



## Терапия атопического дерматита у детей с позиции доказательной медицины

к.м.н., доц. Чикунов В.В.

### Согласительные документы/клинические рекомендации по лечению АД

**Guidelines of care for the management of atopic dermatitis**  
Lawrence F. Eichenfield, MD (Co-chair), Wynnis L. Tom, MD, Sarah L. Chamlin, MD, MSCI, Steven R. Feldman, MD, PhD, Jon M. Hanifin, MD, Eric L. Simpson, MD, Timothy G. Berger, MD, James N. Accepted: October 5, 2013; Published Online: December 02, 2013

**Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report.**  
Allergy 2006; 61: 969–987

**Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I, II**  
J. Ring, A. Alomar, T. Bieber, M. Deleuran, A. Fink-Wagner, C. Gelmetti, U. Gieler, J. Lipozencic, T. Luger, A.P. Oranje, T. Schäfer, T. Schwennesen, S. Seidenari, D. Simon, S. Ständer, G. Stingl, S. Szalai, J.C. Szepletowski, A. Taieb, T. Werfel, A. Wollenberg and U. Darsow. Volume 26, Issue 8, August-2012, Pages 1045–1060

**Атопический дерматит (клинические рекомендации), 2016 г.**

**Japanese guidelines for atopic dermatitis** Allergy International 66 (2017) 230-247

## Определение

Мультифакториальное **хроническое воспалительное** кожное заболевание, которое **сопровождается зудом**, наиболее часто встречается у детей, хотя иногда поражает и взрослых.  
Заболевание **имеет рецидивирующее течение** и нередко **ассоциировано с повышением** сывороточного уровня **Ig E**.

Американская академия дерматологии, 2014

## Диагностические признаки АД

**Важнейшие признаки** (должны присутствовать обязательно)  
Зуд  
Экзематозное воспаление (острое, подострое, хроническое)  
Типичная морфология и возрастной эволюционизм

**Важные признаки** (наблюдаются в большинстве случаев)  
Манифестация в раннем возрасте  
Наличие атопии в клиническом или семейном анамнезе  
IgE-опосредованную гиперчувствительность  
Ксероз (сухость кожи)

**Ассоциируемые признаки** (позволяют заподозрить заболевание)  
Атипичные сосудистые реакции (бледность лица, белый дермографизм)  
Фолликулярный кератоз  
Усиление кожного рисунка ладоней  
Ихтиоз  
Изменения со стороны глаз, периорбитальной области  
Лихенификация  
Пруриго

Американская академия дерматологии, 2014

## Ступенчатая терапия АД EAACI/AAAAI/PRACTALL

Интенсивность

**Только сухость кожи**  
(кожа очистилась)

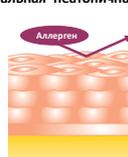
Ступень I  
(ремиссия)

Базовая терапия: увлажняющие, смягчающие средства, **элиминация триггеров**

Akdis CA et al. Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-987  
Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом, 2015 г.

## Зачем лечить кожу, выглядящую здоровой?

**'Нормальная' неатопичная кожа**



Аллерген

Экспрессия филаггрина снижена<sup>1</sup>

Липидный состав изменен<sup>1</sup>

**Барьерная функция эпидермиса нарушена<sup>1,2</sup>**



Рельеф кожи неровный<sup>3</sup>

Проплиферация эпидермоцитов усилена<sup>1</sup>

Трансэпидермальная потеря воды увеличена<sup>1</sup>

Слабовыраженный воспалительный инфильтрат<sup>4</sup>

**Непораженная с виду кожа при АД не является здоровой. Для предотвращения обострений необходима долгосрочная стратегия (проактивная терапия), направленная на коррекцию барьерной функции и устранение субклинического воспаления<sup>1-5</sup>**

1. Prakash E, et al. J Dermatol Sci 2006; 43:159–169;  
2. Cork MJ, et al. J Invest Dermatol 2009; 129:1892–1908;  
3. Habig J, et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000; 13:174–181;  
4. Wollenberg A, et al. Allergy 2009; 64:276–278;  
5. Jensen JM, et al. J Invest Dermatol 2004; 122:1423–1431.

### Изменение кожного барьера у пациентов с атопическим дерматитом

Сухая кожа – один из ведущих симптомов АД

Трансэпидермальная потеря воды

**Здоровая кожа**

Трансэпидермальная потеря воды

**Дефектный кожный барьер при АД**

Corak J Allergy Clin Immunol 2006

<sup>1</sup> Simion F.A., et al. J Cosmet Sci 2005; 56(6):427-44  
<sup>2</sup> Lucky A.W., et al. Pediatr Dermatol 1997; 14(4):321-4

**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств – А**

**До нанесения эмолента**

**Через 20 минут после нанесения эмолента**

### Ступенчатая терапия АД

EAASI/AAAAI/PRAACLALL

Интенсивность

**Умеренные и выраженные симптомы АД**

Ступень III (SCORAD 20-40)

Топические ГКС умеренной и высокой активности и при стабилизации, ингибиторы кальциневрина  
Системные АГ 2 поколения

**Ранние симптомы АД: легкие или умеренные**

Ступень II (SCORAD <20)

1 линия Топические ГКС низкой и средней активности и/или 2 линия - ингибиторы кальциневрина  
Системные АГ 2 поколения

**Только сухость кожи (кожа очистилась)**

Ступень I (ремиссия)

Базовая терапия: увлажняющие, смягчающие средства, элиминация триггеров

Akdis CA et al. Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-987  
Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом, 2015 г.

Слабые	Гидрокортизона ацетат	нет	Гидрокортизон, Рос. компании	С 2 лет
Средней силы	Алклометазона дипропионат	CI	Афлодерм, Белупо, Хорватия	С 6 мес.
Сильные	Метилпреднизолона ацепонат	нет	Комфодерм, Акрихин, Россия	С 4 мес.
	Мометазона фуоат	CI	Элоком, MSD, США	С 6 мес.
	Бетаметазона валерат	F	Акридерм, Акрихин, Россия	С 1 года
	Бетаметазона дипропионат	F	Целестодерм, MSD, США	С 6 мес.
	Флуоцинолона ацетонид	2F	Синаflan, Рос. компании	С 2 лет
Очень сильные	Клобетазола пропионат	F+CI	Дермовейт, GSK, Великобритания	С 1 года

**Наличие фтора и хлора в молекуле – риск побочных эффектов**  
**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств – А**

**ЕКП** Единица кончика пальца  
**FTU** Finger tip unit

1 FTU - количество мази, которая будет выдавлена из трубки 5 мм в диаметре на кончик указательного пальца взрослого  
1 FTU=0,5 г.

Может покрыть 2 ладони взрослого

6 мес. = 9,5 г день = 66,5 г неделю  
4 года = 19,25 г день = 134,75 г неделю  
7 лет = 24,5 г день = 171,5 г неделю

Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017  
Модифицировано из Long CC, Finlay AY (1991) Clinical and Experimental Dermatology 16:444-447.

3-6 мес = 1 FTU  
1-2 года = 1,5 FTU  
3-5 лет = 1,5 FTU  
6-10 лет = 2 FTU

3-6 мес = 1 FTU  
1-2 года = 1,5 FTU  
3-5 лет = 2 FTU  
6-10 лет = 2,5 FTU

3-6 мес = 1,5 FTU  
1-2 года = 2 FTU  
3-5 лет = 3 FTU  
6-10 лет = 4,5 FTU

3-6 мес = 1 FTU  
1-2 года = 2 FTU  
3-5 лет = 3 FTU  
6-10 лет = 3,5 FTU

3-6 мес = 1,5 FTU  
1-2 года = 3 FTU  
3-5 лет = 3,5 FTU  
6-10 лет = 5 FTU

### Длительность применения местных ГК

- Назначение коротких курсов (3 дня) сильнодействующих МГК у детей столь же эффективно, как и длительное применение (7 дней) слабых МГК (A).
- Длительность применения МГК следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация
- Непрерывный курс терапии МГК у детей не должен превышать 2 недели.

Атопический дерматит (клинические рекомендации), 2016 г.

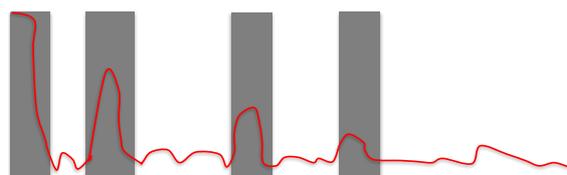
### Оптимальная частота аппликаций местных ГК

Не существует четких доказательств преимущества нанесения МГК 2 раза в сутки по сравнению с однократным нанесением (зависит от фармакокинетики стероида)

1 раз в сутки	1-2 раза в сутки	1-3 раза в сутки	2-3 раза в сутки
Мометазона фуроат	Флутиказон	Гидрокортизона 17-бутират	Гидрокортизон
Метилпреднизолона ацетонат (Комфодерм)		Преднизолон	
		Бетаметазон	

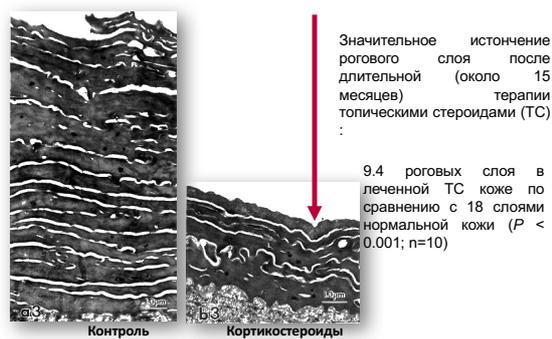
Атопический дерматит (клинические рекомендации), 2016 г.

### Реактивная терапия атопического дерматита



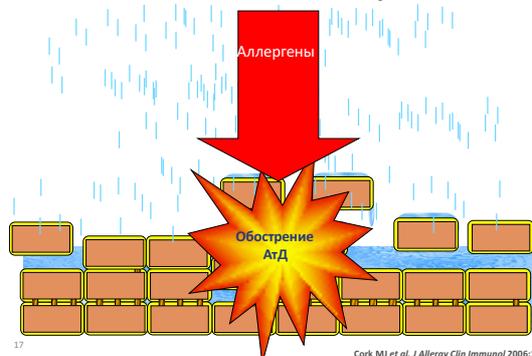
Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017

### Топические стероиды: выраженное утончение рогового слоя



Sheu HM et al. Br J Dermatol 1997;136:884-890.

### Повреждение кожи топическими стероидами увеличивает риск проникновения аллергенов и возникновения обострений



17

Cork MJ et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:3-21.

### Выбор лекарственной формы в зависимости от характера и локализации воспаления

Острое воспаление с выраженным мокнутием, волосистая часть головы, лицо

ЛОСЬОН  
СУСПЕНЗИЯ

ЭПИДЕРМИС

Острое/подострое воспаление (неполная ремиссия), складки кожи

КРЕМ

БАЗАЛЬНЫЙ СЛОЙ

Хроническое воспаление, лихенификация, сухость кожи

МАЗЬ

ДЕРМА

### Ингибиторы кальциневрина

При отсутствии эффекта от местных ГКС  
 Чувствительные участки (лицо, аногенитальные участки, складки кожи)  
 Атрофия кожи вызванная ГКС  
 Потребность в длительной противовоспалительной терапии  
**Уровень доказательности: А**

При обострении АД у пациентов с БА с целью снижения гормональной лекарственной нагрузки  
**Уровень доказательности: А**

Для пациентов с АД <2 лет old 0,03% Такролимус или 1% мазь Пимекролимус  
**Уровень доказательности: А**

Крем Пимекролимус и Такролимус мазь может вызвать жжение и зуд кожи, особенно при нанесении на воспаленную кожу.  
**Уровень доказательности: В**

Guidelines of care for the management of atopic dermatitis  
 Lawrence F. Eichenfield, MD (Co-Chair), Wynne L. Tom, MD, Sarah L. Chamlin, MD, MSCI, Steven R. Feldman, MD, PhD, Jon M. Hanifin, MD, Eric L. Simpson, MD, Timothy G. Berger, MD, James N. Accepted: October 5, 2013; Published Online: December 02, 2013

### Ингибиторы кальциневрина

- Не рекомендуется использовать при бактериальной и/или вирусной инфекции.
- В период лечения следует избегать искусственного или избыточного естественного ультрафиолетового облучения кожи.
- Нельзя назначать больным с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или пациентам, принимающим иммуносупрессивные препараты.
- Смягчающие и увлажняющие средства можно **применять сразу** после нанесения **пимекролимуса**.
- После нанесения **такролимуса не рекомендуется использовать смягчающие и увлажняющие средства в течение 2 часов после его нанесения**, т. к. это снижает эффективность лечения такролимусом.

Атопический дерматит (клинические рекомендации), 2016 г.

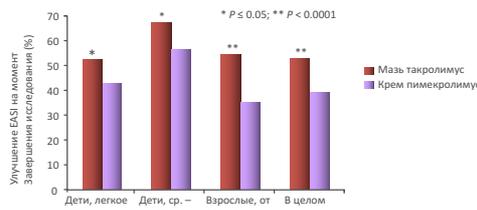
### Ингибиторы кальциневрина

- Препараты блокаторов кальциневрина наносят тонким слоем на пораженную поверхность **2 раза в день**
- Учитывая очень незначительное системное всасывание ингибиторов кальциневрина, ограничений **общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи и длительности лечения не существует**
- Препараты можно наносить на любые участки кожного покрова, включая голову, лицо, шею, кожные складки, а также периорбитальную область и веки

Атопический дерматит (клинические рекомендации), 2016 г.

### Такролимус превосходит по эффективности пимекролимус

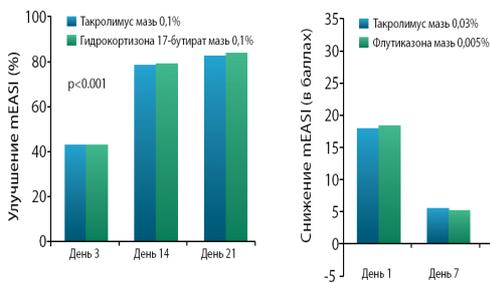
Использование мази такролимуса 0.1%† или 0.03% дважды в день в течение 6 недель приводит к более выраженному улучшению EASI, чем пимекролимус



Paller AS, et al. J Am Acad Dermatol 2005; 52:810-822.

†Лечение в течение 6-ти недель; N = 1065 взрослых и детей с АД. EASI = индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index)

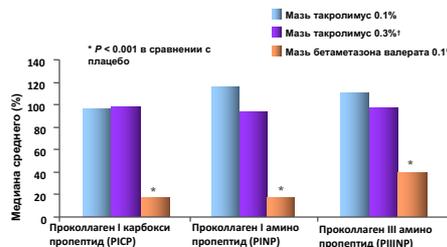
### Эффективность такролимуса сравнима с местными ГКС



Reitamo J Allergy Clin Immunol 2002; 109:547-55; Doss N. et al. Efficacy of tacrolimus vs fluticasone (Ped Allerg Immunol 2009).

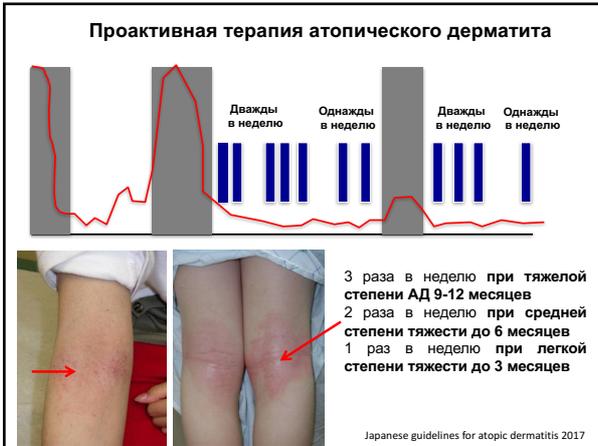
### Мазь такролимус не вызывает атрофии кожи

- Через 7 дней лечения такролимусом средние показатели маркеров экспрессии коллагена были близки к 100% и не отличались от плацебо
- При использовании кортикостероида бетаметазона валерата маркеры экспрессии коллагена снижались уже через 7 дней применения.



†Мазь такролимус 0.3% на рынок не выводилась

Reitamo S, et al. J Invest Dermatol 1998; 111:396-398.



### Такролимус 0,03% и 0,1%

1. **Лечение обострений** АД (средней степени тяжести и тяжелых форм) у взрослых и детей старше 2х лет (0,03% до 16 лет; 0,1% старше 16 лет)
2. **Поддерживающая терапия** АД (средней степени тяжести и тяжелых форм) у пациентов с частыми обострениями (свыше 4х эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии

Лечение обострений	Профилактика обострений
Такролимус мазь 0,03% <b>2 раза в день</b> в течение 3х недель, затем <b>1 раз в день</b> до полного очищения кожи и исчезновения симптомов обострения	Такролимус мазь 0,03% <b>2 раза в неделю</b> (напр., понедельник и четверг), <b>1 раз в день</b> , вечером, применять рекомендуется в течение 1 года

Через год у детей лечение временно прекращают, после чего врач решает вопрос о необходимости продолжения терапии

### Атопичная кожа в сравнении со здоровой кожей отличается усиленной адгезией *S.aureus*

Normal    Atopic dermatitis

Частота колонизации кожи *S.aureus* у здоровых лиц 5-40%  
У лиц, страдающих атопическим дерматитом 60-90%

© 2001 Elsevier, Cho S.H., et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 269-274

### Вирусы и бактерии

Использование системных антибиотиков в лечении неинфицированного АД не рекомендуется (B)  
При АД повышается риск поражения золотистым стафилококком (B)  
Системные антибиотики целесообразны у пациентов с клиническими признаками бактериальных инфекций в дополнение к стандартной терапии (актуальные ГКС) (C)  
В районах с высоким уровнем MRSA лечение следует начинать с клиндамицина, доксициклина или триметоприм-сульфаметоксазола до получения результата бак.посева (A)  
Системные противовирусные средства должны быть использованы при лечении герпетического АД (B)  
Необходимо учитывать возможность инфицирования грибами (*Malassezia*) у подростков при упорном течении АД с поражением головы и шеи (C)

**Сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств – А**

Американская академия дерматологии, 2014  
Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I, II, 2012

- **Пимафукорт** (гидрокортизон, гентамицин, неомицин) – с рождения
- **Тридерм** (бетаметазона дипропионат, клотримазол) с 2 лет
- **Акридерм ГК** (бетаметазона дипропионат, гентамицин, клотримазол) с 2 лет
- **Акридерм гента** (бетаметазона дипропионат, гентамицин) с 1 года
- **Кандид Б** (беклометазон, клотримазол) не указано

## Применение наружных антигистаминных препаратов

Не рекомендуются из-за риска абсорбции и развития контактного дерматита.

**Уровень доказательности: В**

Американская академия дерматологии, 2014

## Системные антигистаминные препараты

**Сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств – С**



Кратковременное применение седативных антигистаминных средств может давать положительный эффект при нарушении сна, связанном с зудом, но не должно отменять наружную терапию (С)

Неседативные антигистаминные препараты не рекомендуются для лечения АД в отсутствие признаков крапивницы или других atopических состояний (С)

Американская академия дерматологии, 2014

Атопический дерматит (клинические рекомендации), 2016 г.

## Ступенчатая терапия АД EAACI/AAAAI/PRACTALL



Akdis CA et al. Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-987

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом, 2015 г.

## Системные кортикостероиды

Применение системных ГКС (преднизолон) может рассматриваться при лечении тяжелого АД (кратковременные курсы), однако отсутствует достаточное количество исследований по данному вопросу.

Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969-987

Благодарю за внимание!