- Аллергическая контактная экзема
- Псориаз
- Розовый лишай
- Кожная Т-клеточная лимфома
- Красный волосяной лишай
- Астеатотическая экзема
- Синдром Нетертона

Патогенетические факторы: генетика и нарушения микробиома кожи в этиологии atopического дерматита

Патофизиология АТД жидется на трех взаимосвязанных компонентах: дисбиоз микробиома кожи, нарушения эпидермального барьера и регуляции иммунных реакций, опосредованных преимущественно Т-хелперами 2-го типа (Th2).

Эти пусковые механизмы могут переплетаться и взаимно усиливать друг друга, что усугубляет патологический процесс. Например, снижение барьерной функции кожи, связанное с нарушением синтеза филагрина, способствует воспалению и инфильтрации Т-лимфоцитами; колонизация золотистым стафилококком повреждает кожный барьер и вызывает воспалительный ответ; локальный иммунный ответ с участием Th2 усиливает барьерную дисфункцию, вызывает зуд, в результате которого прогрессирует дисбактериоз и колонизация кожи стафилококками. Возникает своеобразный порочный круг³.

Этапы патогенеза и основные механизмы atopического дерматита³

1 Клинически здоровая кожа

Дисфункция эпидермального барьера, снижение разнообразия микробиома кожи.

2 Поврежденная кожа

Клетки Лангерганса, воспалительные эпидермальные дендритные клетки, несущие специфический IgE, связанный с высокоаффинным рецептором, и дермальные дендритные клетки поглощают аллергены и антигены. Цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-31 непосредственно активируют сенсорные рецепторы, запуская зуд.

3 Усиление и хронизация процесса

Прогрессивное увеличение цитокинов из кератиноцитов и Th-клеток. Антигены и медиаторы, такие как гистамин и другие вещества усиливают зуд, первичные сенсорные рецепторы передают сигнал через афферентные волокна чувствительных нервов к спинному мозгу.

Роль генетической предрасположенности и других факторов в развитии atopического дерматита

МУТАЦИИ ГЕНА ФИЛАГРИНА

определяет предрасположенность к развитию АТД

Генетическая предрасположенность к развитию АТД обусловлена наличием мутации гена филагрина, нередко у пациентов отягощен семейной аллергоанамнез⁴. Вероятность развития АТД у детей, родившихся от брака, где оба родителя болеют АТД более 80%; в случае если от АТД страдает только один из родителей, эта вероятность составляет 50%².

Аллергическая сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка (St. aureus), плесневому грибку, клещам домашней пыли, пищевым аллергенам также предрасполагает к развитию заболевания².

Возрастные особенности в развитии и течении atopического дерматита

У 65% ПАЦИЕНТОВ

отмечается спонтанная ремиссия к 7 годам

Раннее начало АТД (в возрасте 2–6 мес) отмечается у 45% заболевших, в возрасте до 12 месяцев — у 60%². В развитии АТД в течение первых 12 месяцев большую роль играет сенсibilизация к пищевым аллергенам (молоко, яйца, пшеница), в период от года до трех лет к пищевым аллергенам добавляется сенсibilизация к клещам домашней пыли и животным, в возрасте старше трех лет на передний план выходит аллергия на фрукты. Для пациентов любого возраста этиологическим фактором развития АТД может быть аэроаллергия⁵. При этом у пациентов с АТД с началом до 24 месяцев, даже без сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, риск развития бронхиальной астмы к школьному возрасту был выше, чем у пациентов с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, диагностированной до 2 лет⁶. Спонтанная ремиссия к 7 годам отмечается у 65% пациентов, к 16 годам — у 74% пациентов².

Исследования эффективности препарата Фенкарол® при зудящих дерматозах

Захарова Ирина Николаевна



[Смотреть видео](#)

Зуд как основной симптом atopического дерматита, патогенез зуда

Патогенез зуда при АТД включает несколько механизмов. Гистамин-зависимый зуд возникает на фоне контакта с аллергенами с выделением в результате дегрануляции тучных клеток и базофилов одного из наиболее мощных, среди изученных медиаторов воспаления — гистамина. Гистамин связывается с рецепторами (HR1–HR4), что имеет важное значение в патогенезе зуда⁷. Кроме того, гистамин опосредованно поддерживает хроническое иммунное воспаление с участием ацетилхолина, серотонина, IL 31 и TSLP (тимического стромального лимфоцитина)⁸.

Еще одним важным индуктором зуда и боли — серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-HT). Он связывается с серотониновыми рецепторами HTR7 и активирует ионные каналы TRPA1 клеточных мембран — так запускается еще один из патогенетических механизмов зуда. Такого рода механизм возникновения зуда характерен для АТД, астмы, уремии, холестаза и псориаза⁹.

Показано, что к медиаторам зуда относятся также экзогенные и эндогенные протеазы (трипсин, триптаза) взаимодействующие с рецепторами PAR1–PAR4. Среди них наиболее изучена роль активации рецепторов PAR2 в возникновении выраженного зуда и расчесывания при АТД. При этом эндогенная триптаза высвобождается из тучных клеток в связи с аллергическим воспалением, а источником экзогенных протеаз являются протеазы некоторых аллергенов, например, клещей домашней пыли. PAR2 также активируют каллекреиновые пептидазы (в частности KLK5 и KLK14), обнаруженные в коже пациентов с АТД. Источником их являются поврежденные клетки, эпителиоциты и лимфоциты¹⁰.



К ТРИГГЕРНЫМ ФАКТОРАМ АТД ОТНОСЯТСЯ РАЗЛИЧНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ, КЛИМАТ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

В экспериментах показано, что внутрикожное введение медиаторов воспаления, например, лейкотриенов, в частности LTB4, провоцирует зуд и расчесывание у лабораторных животных. А внутрикожное введение субстанции P (SP), которая обычно высвобождается при дегрануляции тучных клеток при atopическом воспалении, здоровым испытуемым и пациентам с АТД вызывает ощущение кожного зуда¹⁰.

Не-гистаминергический зуд возникает на фоне механического раздражения рецепторов и сухости кожи, трансэпидермальной потери воды.

К триггерным факторам АТД относятся пищевые и ингаляционные аллергены, бактериальная колонизация кожи, раздражающие вещества (ирританты), климат, системная инфекция, психологические факторы, гормональные перестройки организма.

Оценочные шкалы в диагностике atopического дерматита

Тяжесть течения АТД во многом определяется на основании субъективной оценки выраженности зуда, а ее уменьшение позволяет судить об эффективности проводимой терапии. Использование оценочных шкал при обследовании и ведении пациента дает возможность систематизировать измерения и ведения пациента работу¹. Выделяют опросники для самостоятельной оценки пациентом своих жалоб и специализированные шкалы, которые используют результаты опроса и осмотра пациента специалистом. И в том, и в другом случае шкалы позволяют специалисту объективизировать оценку тяжести течения заболевания с помощью балльной системы.

Шкала зуда 5-D

Шкала зуда 5-D представляет собой опросник для пациента, по которому предлагается по 5-балльной шкале оценить степень выраженности следующих симптомов на протяжении пяти недель, предшествовавших опросу: длительность зуда в течение суток, уровень интенсивности зуда, динамика развития симптома, влияние симптома на различные сферы жизни (сон, отдых/социальная жизнь, домашние дела/задания, работа/учеба); локализация (области кожи, на которых отмечалось наличие симптома)¹¹.

Балльная градация тяжести АТД по G. Rajjka и T. Langeland

Балльная градация тяжести АТД по G. Rajjka и T. Langeland — опросник, позволяющий по распространности, течения и степени выраженности кожного зуда определить степень тяжести АТД как легкую, среднюю или тяжелую¹².

Шкала оценки общей степени тяжести АТД

Шкала оценки общей степени тяжести АТД (Investigator's global assessment (IGA)). Шкала необходима для оценки специалистом степени тяжести течения АТД на момент осмотра. Поражение кожи оценивается визуально и пальпаторно. IGA представляет собой оценку по 4-балльной шкале от 0 до 4 баллов и отражает выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения. Оценка 0 баллов соответствует чистой коже, 4 балла — АТД тяжелой степени.

Шкала оценки общей степени тяжести atopического дерматита (IGA)

Баллы	Категория	Описание*
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, экскориации; 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, 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; 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.

*Из оценки/подсчета баллов 1СА исключаются волосистая часть головы, ладони и подошвы.



ДЛЯ ВАШЕГО УДОБСТВА МЫ ПОДГОТОВИЛИ ШКАЛУ ОЦЕНКИ ОБЩЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТД В PDF ФОРМАТЕ

[Скачать шкалу оценки](#)

Индекс тяжести и распространенности экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI).

Это сложный индекс, разработанный в 2001 г. J.Napitip и соавт. По шкале от 0 до 3 баллов оценивается выраженность признаков АТД, таких как:

- эритема
- инфильтрация/папулы/отек
- экскориации
- лихенификация

по 4 областям тела:

- голова и шея
- туловище
- верхние конечности
- нижние конечности

Общее количество баллов рассчитывается путем умножения суммы баллов, полученных для каждого из 4 признаков АТД, на количество баллов, полученных при определении области поражения, а затем умноженной на постоянную, для каждой из областей тела, величину. В зависимости от тяжести заболевания, количество набранных баллов варьируется от 0 до 72¹².

Шкала SCORAD

Наиболее широкое использование среди дерматологов в России получила шкала SCORAD. Для расчета оцениваются три параметра.

Параметр А отражает площадь пораженных АТД кожных покровов и оценивается специалистом.

С помощью параметра В можно определить интенсивность проявлений заболевания. Для этого, каждый из 6 признаков (эритема, корки/мокнутые, отек/папулы, экскориации, лихенификация, сухость кожи) оценивают от 0 до 3 баллов, в зависимости от степени выраженности.

Параметр С, представляет собой степень выраженности зуда и нарушений сна согласно субъективной оценке пациента в соответствии с 10-балльной визуальной аналоговой шкалой (ВАШ), где 0 — отсутствие симптома, а 10 — очень сильное проявление симптома.

Общая оценка рассчитывается по формуле $A/5 + 7B + C$ и варьирует от 0 до 103 баллов. При этом течение заболевания расценивается как легкое при значении индекса от 0 до 20, считается средним при количестве баллов от 20 до 40 и тяжелым при наличии 40 баллов и более¹².

Современный взгляд на терапию atopического дерматита

Ввиду сложного многокомпонентного характера atopического воспаления АТД должна быть комплексной и направленной сразу на несколько патогенетических мишеней¹.

Общая терапия зудящих дерматозов включает в себя следующие группы препаратов:

- топические и системные кортикостероидные препараты
- антигистаминные препараты (АГП)
- антиконвульсанты (GABA-ергические средства при нейропатическом зуде)
- антидепрессанты
- антагонисты каппа-опиоидных рецепторов
- иммуносупрессанты
- таргетная терапия (цели цитокины и нейтрофины)
- ингибиторы янус-киназа

Алгоритм терапии в зависимости от степени тяжести atopического дерматита

Базисная терапия включает в себя образовательные программы, применение эмолиентов, масел для ванн, устранение триггеров. Базисные мероприятия должны проводиться вне зависимости от стадии и тяжести кожного процесса¹.

1 АтД легкой степени (первая линия терапии)

Базисная терапия + реактивная терапия с топическими ГКС. Топические ГКС оказывают противовоспалительное, противоаллергическое, сосудосуживающее, антипролиферативное и противоаллергическое действия¹³.

2 АтД средней степени

АтД средней степени — базисная терапия + реактивная терапия + проактивная терапия с топическими ГКС или ингибиторами кальциневрина.

3 АтД тяжелой степени

АтД тяжелой степени — дупилумаб (у детей >6 лет); циклоспорин А, метотрексат, азотиоприн, микофенолат мофетин + базисная терапия; короткий курс кортикостероидов per os; фототерапия¹⁴.

Присоединение суперинфекции требует добавления антибиотика или антисептика.

Роль антигистаминных препаратов в терапии atopического дерматита

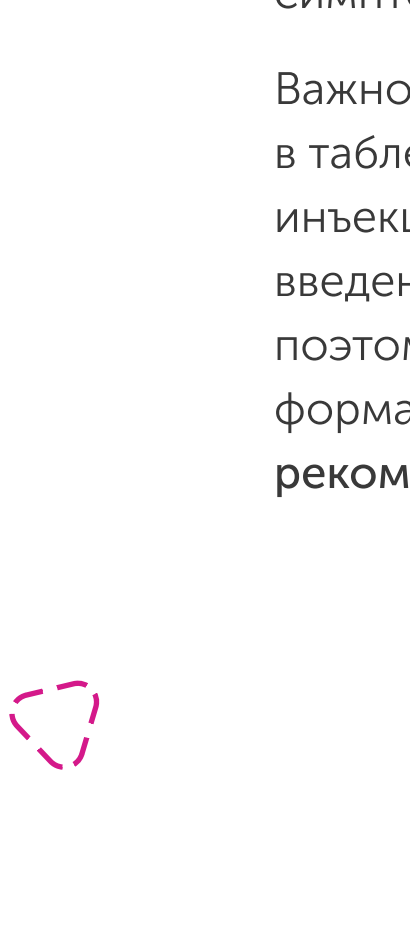
АГП показаны в тех случаях, когда применения топических препаратов недостаточно, но есть сомнения в отношении перехода на системные иммуносупрессивные препараты. В этом случае к базисной и местной терапии топическими противовоспалительными препаратами можно добавить АГП для устранения зуда и повышения эффекта от терапии¹.

Кроме того, у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД с наличием сопутствующих аллергических заболеваний в состав комплексной терапии показано включать АГП с воздействием на несколько звеньев патогенеза зуда, для достижения оптимального клинического результата². Этим условиям удовлетворяют, например, производные хифенадина, синтезированные в 1970-х годах.

Производное хифенадина Фенкарол® в лечении atopического дерматита

Препараты этой группы находятся в стыке между АГП 1 и 2 поколений, поскольку сочетают в себе высокую эффективность, воздействие на различные патогенетические звенья зуда, но имеют высокий профиль безопасности и не оказывают седативного действия на нервную систему. Это особенно важно при выборе препарата для лечения АтД у детей.

Еще одно преимущество производных хифенадина — отсутствие кардиотоксического, адреналинотического и М-холинолитического эффектов. Одним из представителей этой группы является препарат Фенкарол®, его выпускают в таблетках и в инъекционной форме. Механизм действия препарата связан с блокадой H1-рецепторы гистамина и 5-HT рецепторы серотонина, в результате препарат оказывает выраженный противоаллергический эффект. Кроме того, уникальной особенностью хифенадина является активация фермента диаминооксидазы (гистаминазы), благодаря чему в тканях снижается содержание эндогенного гистамина, что способствует усилению противоаллергического действия¹⁵.



ХИФЕНАДИН БЛОКИРУЕТ ПОРОЧНЫЙ КРУГ «ЗУД-РАСЧЕС-ВОСПАЛЕНИЕ-ЗУД»

В исследованиях хифенадин (Фенкарол®) быстрее купировал кожный зуд у детей дошкольного возраста с АтД по сравнению с лоратадином и цетиризином¹⁶. Блокируя порочный круг «зуд—расчес—воспаление—зуд», хифенадин эффективно воздействует на патогенетические механизмы atopического воспаления, устраняя основной мучительный симптом заболевания — кожный зуд.

Важно заметить, что Фенкарол® представлен не только в таблетированной форме, но и как раствор для внутримышечных инъекций. Фенкарол® в виде раствора быстро всасывается при в/м введении и достигает максимальной концентрации уже через 30 минут, поэтому рекомендован для быстрой помощи пациентам при тяжелых формах течения АтД. Препарат включен в Федеральные клинические рекомендации по лечению АтД у детей и взрослых².

Литература

1. Значение зуда, патогенетические механизмы его формирования и оценка клинических проявлений при atopическом дерматите. Тамразова О.Б.
2. Atopический дерматит. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. 84 с.
3. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atop dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
4. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atop dermatitis. Nat. Genet. 2006; 38: 441–446.
5. Klein P.A., Clark R.A.F. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atop dermatitis // Arch. Dermatol. 1999. Т. 135. N12. С. 1522–1525.
6. Illi S., von Mutius E., Lau S. et al. The pattern of atop sensitization is associated with the development of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 709–714.
7. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress/ Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol. 128. P 1139–1150.
8. Werfel T, Akdis CA et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atop dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug; 138(2):336–49
9. HTR7 Mediates Serotonergic and Chronic Itch. //Morita T, McClain SP, Batia LM, Pelligrino M, Wilson SR, Kienzler MA, Lyman K, Olsen AS, Wong JF, Stucky CL, Brem RB, Bautista DM.// Neuron. 2015. Vol 87, No 1. P 124–138.
10. Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Зуд при atopическом дерматите у детей: известные механизмы и возможности его долгосрочного контроля. РМЖ. 2015;3:142.
11. Elman S, Hyman L.S., Gabriel V., Mayo M.J. The 5-D Itch scale: a new measure of pruritus. Br J Dermatol. 2010; 162 (3): 587–593. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x
12. Адашкевич, В.П. Количественная оценка степени тяжести дерматозов / В.П. Адашкевич // Consilium medicum. Дерматология. – 2014. - №2. – С. 24–31.
13. Topical corticosteroids in dermatology // A.B.Mehta [et al.]/Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2016. Vol. 82, No. 4. P. 371–378.
14. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atop Dermatitis. Int. J. Mol. Sci. 2021. 22, 10381. <https://doi.org/10.3390/ijms221910381>
15. ИМП Фенкарол® 50 мг от 05.08.2021
16. ИМП Фенкарол® 10мг, р-р для в/м введения от 05.08.2021
17. Ильченко С.И., Науменко Н.В., Пинаева Н.Л. Сравнительная оценка эффективности применения препарата Фенкарол® при atopическом дерматите у детей дошкольного возраста // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2014. Т. 9–10. С.1–3.