

Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита

К.м.н. Н.Б. Мигачева

ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АтД), будучи самым частым аллергическим заболеванием у детей, представляет собой серьезную проблему современной медицины в связи с хроническим рецидивирующим течением, многообразием и тяжестью клинических проявлений, негативным влиянием на качество жизни пациентов, а также отсутствием радикальных методов лечения. В связи с этим, наряду с усовершенствованием методов лечения заболевания, важнейшей задачей специалистов является поиск новых эффективных подходов к его профилактике. С углублением знаний о механизмах патогенеза АтД и роли нарушения кожного барьера в его формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в коже стало очевидным, что топические средства, способные влиять на восстановление функций рогового слоя, должны являться основой базисной терапии пациентов. Более того, в последние годы появились данные, открывающие перспективы использования таких продуктов с целью первичной профилактики АтД. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы роли дисфункции эпидермального барьера в иммунопатогенезе заболевания, а также место современных средств ухода за кожей в его лечении и профилактике.

Ключевые слова: атопический дерматит, уход за кожей, эмолиенты, лечение, профилактика.

Для цитирования: Мигачева Н.Б. Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита // РМЖ. 2017. № 5. С. 373–380.

ABSTRACT

Modern skin care products for the prevention and treatment of atopic dermatitis
Migacheva N.B.

Samara State Medical University

Atopic dermatitis, the most common allergic disorder in children, is an important medical issue due to its chronic recurrent nature, diversity and severity of clinical manifestations, negative impact on the quality of life, and the lack of curative treatment. Considering this, the major goals are the improvement of treatment approaches and the development of effective preventive measures. As we extend our knowledge on the pathogenic mechanisms of atopic dermatitis and the role of compromised skin barrier in the development and maintenance of chronic skin inflammation, it becomes clear that topical agents promoting corneal layer reparation should be the heart of basic therapy. Moreover, recent data demonstrate that these agents are potentially effective for primary prevention of atopic dermatitis. This paper reviews pathogenic role of epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis as well as the importance of skin care products for the prevention and treatment of this disorder.

Key words: atopic dermatitis, skin care, emollients, treatment, prevention.

For citation: Migacheva N.B. Modern skin care products for the prevention and treatment of atopic dermatitis // RMJ. 2017. № 5. P. 373–380.

Одной из наиболее значимых тенденций наступившего тысячелетия, по мнению экспертов ВОЗ, стал неуклонный рост распространенности хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимают аллергические болезни [1]. При этом сегодня мы имеем дело с так называемой второй волной эпидемии – резким скачком распространенности пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД) [2].

Именно АтД является самым частым из хронических заболеваний кожи вообще [3] и одним из первых проявлений аллергии у детей, дебютирует в раннем возрасте (в подавляющем большинстве случаев – до 1 года), характеризуется хроническим рецидивирующим течением, многообразием и тяжестью клинических проявлений, в связи с чем представляет собой серьезную проблему современной педиатрии [4]. Все больше данных свидетельствуют о том, что АтД оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, а также является причиной значительного эконо-

мического бремени как на семейном, так и на государственном уровне [5]. Более того, АтД почти у половины детей становится первым шагом на пути реализации атопического марша, характеризующегося последующим развитием симптомов респираторной аллергии в виде аллергического ринита и/или бронхиальной астмы [6].

Именно поэтому внимание специалистов в области аллергологии-иммунологии, дерматологии, педиатрии сегодня приковано к изучению механизмов формирования аллергической сенсibilизации при АтД и созданию новых эффективных стратегий лечения и профилактики этого заболевания. Ключевым звеном в этом поиске становятся новые данные о патофизиологии АтД и понимании роли дисфункции кожного барьера в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в коже [7], а также доказательства эффективности воздействия на эти механизмы с помощью современных увлажняющих и смягчающих косметических средств.

Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени данных о значении дисфункции кожного барьера в патогенезе АтД и формировании аллергической сенсibilизации, о роли современных средств ухода за кожей в программах лечения заболевания, а также о новых перспективах их использования с целью первичной профилактики АтД и других аллергических болезней.

Дисфункция кожного барьера при АтД

Серьезный прогресс в понимании патогенеза АтД в последние годы связан в первую очередь с пересмотром роли барьерной функции кожи и ее нарушения у пациентов-атопиков. Безусловно, АтД является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого имеют значение как генетические, так и средовые факторы [8]. Однако большинство проведенных в настоящее время исследований подтверждают, что именно дисфункция эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа играет важнейшую роль как в развитии АтД [7], так и в последующем формировании чрескожной сенсibilизации и реализации atopического марша [9].

В сложной патогенетической цепи вовлечены все виды кожного барьера: физический (роговой слой, десмосомы, плотные межклеточные контакты), биохимический (липиды, органические кислоты, лизосомы, антимикробные пептиды), иммунный (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, клетки Лангерганса). В результате нарушения их функций при АтД происходят, с одной стороны, **увеличение трансэпидермальной потери влаги** (TEWL – transepidermal water loss) и снижение способности связывания влаги кожей больного, а с другой стороны – **усиление проницаемости кожного барьера** для внешних неблагоприятных агентов (микробных и химических антигенов, токсинов, аллергенов) [10].

Основные события, приводящие к нарушению барьерной функции кожи, разворачиваются в самом поверхностном – роговом – слое (Stratum Corneum), дефекты функционирования которого обусловлены множеством врожденных и приобретенных механизмов [11]. Одним из наиболее хорошо изученных факторов, принимающих участие в этом процессе, является **дефект гена филагрина** – структурного белка кожи, без которого не может осуществляться процесс дифференцировки клеток эпидермиса [12]. Филаггрин образуется из профилагрина в зернистом слое эпидермиса и распадается на аминокислоты в верхней части рогового слоя, где продукты его метаболизма участвуют в поддержании оптимального значения pH кожи и обеспечивают необходимую влажность рогового слоя [13]. Показано, что носительство мутации гена филагрина, приводящее к его отсутствию или недостаточной продукции, достоверно коррелирует с недостаточной увлажненностью кожи и высокой трансэпидермальной потерей влаги [14], что, в свою очередь, ассоциировано с риском пищевой сенсibilизации и более тяжелым течением АтД [15]. В то же время мутации гена филагрина обнаруживаются у 3–55% пациентов с АтД и не являются единственным и/или обязательным условием для его формирования, вероятно, лишь способствуя развитию заболевания при наличии у индивидуума других генетических и эпигенетических предпосылок [16].

К таким предпосылкам относится **изменение pH кожного покрова** в сторону повышения, приводящее к уве-

личению его проницаемости [17], что связано с деградацией липид-процессируемых энзимов, необходимых для образования натурального увлажняющего фактора из молекул филагрина [18]. Кроме того, повышение pH кожи у пациентов с АтД и мутациями гена филагрина является одной из предпосылок, поддерживающих рост инфекционных агентов, в частности *S. aureus* [19]. Недавние исследования на мышинных моделях показали возможность частично предотвращать формирование дисфункции кожного барьера и подавлять иммунные нарушения при АтД за счет повышения кислотности рогового слоя [20], что может послужить основой для создания новых направлений лечения и профилактики этого заболевания.

Еще одним фактором, необходимым для обеспечения адекватного функционирования кожного барьера, являются **плотные межклеточные контакты**, которые играют основную роль в ограничении и регуляции парацеллюлярной диффузии и миграции клеток воспаления, а также в процессах пролиферации, поляризации и дифференцировки эпителиальных клеток [21]. Накоплено множество доказательств наличия у пациентов с АтД композиционного и функционального дефекта плотных контактов [22, 23], что способствует повышению проницаемости кожного барьера. Более того, в исследованиях на животных показано, что блокирование продукции клаудина – основного белка плотных контактов – приводит к нарушению формирования у мышей рогового слоя, значительному повышению трансэпидермальной потери влаги и гибели животных [24]. Наконец, было продемонстрировано снижение в очагах поражения кожи у пациентов с АтД активации Toll-подобных рецепторов (TLR2), необходимой как для обеспечения адекватного функционирования плотных контактов в кератиноцитах [25], так и для распознавания различных микробных антигенов и регуляции активности антимикробных пептидов, в частности бета-дефензина [26].

Антимикробные пептиды (AMPs), являясь важнейшим компонентом врожденной иммунной защиты кожи против различных инфекционных агентов и опухолевых антигенов, обладают также способностью влиять на воспалительный ответ и процессы регенерации и репарации в коже [27]. У пациентов с АтД описано снижение продукции AMPs и локальной бактерицидной активности [28, 29], что является главной причиной инфицирования и колонизации кожи больных бактериальными (*S. aureus*) и грибковыми агентами и одной из важнейших проблем лечения заболевания, поскольку именно стафилококковые суперантигены способны индуцировать гиперпродукцию IgE и поддерживать воспаление при АтД [30].

Значительную роль в нарушении защитных свойств кожного барьера играют и **изменения в составе липидов** рогового слоя, основными из которых являются керамиды, жирные кислоты и холестерол [31]. Показано селективное снижение уровня керамидов (в частности, керамид 1) у пациентов с АтД, что связано как с подавлением на фоне нейтральной pH активности энзимов, обеспечивающих процессинг липидов, так и с повышенной кислотной керамидазной активностью [32]. Дефект липидного барьера усугубляет подверженность больных АтД колонизации *S. aureus*, поскольку нарушенный метаболизм керамидов приводит к снижению уровня в роговом слое сфингозина, обладающего высокой антимикробной активностью [33].

Регуляция метаболизма липидов, а также процесса эпидермальной дифференцировки в значительной степени

определяется активностью особых классов рецепторов, экспрессируемых клетками кожи, – **рецепторов, активируемых протеиназами (PAR)**, и **рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARs)**. Они принимают участие в контроле процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, проницаемости кожного барьера и регуляции воспалительного ответа в коже [34]. Доказано, что клетки кожи, вовлеченные в воспалительный процесс, экспрессируют более высокий уровень PAR-2, активация которого имеет важнейшее значение в развитии зуда при АтД [35]. Напротив, более низкая экспрессия PPARs, выявляемая в очагах поражения у пациентов с АтД, является одним из механизмов нарушения целостности эпидермального барьера и формирования аллергического воспаления [36]. Результаты современных исследований дают серьезные основания полагать, что использование антагонистов PAR-2 и активаторов PPARs, в т. ч. топических, может стать одним из новых направлений лечения АтД [37–39].

Немаловажное значение в поддержании воспалительного процесса в коже при АтД имеет и **механическое повреждение кожного барьера**. Зуд, являясь одной из важнейших проблем у взрослых и детей с АтД, часто сопровождается расчесыванием и последующим повреждением кожи с разрушением эпителиальных и эндотелиальных клеток [40], что способствует выбросу из них **аларминов** (ассоциированных с повреждением молекулярных частиц), к которым относятся гистамин, эозинофильный нейротоксин, интерлейкин-33 и др. [41]. Они, в свою очередь, активируют различные типы клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления: мастоциты, резидуальные тканевые клетки, врожденные лимфоидные клетки 2 типа [42]. Именно поэтому поиск средств, эффективно подавляющих зуд, является одной из приоритетных задач в лечении пациентов с АтД.

Роль нарушения функции кожного барьера в формировании аллергической сенсibilизации

В течение длительного времени не вызвала сомнений идея о том, что кожа является эффективным барьером на пути проникновения извне различных антигенов и препятствует развитию патологического иммунного ответа, в т. ч. сенсibilизации к поверхностно воздействующим алер-

генам [13]. Предполагалось, что белки с высоким молекулярным весом не абсорбируются через кожу. Однако в последующем выяснилось, что такие высокомолекулярные протеины могут захватываться дендритными клетками, что приводит к реализации иммунного ответа, в т. ч. патологического [43]. Так, анализ результатов проспективного когортного исследования почти 1500 дошкольников в Великобритании в 2003 г. обнаружил ассоциацию между наличием у детей аллергии на арахис и использованием в раннем возрасте средств для ухода за кожей, содержащих арахисовое масло [44]. В то же время было доказано, что кожа может способствовать формированию толерантности при эпикутанном контакте с аллергеном, что и было продемонстрировано у пациентов с пищевой и пылевой аллергией, а также на мышинных моделях [45, 46].

Ответ на вопрос, в каких случаях воздействие антигена на кожу приводит к развитию сенсibilизации, а в каких – к толерантности, стал проясняться после доказательства индукции Th2-опосредованного иммунного ответа и экспрессии тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) у пациентов с АтД на фоне механического повреждения кожи [47]. В последующем исследовании на моделях животных показали, что именно интактная (неповрежденная) кожа является обязательным фактором безопасности и эффективности эпикутанной иммунотерапии [48]. А в проспективных когортных исследованиях подтвердили, что атопический дерматит является достоверным фактором риска развития сенсibilизации к яйцу [49] и арахису [44], а экзема рук – к латексу [50].

Накопившиеся данные послужили основанием для появления и широкого распространения в научной среде гипотезы «двойной аллергенной экспозиции», согласно которой энтеральное поступление пищевых антигенов в организм приводит к формированию пищевой толерантности, а их накожная экспозиция при АтД – к пищевой сенсibilизации [51]. В настоящее время имеется достаточное количество подтверждений данной гипотезы, в т. ч. и доказанная ассоциация дефекта гена филаггрина с аллергией на арахис и развитием респираторных аллергических заболеваний, несмотря на отсутствие экспрессии филаггрина в кишечной стенке и бронхиальном эпителии [12, 52]. А опубликованный недавно систематический обзор 66 ис-



**УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ
И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША**

• Полноценный уход за кожей при атопическом дерматите

• Самые необходимые средства

• Доказанные эффективность и безопасность¹

• Для детей с грудного возраста



¹Отчеты о результатах клинических испытаний косметических средств «Атопис крем для базового ухода», «Атопис крем для ежедневного ухода», «Атопис крем увлажняющий», «Атопис крем-стик увлажняющий».

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Центр коррекции развития детей раннего возраста, Москва, 2015;

Кафедра дерматологии Кубанского Государственного Медицинского Университета Минздрава России, Детское отделение ГБУЗ ККВД, Краснодар, 2015

РЕКЛАМА

Не являются лекарственными средствами

www.atopicbaby.ru

следований, изучавших взаимосвязь между АтД и пищевой аллергией, показал, что АтД, действительно, часто предшествует развитию пищевой сенсибилизации [53].

Кроме того, имеются основания предполагать, что чрескожной пенетрации аллергенов, в т. ч. антигена клеща домашней пыли, способствуют механические повреждения кожи, изменение ее pH и состава плотных межклеточных контактов, воздействие протеазных антигенов, что увеличивает возможность реализации системного аллергического процесса и является одним из механизмов развития атопического марша [23]. Интересно, однако, что проспективное наблюдение за детьми с различными типами дерматозов в первые месяцы жизни (экзема, себорейный дерматит, интертриго и пеленочный дерматит) выявило более высокую частоту реализации АтД и свистящего дыхания в возрасте 2 лет именно в группе младенцев с экземой [54].

Таким образом, современные данные подтверждают, что нарушение функции эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа не только играет важнейшую роль в патогенезе АтД (рис. 1), но и способствует формированию эпикутанной аллергической сенсибилизации и последующей реализации атопического марша [9]. А это, в свою очередь, дает возможность переосмыслить роль средств ухода за кожей в программах лечения пациентов с АтД, а также их использование для профилактики аллергических заболеваний.

Современные средства ухода за кожей в лечении АтД

Значительное улучшение понимания патофизиологии АтД в последние десятилетия внесло серьезные коррективы в подходы к ведению пациентов. Поскольку дисфункция кожного барьера в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза этого хронического заболевания, одним из важнейших направлений его лечения стало обязательное использование пациентами специальных средств ухода за кожей, что определяется всеми современными международными и отечественными

согласительными документами как базовая терапия АтД [3, 55, 56]. Главными целями такого базового ухода являются увлажнение кожи и нормализация основных функций эпидермального барьера, в т. ч. снижение трансэпидермальной потери влаги, а также чрескожной пенетрации аллергенов и инфекционных агентов [57], что достигается путем использования топических смягчающих и увлажняющих средств.

Интересно, что в настоящее время не существует официального консенсуса в отношении определения увлажняющих и смягчающих средств ухода за кожей [58], так же как нет доказательств преимуществ использования конкретных их классов при определенных фенотипах АтД [59]. Термин «увлажнители» (“moisturizers”) впервые был предложен в конце прошлого века американскими маркетологами, хотя желание нанести на сухую кожу смягчающие маслянистые вещества можно считать столь же старым, как само человечество [60]. В зависимости от механизма



Рис. 1. Дисфункция кожного барьера у пациентов с АтД (адаптировано из Kabashima K. J Dermatol Sci 2013;70:3-11). ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин, Th-2 – Т-хелперы 2 типа, PAR-2 – рецепторы, активируемые протеиназами 2 типа

Таблица 1. Классы увлажняющих и смягчающих топических средств

Класс	Эмоленты	Хумектанты	Окклюзивные средства	Восстановители белка
Механизм действия	Насыщенные и ненасыщенные углеводороды переменной длины, способные восстанавливать барьерную функцию за счет заполнения дефектов рогового слоя, подвижности мембран и клеточной сигнализации, что приводит к смягчению кожи. Часто используются в комбинации с эмульгаторами	Преимущественно низкомолекулярные соединения, обладающие способностью притягивать воду в роговой слой. Используются одновременно с другими компонентами для удержания влаги в коже	Масла и воски, образующие на поверхности кожи защитную пленку и препятствующие трансэпидермальной потере влаги	Белки низкой молекулярной массы, способствующие омоложению кожи за счет пополнения эссенциальных протеинов
Показания	Сухость кожи, шершавость, папулосквамозные изменения, рутинный уход за кожей	Ксероз, ихтиоз	Ксероз, АтД, профилактика контактного дерматита	Омоложение кожи, фотодерматит
Побочные эффекты	Очень редко – контактное раздражение	Раздражение (мочевина, молочная кислота)	Дискомфорт при использовании, фолликулит (минеральные масла), угревая сыпь, контактный дерматит (ланолин)	Контактный дерматит
Примеры	Холестерин, сквален, жирные кислоты, жирные спирты, псевдоцерамиды	Глицерол, пропиленгликоль, сорбитол, мочевина, гиалуроновая кислота	Ланолин, пчелиный воск, вазелин, силиконы, оксид цинка	Коллаген, эластин, кератин

действия все увлажняющие и смягчающие косметические средства можно разделить на 4 основных класса [61]: эмульенты, хумектанты, окклюзивные вещества и восстановители белка. При этом у пациентов с АтД используются преимущественно продукты первых 3 классов (табл. 1).

При обсуждении вопросов, связанных с базовой терапией АтД, все средства ухода за кожей часто объединяют термином «эмульенты». Это, действительно, один из самых необходимых для пациентов с АтД классов косметических средств, включающий компоненты (чаще всего липиды и масла), подобные натуральным липидам рогового слоя и себума, способные придавать коже мягкость и эластичность [62]. Холестерин, керамиды или псевдоцерамиды, длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая и др.) восстанавливают эпидермальный барьер, встраиваясь в естественную архитектуру липидного матрикса кожи [63]. Так, было показано, что использование крема на основе псевдоцерамидов у пациентов с АтД хотя и не влияло на тяжесть течения заболевания, однако значительно улучшало влажность кожи, а также снижало потребность пациентов в применении топических кортикостероидов [64]. Сквален, являясь одним из важных липидов, продуцируемых клетками кожи человека, и компонентом кожного сала, также широко используется в составе эмульентов, обладая дополнительной способностью защищать поверхность кожи от перекисного окисления липидов в результате воздействия ультрафиолетового и других источников ионизирующего излучения [61].

Хумектанты (собственно увлажняющие средства) – гигроскопические соединения, способные привлекать молекулы воды в эпидермис как из дермы, так и из окружающей среды при соответствующих условиях. Многие хумектанты обладают одновременно и качествами эмульентов [63]. Так, натуральный увлажняющий фактор, состоящий из смеси низкомолекулярных гигроскопических соединений (молочная кислота, пирролидон карбоновой кислоты, аминокислоты), является «важнейшим игроком на арене поддержания высокой влажности кожи» [63]. Наиболее часто используемыми ингредиентами из этой группы являются глицерин, мочевины, пропиленгликоль. Однако в связи с возможностью раздражающего действия средства, содержащие мочевины и пропиленгликоль, не рекомендуются для применения у детей раннего возраста [65, 66]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании был показан положительный эффект увлажняющего средства на основе глицерина на состояние кожи у пациентов с АтД, сопровождавшийся значительным повышением влажности рогового слоя [67].

Окклюзивные компоненты, среди которых наиболее часто используются вазелин, ланолин, минеральное масло и силиконы, представляют собой вещества, физически блокирующие трансэпидермальную потерю влаги за счет создания на поверхности кожи гидрофобного барьера. Показано, что вазелин обладает наиболее мощным влагосберегающим эффектом, в минимальной концентрации 5% снижая показатель TEWL более чем на 98% [68]. Тем не менее применение средств этой группы может быть несколько ограничено в связи с наличием запаха, ощущения жирности кожи после их использования и потенциальной аллергенности.

Современные средства ухода за кожей пациентов с АтД содержат, как правило, комплекс ингредиентов, обладающих различными механизмами действия, что значительно

повышает их эффективность. Кроме того, в последние годы появляется все больше продуктов для ухода, содержащих в своем составе **дополнительные компоненты**, к которым относятся различные растительные субстанции (алоэ, аллантоин, бисабол, экстракты овса, ячменя, масло ши и др.), витамины (Д-пантенол, ниацинамид, альфа-токоферол и пр.), соли магния и цинка, а также лизаты бактерий и пребиотиков [61, 69]. Помимо дополнительного смягчающего, увлажняющего и антиоксидантного действия такие ингредиенты способны оказывать **противовоспалительный, противозудный и антимикробный эффект**. Так, в клинических исследованиях подтверждены более высокая эффективность у пациентов с АтД средств ухода за кожей, содержащих масло ши, по сравнению с обычным эмульентом на основе керамидов [70], а также значительное улучшение кожной гидратации при использовании увлажняющих средств с аргановым маслом [71].

Одним из таких примеров является новая разработка российской компании «Аванта» (Краснодар) – линия специализированных косметических средств atopic® для детей с АтД, которые в качестве основного ингредиента содержат патентованную формулу на основе масла ши, арганового масла и воска ячменного зерна (торговая марка Stimu-Tex® AS, Pentapharm, Швейцария). Открытое неслепое наблюдение пациентов с АтД, получавших в качестве средств ухода за кожей atopic®, подтвердило клиническую эффективность продуктов серии [72]. Показано, что они достоверно улучшают состояние кожи у детей с АтД, не оказывают раздражающего и сенсибилизирующего действия. При регулярном использовании Крем для ежедневного ухода atopic® улучшает показатель увлажненности кожи и снижает значение показателя трансэпидермальной потери влаги. Применение Крема успокаивающего atopic® приводило к значительному снижению индекса SCORAD за 14 дней применения, при этом резко уменьшались субъективные симптомы, такие как зуд и нарушения сна у детей.

Результаты других исследований продемонстрировали, что пребиотик Биолин в составе эмульентов способствует повышению влажности кожи, увеличивает продукцию кожного сала и снижает TEWL [73], а эмульент на основе термальней воды с входящим в состав крема экстрактом *Aquaphilus dolomiae* обладает положительным действием на состав кожной микрофлоры [74]. Наконец, доказано, что некоторые дополнительные компоненты увлажняющих средств (флавоноиды, агонисты PPARs) способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и оказывать значительный клинический эффект в отношении не только признаков воспаления и сухости кожи, но и интенсивности зуда [75–77].

Завершая обсуждение роли современных средств ухода за кожей в программах лечения пациентов с АтД, можно выделить их **основные эффекты**, к которым относятся:

- Увлажняющее и смягчающее действие – гидратация, обеспечивающая повышение содержания влаги в роговом слое, и восстановление липидного матрикса кожи [60, 63, 68].
- Противовоспалительное действие: некоторые ингредиенты современных увлажняющих средств подавляют выработку провоспалительных цитокинов путем блокирования активности циклооксигеназы, оказывая таким образом успокаивающее действие на воспаленную кожу [65, 75, 78].

- Противозудное действие: многие из эмоленов способны подавлять зуд за счет торможения продукции цитокинов. Кроме того, использование увлажняющих средств на водной основе сопровождается испарением воды с поверхности кожи, что приводит к развитию охлаждающего эффекта [61, 75, 77].
- Антимикробное действие: подавляют активность микроорганизмов на поверхности кожи, что имеет большое значение в поддержании контроля за бактериальной и грибковой контаминацией у пациентов с АтД [80, 81].
- Репаративное действие: гиалуроновая кислота и некоторые другие компоненты могут оказывать положительный эффект на процесс заживления ран, расчесов и трещин кожи [61, 63].

В совокупности все перечисленные эффекты приводят к улучшению клинического течения АтД: уменьшению частоты обострений и их выраженности [59, 63, 82, 83], снижению потребности в ТКС [64, 84, 85], положительно влияют на микробиоту кожи больных, что способствует снижению риска вторичного инфицирования [79, 80, 86], а также улучшают качество жизни пациентов и их семей [59, 87].

Как видим, необходимость использования средств ухода за кожей у взрослых и детей с АтД не вызывает сомнений, однако пациентам зачастую непросто сделать конкретный выбор. В первую очередь это связано с тем, что до настоящего времени масштабные сравнительные исследования эффективности различных классов и типов топических увлажняющих и смягчающих средств в мире не проводились [58, 79]. Поэтому существующие согласительные документы и клинические рекомендации по лечению АтД предлагают осуществлять такой выбор пациенту совместно с лечащим врачом, индивидуально, в зависимости от формы и тяжести заболевания, его стадии (обострение или ремиссия), сезонных и климатических условий, специфического статуса больного и даже его финансовых возможностей [3, 55, 56, 65, 89]. Немаловажную роль в этом выборе играет **форма выпуска средства ухода за кожей** (табл. 2). При этом необходимо принимать во внимание, что жидкие формы (лосьоны и эмульсии) и гели рекомендуются для использования в острый период заболевания, при процессах, сопровождающихся мокнутием, а также в кожных складках и волосистых частях тела. Легкие кремы с высоким содержанием воды применяются преимущественно у детей раннего возраста, а также у пациентов с сухой кожей в области лица, особенно в летний период. Наконец, мази (особенно жирная мазь, не содержащая в своем составе воды) обладают наиболее выраженным окклюзионным эффектом, что обеспечивает их высокую эффективность у пациентов с более тяжелым течением заболевания, выраженным ксерозом, преимущественно в холодное время года, но делает неприемлемым их нанесение на участки мокнутия и кожные складки [55, 59, 65, 88].

Важно помнить, что использование эмоленов, составляющее основу базовой терапии АтД, должно проводиться в соответствии с определенными **правилами ухода за кожей**, представленными на рисунке 2. Результаты многочисленных исследований показали, что клиническая эффективность такого базового ухода в значительной мере зависит от продолжительности применения топических средств, кратности их нанесения и количества используемого продукта [63, 67, 90, 91]. Кроме того, продемонстри-

ровано значительное улучшение течения АтД и удовлетворенности пациентов результатами его лечения после проведения образовательных мероприятий, организованных с участием специально подготовленного персонала [92, 93]. Наконец, в некоторых исследованиях была подтверждена и экономическая эффективность рационального ухода за кожей [94, 95]. Следовательно, обучение больных и поддержание высокого уровня комплаентности пациента (или родителей больного ребенка) являются основой достижения контроля над таким хроническим заболеванием кожи, как АтД, и должны стать приоритетными направлениями в программах его лечения.

Перспективы использования специальных средств ухода за кожей с целью первичной профилактики АтД

В связи с углублением знаний о роли нарушения защитных функций кожи в патогенезе АтД и последующем развитии атопического марша место средств ухода за кожей, способных восстанавливать эпидермальный барьер, в стратегиях ведения пациентов с АтД было серьезно переоценено [96]. Стало очевидным, что длительное регулярное применение эмоленов больными в качестве базового ухода фактически является основной мерой вторичной профилактики заболевания, способствующей снижению частоты и тяжести обострений, риска развития инфекционных осложнений и, вероятно, возможности формирования аллергической сенсibilизации и реализации симптомов респираторной аллергии [97]. Более того, результаты недавних исследований создали серьезные предпосылки для появления новых подходов к решению проблемы первичной профилактики АтД, что еще до недавнего времени не представлялось реальным [98].

Идея новой концепции заключается в использовании специальных средств ухода за кожей младенцев с самого раннего возраста, до появления симптомов АтД, с целью

- Регулярное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмоленов) предполагает частое их нанесение (не менее 3-4 раз в день) в достаточных количествах
- Эмоленты могут использоваться как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить-намазать»: ежедневные ванны с теплой водой (27-30 °С) в течение 5 мин с добавлением масла для ванн (за 2 мин до окончания водных процедур) с последующим нанесением на влажную кожу смягчающего препарата (после водных процедур кожу необходимо вытирать промокающими движениями, избегая трения)
- Наиболее выраженный эффект эмоленов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла. В зимнее время предпочтительно использовать более жирные ингредиенты. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 г в неделю, у ребенка — до 250 г в неделю)
- Эмолент в форме крема следует наносить за 15 мин до использования противовоспалительного препарата, в случае более жирной основы эмолента — через 15 мин после него
- После нанесения топических глюкокортикостероидов на очаги поражения средства базовой терапии (увлажняющие, смягчающие средства) могут использоваться не ранее чем через 30 мин. Объем применяемых средств ухода должен превышать объем используемых топических глюкокортикостероидов примерно в 10 раз
- В случае использования топических ингибиторов кальциневрина эмоленты рекомендуются наносить через 2 ч после лечебного препарата, а после водных процедур их следует применять перед нанесением блокаторов кальциневрина

Рис. 2. Основные правила использования смягчающих и увлажняющих средств при АтД (в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Дерматовенерология 2015: Болезни кожи»)

Таблица 2. Различные формы выпуска средств ухода за кожей

Форма	Лосьон эмульсионный	Крем жировой или эмульсионный	Мазь гомогенная или гетерогенная (на эмульсионной основе)	Гель
Тип эмульсии	Масло в воде (м/в)	Жировой – не содержит водной фазы. Эмульсионный – вода в масле (в/м) – гидрофобный или масло в воде (м/в) – гидрофильный, впитывающийся крем	Гомогенная – не содержит раздела фаз. Гетерогенная – вода в масле (в/м) – гидрофобная или масло в воде (м/в) – гидрофильная	Гидрофобный или гидрофильный, может быть одновременно эмульсионным (с наличием эмульгаторов)
Приготовление	Аналогично кремам, в случае отсутствия твердых ингредиентов эмульгируется холодным способом	Эмульсия достигается с помощью эмульгатора смешением фаз прямым (м/в) или обратным (в/м) способом при повышенной температуре, затем охлаждается до комнатной температуры с добавлением активов и реологических модификаторов для достижения нужной консистенции (формы)	Преимущественно содержит высокий процент (до 80%) масла, низкий (до 20%) – воды	Достигается за счет удерживания липидных компонентов системы в трехмерном полимерном матриксе гелеобразователя. Для достижения пространственной структуры требуется нейтрализация карбомерного полимера
Состав	Аналогично крему м/в с меньшим количеством восков или с их отсутствием	В/м: эмульгаторы (ланолин, сложные эфиры сорбита, моноглицериды). М/в: эмульгаторы (натриевые или триэтаноламинные мыла, жирные спирты и полисорбаты, комбинированные при необходимости с в/м эмульгаторами)	В/м: нерастворимые в воде углеводороды: такие как тяжелый, мягкий и жидкий парафин, растительное масло, животные жиры, воски, синтетические глицериды или полиалкилсилоксаны. М/в: смеси жидких и плотных полиэтилениколей (макроголь)	Гидрофобный гель (олеогель): жидкий парафин с полиэтиленом или жирные масла, желированные коллоидными мылами (кремниевым, алюминиевым или цинковым). Гидрофильный гель (гидрогель): вода, глицерин, пропиленгликоль, желированный подходящими агентами (крахмал, дериваты целлюлозы, карбоксиминиловые полимеры и пр.)
Свойства	Нежирный, жидкий, легко покрывает большие площади	Эстетичный, более плотный	Жирный, придает блеск при нанесении. Формирует защитный слой на коже, особенно предпочтителен при низкой влажности (менее 60%)	Имеет гладкую текстуру, легко наносится. Нежирный, некомедогенный, легко абсорбируется
Использование	Дневное увлажнение. Кожа детей раннего возраста. Лицо (дневное время), тело, включая волосистые части	При необходимости исключить окклюзионный эффект. Кожа детей раннего возраста. Ночное увлажнение. Лицо (ночное время), руки, неволосистые части тела	Полезен при необходимости создания окклюзионного эффекта. Нельзя наносить на кожу складок и областей повышенной влажности	Удобно наносить на кожу складок, а также на лицо

повышения функциональных свойств эпидермального барьера. Начиная с 2010 г. было проведено несколько пилотных исследований, продемонстрировавших, что раннее начало применения эмоленов в виде кремов или масляных ванн у здоровых малышей приводит к значительному улучшению состояния их кожи, повышению ее увлажненности и с большой долей вероятности уменьшает частоту развития у них АтД [99–101]. Причем подобный исход был отмечен у детей как из группы риска по развитию аллергических заболеваний, так и без отягощенного семейного анамнеза. Такие обнадеживающие результаты, безусловно, послужили основанием для организации более серьезных проектов в данной области, и к настоящему времени уже опубликованы первые итоги двух подобных исследований.

Так, в международном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в США и Великобритании, определялась кумулятивная частота АтД в 6 мес. у 124 детей из группы высокого риска по развитию аллергических заболеваний, часть которых получала уход за кожей с применением эмоленов с первого месяца жизни [102]. Было показано, что ежедневное использование специальных увлажняющих средств у детей раннего возраста снижает частоту развития АтД на 50% по сравнению с детьми, не получавшими специального ухода за кожей (ОР 0,50; 95% ДИ, 0,28–0,9; p=0,017).

Другое аналогичное исследование было проведено в Японии и также изучало эффективность ежедневного использования специальных средств ухода за кожей в виде эмульсии с точки зрения профилактики АтД [103]. 116 новорожденных из группы высокого риска по развитию аллергии наблюдались до 32 нед. Помимо общего клинического обследования у детей проводилось изучение состояния эпидермального барьера (TEWL, влажность рогового слоя и pH кожи), а также исследование аллергической сенсибилизации. В результате наблюдения оказалось, что у детей, получавших эмоленов, риск развития АтД снижался на 32% по сравнению с контрольной группой (p=0,012). Кроме того, была показана более высокая частота реализации АтД и сенсибилизации к овомукоиду у детей с исходно повышенными показателями TEWL (p<0,05). Интересно, что достоверное снижение частоты развития АтД на фоне использования эмоленов подтвердилось только у детей с исходно высокой трансэпидермальной потерей

влаги [104], что дает возможность рассматривать этот показатель в качестве не только предиктора реализации АтД, но и возможного предиктора эффективности профилактического применения увлажняющих средств.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные дают серьезные основания полагать, что применение специальных средств ухода за кожей здоровых малышей с самого раннего возраста является эффективным и безопасным способом решения проблемы первичной профилактики АтД, что уже находит свое отражение и в рекомендациях профессиональных сообществ [105].

Заключение

Представленный обзор является попыткой осветить современное состояние проблемы АтД, роли дисфункции эпидермального барьера в его развитии и поддержании хронического воспаления в коже, а также определить место современных средств ухода за кожей в программах лечения и профилактики этого заболевания. В свете представленных доказательств значение увлажняющих и успокаивающих средств для пациентов с АтД в настоящее время не вызывает сомнений с учетом необходимости поддержания достаточной влажности кожного покрова и повышения эффективности защитных свойств кожи против

инфекционных и неинфекционных антигенов. В то же время первые обнадеживающие результаты изучения эффективности применения эмоленгов с целью первичной профилактики АтД, безусловно, требуют организации и проведения более масштабных исследований для подтверждения данной теории и внедрения более конкретных практических рекомендаций в реальную клиническую практику.

Литература

1. Prescott S.L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 23–30.
2. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010 // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. P. 3–13.
3. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al.; ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016. Vol. 30(5). P. 729–747.
4. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с. [Allergija u detej: ot teorij – k praktike / pod red. L.S. Namazovoj-Baranovoj. M.: Sojuz pediatrov Rossii, 2010–2011. 668 s. (in Russian)].
5. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q. et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137(1). P. 26–30.
6. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al Atopic dermatitis and the atopic march revisited // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 17–27.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме

Профессор Йокота Сюмпэй, Нишиока Кусуки

Научно-исследовательский институт Токийской медицинской школы, Япония

Системные аутовоспалительные синдромы в практике ревматолога представляют собой зачастую значительную трудность для диагностики и лечения, а системная воспалительная патология детского возраста, можно сказать, сложна вдвойне. Ревматологические синдромы у детей гораздо чаще, чем у взрослых, протекают по типу «микстов», что усложняет диагностику, а применение сильнодействующих противовоспалительных и иммуносупрессивных агентов в педиатрической практике не всегда возможно. В этом отношении большую ценность имеет опыт японских ученых – ревматологов-клиницистов и иммунологов, которые в течение последних десятилетий работают над этой проблемой в рамках специальных программ по так называемым «трудноизлечимым заболеваниям», поддержанных Министерством здравоохранения и труда Японии.

Авторы настоящей статьи – ведущие японские ревматологи Сюмпэй Йокота (профессор педиатрической клиники «Фудзи Тораномон», префектура Сидзуока) и Кусуки Нишиока (профессор, директор Института медицинской науки при Токийском медицинском университете), которые неоднократно посещали Россию и представляли результаты своих работ на международных форумах в Москве, Новосибирске, Екатеринбурге. Данные, обобщенные в настоящей статье, касаются вопросов биологической антицитокиновой терапии в педиатрической ревматологии, а именно при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме. В России генно-инженерные биологические препараты уже зарекомендовали себя в ревматологической клинике взрослых. Авторы выражают надежду, что представленный ими опыт терапии аутовоспалительных заболеваний детей и подростков, которые при отсутствии специфической терапии могут проявляться и в более позднем возрасте, окажется полезен российскому читателю.

К.м.н. М.В. Головизнин, переводчик, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский ГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ