

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ: ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТИВОЗУДНОЙ ТЕРАПИИ

Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин, Л.М. Тжертж, С.Ю. Матвеева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель: изучить эффективность и переносимость крема «Содермикс» в комплексном лечении детей с атопическим дерматитом (АД).

Пациенты и методы. Обследованы 67 детей в возрасте 2-8 лет с АД легкого и среднетяжелого течения. С целью оптимизации противозудной терапии детям основной группы в комплекс лечебных мероприятий включен крем «Содермикс». Для изучения клинической эффективности лечения использована динамика бальной оценки симптомов по шкале SCORAD, индексу общей оценки исследователя (IGA), проведен расчет интегрального показателя патологии.

Результаты. Установлено, что включение в комплекс лечения детей с АД крема «Содермикс» способствует повышению эффективности проводимого патогенетического лечения, направленного на контроль зуда и улучшение репарации кожи.

Выводы. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость крема «Содермикс» позволяет широко рекомендовать его для включения в комплексную терапию детей с АД.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, зуд, супероксиддисмутаза.

Введение

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи. По данным разных авторов, распространенность АД колеблется в пределах 1–30% у детей и 2–10% у взрослых [6, 9, 10]. Согласно официальным статистическим данным МЗ Украины за 2012 г., 41 086 детей страдает АД, а показатель распространенности этой патологии составляет 8,43 на 1000 детей.

Атопический дерматит является серьезной медико-социальной проблемой [1–3]. Начинаясь с первых месяцев жизни, у 20% больных АД сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет, влияя на качество жизни как самого ребенка, так и его родителей. Непрерывно рецидивирующее течение АД неблагоприятно влияет на физическое и психическое развитие детей, приводя к инвалидизации. Кроме того, лечение АД часто недостаточно эффективно, а в некоторых случаях отмечается даже резистентность к традиционной терапии [1–3, 6, 9, 10, 13].

Атопический дерматит рассматривается как дебют «аллергического марша» у детей и главным фактором риска формирования респираторной аллергии. У детей с началом клинических проявлений АД в первые 2 года жизни в 50,0% случаев формируется бронхиальная астма. В последнее время доказана патофизиологическая связь между тяжелым течением АД у детей, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, составляя так называемую аллергическую (атопическую) триаду [6].

Согласно современным представлениям, АД — это хроническое воспаление кожи, которое развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеет рецидивирующее течение, возрастные особенности клинических проявлений с типичными морфологическими изменениями кожи и зудом, характеризуется повышенным уровнем сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим и неспецифическим раздражителям.

Атопический дерматит — мультифакториальное заболевание, развитие которого определяется действием генетических и внешнесредовых факторов. Все генетические факторы, ассоциированные с АД, условно делятся на те, которые повреждают кожный эпидермальный барьер. Главным из этих факторов является модификация белка — филлагрина (мутации R501X и 2282del4), что приводит к раннему дебюту заболевания с тяжелым персистирующим течением, нарушению иммунологического барьера (дефицит факторов врожденного, адаптивного иммунитета (TSLP, IL-4/IL-13, TLR-2, IgE/Fc/RI) или к IgE аутореактивности, особенно у детей с сенсибилизацией к

дрожжевым грибам *M. sympodialis*) [6, 8–10]. В настоящее время обсуждается возможность участия в развитии АД около 20 генов. Для многих генов определена их локализация (4, 5, 6, 7, 11, 14-я хромосомы) и связь с тем или иным признаком атопии. Каждый из генетических факторов повышает вероятность АД, а их комбинация приводит к высокому риску реализации заболевания при участии факторов внешней среды.

В качестве триггерных факторов выступают аллергии (пищевые, аэроаллергены), инфекционные агенты (доказана роль герпесвирусной инфекции, *St. aureus* как суперантигена), психоэмоциональные факторы, поллютанты, химические раздражающие вещества.

В последние годы наблюдается существенный прогресс в понимании фундаментальных иммунных механизмов в развитии АД. Наиболее распространенной концепцией иммуногенеза является дисрегуляция иммунного

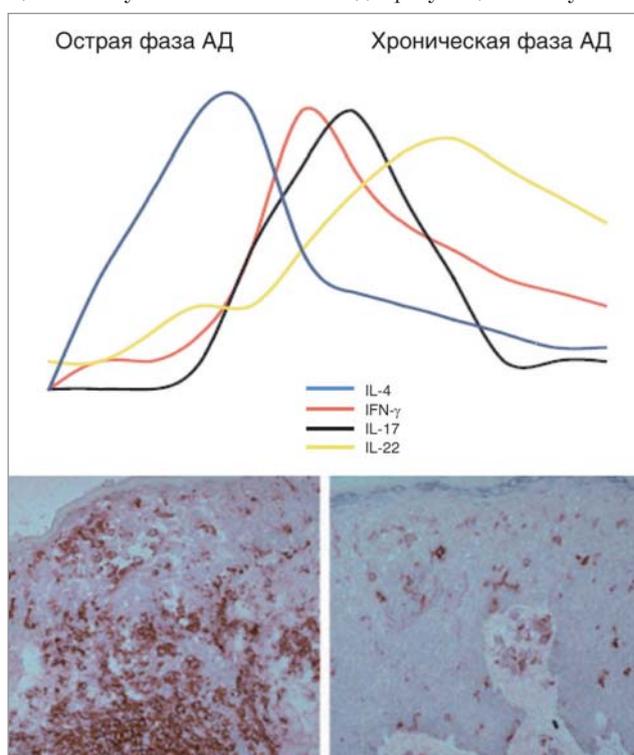


Рис. 1. Изменения цитокинового профиля и иммуногистологическая картина в острую (Th2) и хроническую (Th1/17/22) фазу воспалительного процесса у больных с атопическим дерматитом [7].

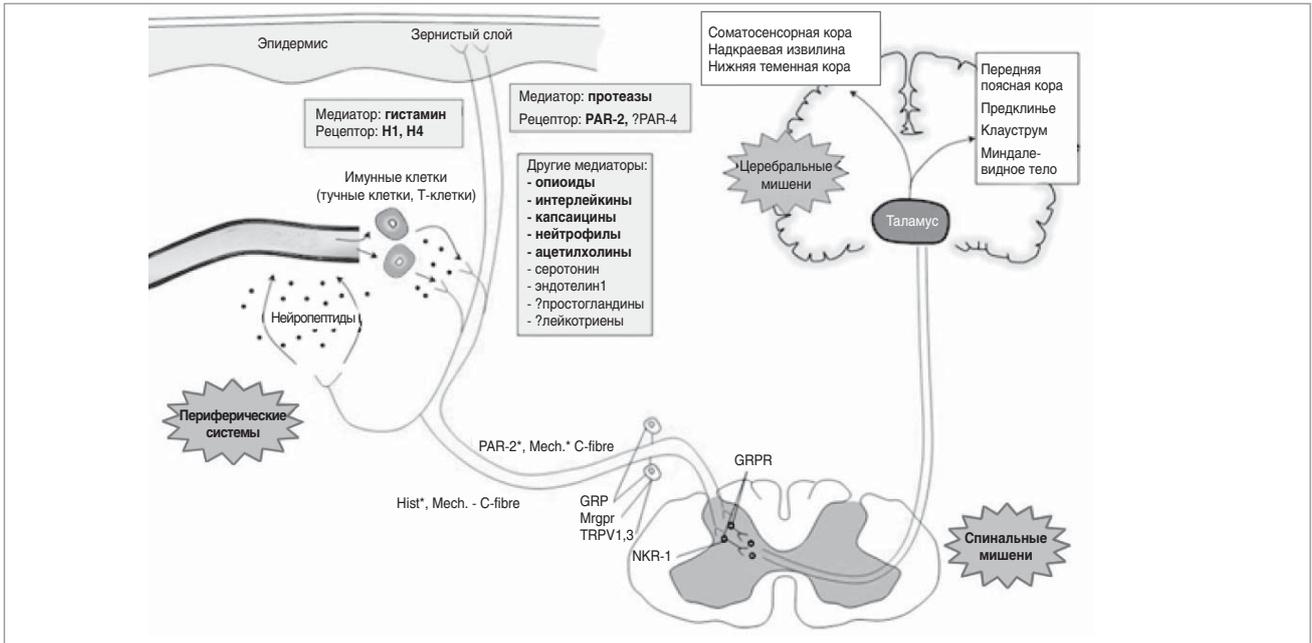


Рис. 2. Патогенетические механизмы зуда и потенциальные мишени для противозудной терапии (GRP — гастрин — высвобождающийся пептид, GRPR — гастрин — высвобождающийся пептидный рецептор, NK1 — нейрокининовый рецептор 1, Mrgpr — Мас-связанный G-протеин-спаренный рецептор), TRPV1, 3 — транзитный рецептор потенциала ваниллоидных ионных каналов) [11]

ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2), что приводит к изменению цитокинового профиля и высокой продукции специфических IgE [7, 8]. Иммуногистологические исследования пораженной кожи при АД подтверждают данную концепцию. Так, установлено, что в острую фазу заболевания большинство из проникших клеток представлены Th2 (рис. 1).

Не менее важную роль играют антигенпрезентирующие клетки (Лангерганса, воспалительные дендритные эпидермальные клетки (IDEC) и макрофаги). Через высоко или низкоаффинные рецепторы, расположенные на этих клетках для IgE, происходит их активация с выбросом цитокинов, подобных Th2, привлекающих в кожу вторичные эффекторные клетки с развитием хронического воспаления. В фазе хронизации процесса при АД доминирующее значение имеют Th1, 17, 22 и их цитокины [9, 10].

Клиническое проявление АД чрезвычайно разнообразно и зависят от возраста, периода течения заболевания, а также от конституциональных особенностей организма, состояния его реактивности. Основными проявлениями АД являются интенсивный зуд и различные поражения кожи (эритематозно-сквамозный, лихеноидный, пруригоподобный варианты АД).

Зуд кожи — ключевой симптом АД. Дети расчесывают кожу периодически в течение дня, но особенно — вечером и ночью. Это нарушает их сон, вызывает раздражительность и беспокойство, что значительно влияет на качество жизни такого контингента детей. Пациенты с АД имеют пониженный порог для зуда как следствие кожной гиперреактивности. Многие неспецифические факторы (усиленное потовыделение, шерстяная одежда, мыло, детергенты и др.) могут провоцировать и усиливать зуд и расчесы [6].

Таблица

Основные медиаторы, участвующие в патогенезе зуда

Медиатор зуда	Рецепторы
Ацетилхолин	Никотинэргические (nAChR) и мускаринэргические (mAChR) рецепторы
Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP)	CGRP рецептор
Кортикотропин (CRH) и про-опиомеланокортин (POMC)	CRH-R 1 и CRH-R2 рецепторы
Цитокины	Цитокиновые рецепторы (IL-1, IL-31 и др)
Эндоканабиониды	Эндоканабионидные рецепторы (CB1, CB2)
Эндотелины (ET)	ET-рецепторы
Эндованилоиды	TRPV1,3-транзитный рецептор потенциала ваниллоидных ионных каналов Гистаминовые рецепторы (HR1-HR4)
Гистамин	Гистаминовые рецепторы (HR1-HR4), частично через протеиназо-активационные рецепторы (PAR)
Калликреины, протеазы	Брадикининовые рецепторы (B1R, B2R)
Кинины	Лейкотриеновые рецепторы
Лейкотриен B4	Тахикининовые рецепторы
Нейрокинин А (NKA) и субстанция Р (SP)	Специфические рецепторы тирозин-киназы (Trk): TrkA (NGF), TrkB (NT-4, BDNF), TrkC (NT-3)
Нейрокинин А (NKA), нейрофический фактор (BDNF), нейротрофины (NT)	Опиоидные рецепторы

Механизмы зуда при АД сложные и не до конца изучены. Аллерген-индуцированный выброс гистамина из тучных клеток кожи не является единственной причиной зуда. Это доказывается тем, что антигистаминные препараты в полной мере не контролируют зуд у больных с АД [6, 11]. Достижения в области изучения патогенетических механизмов возникновения зуда значительно расширили понимание этого процесса и определили новые возможности терапии (рис. 2) [9, 11, 12].

Так, «гистамин-индуцированный» зуд передается посредством стимуляции тонких немиелинизированных нечувствительных С-волокон, характеризующихся низкой скоростью передачи импульсов и большими площадями иннервации с участием Н1 и Н4 рецепторов, в то время как «протеазо-индуцированный» ассоциируется с вовлечением протеиназо-активационных рецепторов (PAR) и чувствительных С-волокон. К медиаторам, которые также вовлечены в патогенез зуда при АД, кроме гистамина и протеаз (сериновых — триптазы тучных клеток и калликреин, цистеиновых протеаз — катепсин S), относятся опиоиды (опиоидные рецепторы периферических нервных волокон, кератиноцитов, меланоцитов, волосных фолликулов и клеток иммунной системы), цитокины (IL-31, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, E-селектин), нейротрофины, нейропептиды (субстанция P как важный медиатор нейрогенного воспаления с вовлечением рецептора нейрокина NK-1, экспрессирующегося в коже и центральной нервной системе), эйкозаноиды и протеины эозинофилов [11, 12]. В таблице представлены главные медиаторы зуда.

Контроль над зудом при АД — одно из главных лечебных направлений. Это достигается с помощью: гидратации кожи; использования эмолиентов; назначения антигистаминных препаратов; наружного применения топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциевых каналов [6]. Разрабатываются потенциально новые препараты для целевой («target») терапии АД с учетом ведущего патогенетического механизма зуда (антагонисты рецепторов PAR-2, Н4 и TRPV1, антитела к IL-31 и к провоспалительным цитокинам и др.) [11].

Кроме вышеперечисленных препаратов, в настоящее время широко применяются различные топические противозудные средства природного происхождения, одним из которых является крем «Содермикс» (Silderma Sarl, Швейцария). Инновационный крем «Содермикс» содержит натуральную супероксиддисмутазу (СОД), запатентованный растительный активный ингредиент, экстрагированный из зеленых томатов. СОД используется в косметических продуктах для уменьшения повреждений, наносимых коже свободными радикалами, а также для снижения зуда при кожных заболеваниях [4, 12]. Проведенные многочисленные исследования свидетельствуют о выраженной противозудной активности СОД, даже в случае антигистамин-резистентного зуда. В литературном обзоре Christian Diehl и соавт. (2009) представлены основные механизмы противозудной активности СОД, связанные с прямым и косвенным ее взаимодействием с многочисленными медиаторами зуда [4]:

- антагонистический эффект на NK-1 рецепторы;
- косвенное уменьшение уровня фактора роста нервов (NGF) с последующим воздействием на различные провоспалительные цитокины;
- регулирующая роль в выработке кальцитонин-генсвязанного пептида (CGRP) и экспрессии его рецептора;
- значительное уменьшение секреции многочисленных цитокинов, роль которых доказана в патогенезе зуда (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, E-селектин);

- уменьшение экспрессии NO-синтазы и выработки NO, который играет ключевую роль в возникновении и поддержании зуда.

Кроме противозудной активности, СОД обладает противовоспалительными, антифиброзными свойствами, является одним из наиболее активных антиоксидантов. Это обосновывает ее использование при различных зудящих воспалительных, аллергических дерматозах и гиперкератозах.

В состав крема «Содермикс» входят масло авокадо и вазелиновое масло, имеющие увлажняющие, смягчающие свойства и создающие защитный барьер на коже, что позволяет ускорить регенерацию эпителия. Отсутствие побочных реакций и противопоказаний для использования крема «Содермикс» расширяет возможности его применения в педиатрической практике.

Цель работы — изучить эффективность и переносимость крема «Содермикс» в комплексном лечении детей с АД.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 67 детей в возрасте 2—8 лет с АД легкого и среднетяжелого течения.

Проведенное исследование соответствовало IV фазе открытого, рандомизированного, в параллельных группах клинического исследования, включающего четыре визита пациента.

Скрининг пациентов (при первом визите) включал оценку основных критериев включения: дети старше 2 лет с документированным диагнозом АД легкой или средней степени тяжести, протекающего изолированно или в сочетании с другой аллергической патологией (бронхиальной астмой, аллергическим ринитом); индекс тяжести АД по шкале Scord ≥ 40 баллов; подписанное информированное согласие родителей на участие в исследовании.

Критериями исключения были: указание в анамнезе на аллергическую реакцию или непереносимость одного из компонентов крема «Содермикс».

Все включенные в исследование дети были рандомизированы на две группы: основную и контрольную.

В основной группе детей (35 пациентов) на фоне базисной терапии, которая соответствовала объему лечения согласно протоколу лечения соответствующей патологии (приказ МЗ Украины № 767), назначали крем «Содермикс» 2 раза в сутки в течение месяца. Особенностью применения крема было его нанесение перед средствами по уходу за кожей. В контрольной группе (32 ребенка) проводили только базисную терапию, которая не включала топические глюкокортикостероиды (ГКС).

С целью оценки эффективности и переносимости крема «Содермикс» все наблюдаемые дети были осмотрены 1 раз в неделю на протяжении 4-недельного курса лечения.

Критерии эффективности проводимого лечения: динамика бальной оценки симптомов по полуколичественной международной шкале SCORAD [5] и индексу общей оценки исследователя — IGA (Investigator's Global Assessment), а также расчет интегрального показателя эффективности лечения (интегрального показателя патологии — ИПП).

Оценка переносимости крема «Содермикс» включала учет всех нежелательных явлений.

Математическая обработка показателей проводилась с помощью методов вариационной статистики для сравнения двух совокупностей по средним значениям с использованием критерия Стьюдента *t*.

Результаты исследования и их обсуждение

Все включенные в исследование дети были идентичны по возрасту, полу, наличию сопутствующей аллергиче-

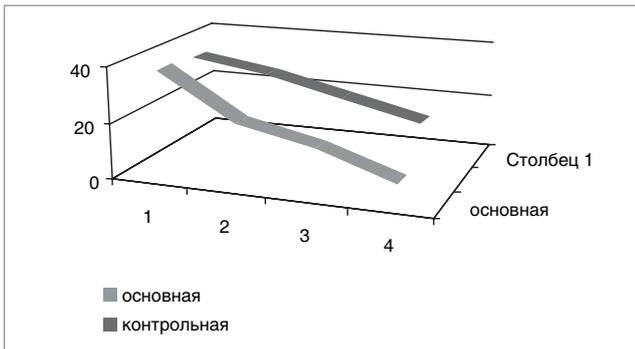


Рис. 3. Динамика индекса SCORAD у обследуемых детей

ской патологии и степени тяжести АД. Клиническое течение АД соответствовало стертой эритематозно-сквамозной форме у большинства (86,6%) детей и характеризовалось наличием на фоне выраженной сухости кожи, зудящих папул, вторичных элементов (корок, шелушения кожи, экскориаций) признаков лихенификации (утолщения и усиления кожного рисунка, шелушения кожи с большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек) в локтевых и подколенных сгибах.

Среди обследованных детей преобладали девочки (71,6%) дошкольного возраста (77,6%) с АД среднетяжелого течения (62,7%). Включение в комплекс лечения крема «Содермикс» у детей основной группы способствовало значительному регрессу основных симптомов заболевания уже на первой неделе лечения за счет значительного уменьшения зуда кожи (у 27 (77,1%) детей на 4–5-й день применения); снижению интенсивности кожных высыпаний в виде: уменьшения сухости кожи (у 30 (85,7%) детей на 5–6-е сутки лечения), уменьшения эритемы, количества и размера папул (у 29 (82,9%) детей через 2 недели лечения), исчезновения вторичных элементов сыпи у 100,0% детей после лечения.

У детей контрольной группы также отмечалась положительная динамика клинических симптомов АД, но менее выраженная, чем у детей основной группы: сохранился зуд и появились новые элементы сыпи, требующие назначения топических ГКС у 2/3 детей. Положительная динамика клинических симптомов АД у наблюдаемых детей была подтверждена оценкой индекса SCORAD, который достоверно снизился только в основной группе детей (с $38,0 \pm 1,3$ до $6,9 \pm 1,2$, $p < 0,05$) по сравнению с детьми контрольной группы (с $36,5 \pm 2,1$ до $20,0 \pm 1,4$), (рис. 3).

Это объясняется, прежде всего, противозудным эффектом, улучшением репаративных процессов в коже на фоне лечения кремом «Содермикс».

Аналогичная динамика наблюдалась относительно индекса IGA (с $1,50 \pm 0,02$ до $0,90 \pm 0,01$ — у детей основной группы; с $1,60 \pm 0,02$ до $1,20 \pm 0,01$ — у детей контрольной группы).

Мониторинговые наблюдения в течение четырех недель лечения показали хорошую переносимость крема, о чем свидетельствовало отсутствие побочных эффектов и ухудшения течения основного заболевания.

Полученные результаты исследования задокументированы проведенными математическими расчетами интегрального показателя патологии (ИПП), который продемонстрировал повышение эффективности комплекса лечения с включением крема «Содермикс» у наблюдаемых детей в 1,4 раза по сравнению с базисной терапией.

Выводы

Таким образом, установлено, что включение в комплекс лечения детей с АД крема «Содермикс» способствует повышению эффективности проводимого патогенетического лечения, направленного на контроль зуда и улучшение репарации кожи. Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость крема «Содермикс» позволяет широко рекомендовать его для включения в комплексную терапию детей с АД.

ЛИТЕРАТУРА

- Беш Л.В. Атопічний дерматит у дітей: прості відповіді на складні запитання / Л.В. Беш // Здоров'я України: спецвипуск «Педіатрія». — 2009. — Вип. XII. — С. 22–23.
- Зайков С.В. Атопічний дерматит у дітей / С.В. Зайков // Дитячий лікар. — 2010. — № 2. — С. 51–58.
- Калюжна Л.Д. Загальні принципи зовнішньої терапії при атопічному дерматиті / Л.Д. Калюжна, М.В. Пацеля // Клінічна імунологія, Алергологія та Інфектологія. — 2010. — № 8 (37).
- Antipruritic Effect of Natural Superoxide Dismutase — Sensory Evaluation / C. Diehl, J. Lipozencic, D. Ledic-Drvar // Acta Dermatovenerol Croat. — 2009. — Vol. 17 (3). — P. 217–225.
- Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis / B. Kunz, A.P. Oranje, L. Labreze [et al.] // Dermatology. — 1997. — Vol. 195. — P. 10–19.
- Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report / C.A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber [et al.] // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 969–987.
- Eric B. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis / B. Eric, Umasundari Sivaprasad // J. Clin. Cell. Immunol. — 2011. — Vol. 2 (3). — P. 110–123.
- Eyerich K. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 Paradigm / K. Eyerich, N. Novak // Allergy. — 2013 [Электронный ресурс] — Режим доступу : [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1398-9995/earlyview](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1398-9995/earlyview). — Назва з екрана.
- Novak N. Atopic dermatitis — from new pathophysiologic insights to individualized therapy / N. Novak, D. Simon // Allergy. — 2011. — Vol. 66. — P. 830–839.
- Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis / N. Novak // Allergy. — 2009. — Vol. 64. — P. 265–275.
- Tey H.L. Targeted treatment of pruritus — a look into the future / H.L. Tey, G. Yosipovitch // Br. J. Dermatol. — 2011. — Vol. 165 (1). — P. 5–17.
- The Basis of Topical Superoxide Dismutase Antipruritic Activity / C. Diehl, J. Lipozencic, D. Ledic-Drvar // Acta Dermatovenerol Croat. — 2009. — Vol. 17 (1). — P. 25–39.
- Wollenberg A. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept / A. Wollenberg, T. Bieber // Allergy. — 2009. — Vol. 64. — P. 276–278.

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ У ДІТЕЙ: ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОТИСВЕРБІЖНОЇ ТЕРАПІЇ*Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин, Л.М. Тжертж, С.Ю. Матвеева*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Мета: вивчити ефективність і переносимість крему «Содермікс» у комплексному лікуванні дітей з atopічним дерматитом (АД).**Пацієнти та методи.** Обстежено 67 дітей віком 2–8 років з АД легкого та середньотяжкого перебігу. З метою оптимізації протисвербіжної терапії дітям основної групи в комплекс лікувальних заходів включено крем «Содермікс». Для вивчення клінічної ефективності лікування використано динаміку бальної оцінки симптомів за шкалою SCORAD, індексом загальної оцінки дослідника (IGA), проведено розрахунок інтегрального показника патології.**Результати.** Встановлено, що включення в комплекс лікування дітей з АД крему «Содермікс» сприяють підвищенню ефективності патогенетичного лікування, спрямованого на контроль свербіння та поліпшення репарації шкіри.**Висновки.** Відсутність побічних ефектів і добра переносимість крема «Содермікс» дають змогу широко рекомендувати його для введення в комплексну терапію дітей з АД.**Ключові слова:** atopічний дерматит, діти, свербіж, супероксиддисмутаза.**ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN: OPTIMIZATION ANTIPRURITIC THERAPY***T.R. Umanets, V.F. Lapshin, L.M. Tzhertzh, S.U. Matveeva*

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to investigate the efficacy and tolerability to the cream «SODERMIX» in the complex treatment of children with atopic dermatitis.**Patients and methods.** The study involved 67 children aged 2–8 years with mild and moderate AD. In order to optimize the antipruritic therapy in children from basic group into the combined treatment was included cream «SODERMIX.» To study the clinical efficacy of treatment used the dynamics of point scoring symptoms on a scale SCORAD, the general index of investigator assessments (IGA), the calculation of the integral indicator of pathology.**Outcomes.** Research evidence that inclusion in the complex treatment of children with AD cream «SODERMIX», helped to improve efficacy of the pathogenetic treatment to control the itching and improving the repair of the skin.**Key words:** atopic dermatitis, children, itch, superoxide dismutase.**Сведения об авторах:****Уманець Татьяна Рудольфовна** — канд. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-85.**Лапшин Владимир Федорович** — д-р. мед. н., проф., зав. тделения проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-90-85.**Тжертж Лилия Михайловна** — врач-дерматолог детской консультативной поликлиники. Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-92-73.**Матвеева Светлана Юрьевна** — клин. ординатор тделения проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-93-31.

Статья поступила в редакцию 11.09.2013 г.