

Е.А. Ошивалова, к.м.н.,
кафедра дерматовенерологии
Национальная медицинская академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика,
Государственное научное учреждение «Научно-практический центр
профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами



К.м.н.
Е.А. Ошивалова

Инновационные технологии увлажнения кожи и топической терапии у пациентов с атопическим дерматитом

В практической работе врача-дерматовенеролога нередко случаи обращения пациентов с симптомом сухости кожи, который может выступать как монопризнак, так и в комплексе с другими жалобами.

Структура и функциональная активность кожи во многом зависят от содержания и распределения в ней влаги. Сухость кожи влечет за собой повышенную проницаемость для токсичных и сенсибилизирующих веществ, способствует развитию иммунных нарушений и формированию аллергического воспаления [1–3].

В поддержании водного баланса участвуют многочисленные структуры, регулирующие скорость трансэпидермальной потери влаги (transepidermal water loss – TEWL) и осуществляющие поступление воды из дермы в эпидермис [12]. Особую роль в процессах гомеостаза влаги играет роговой слой эпидермиса [4], нарушение его гидратации является одной из причин патологической десквамации эпителия и развития ксероза [5]. В эпидермисе контроль водного баланса осуществляется компонентами рогового слоя – натуральным увлажняющим фактором, липидами кожи, кожным салом и кератином [7].

Достаточный уровень увлажненности рогового слоя поддерживается уникальной структурой, которая

исследователями сравнивается с кирпичной стеной. Роль «кирпичей» выполняют корнеоциты, а «цемента» – высокоспециализированные межклеточные липиды [6]. К таким липидам относят *керамиды, или церамиды* (англ. ceramides), холестерол, жирные кислоты, а также фосфолипиды, гликосилкерамиды, свободные сфингоидные основания и сульфат холестерола [3]. Синтез этих веществ осуществляется в особых органеллах клеток зернистого слоя – ламеллярных тельцах. В дальнейшем керамиды образуют билипидные прослойки между корнеоцитами и формируют основной барьер, препятствуя тем самым TEWL [4]. К функциям керамидов относят также регуляцию темпа десквамации, влияние на дифференцировку кератиноцитов [3]. Липосомальные препараты на основе керамидов обладают хорошим косметическим эффектом [12].

Одним из механизмов, препятствующих пересушиванию кожного покрова, является формирование на поверхности кожи *водно-липидной мантии*. Кожное сало – секрет сальных желез – заполняет их выводные протоки, устья волосяных фолликулов и постепенно распределяется по бороздкам кожи, покрывая всю поверхность кожи слоем толщиной 7–19 мкм [12]. Одновременно на поверхность кожи попадает секрет

потовых желез, при смешивании с кожным салом он эмульгируется за счет гидрофильных высокомолекулярных алифатических спиртов и холестерина [7]. Таким образом, на поверхности тела образуется сплошная тонкая водно-жировая эмульсионная пленка, названная водно-липидной мантией, которая придает эластичность и препятствует пересушиванию кожного покрова [7, 12]. В состав водно-липидной мантии входят и керамиды, находящиеся между клетками рогового слоя [12].

Натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF) – это целый комплекс органических молекул на поверхности корнеоцитов, обладающий способностью связывать воду [4]. К нему относятся свободные аминокислоты (40%); пироглутамат натрия (12%); мочевины (7%); аммиак, креатинин и др. органические соединения (17%); магний (1,5%); калий (4%); кальций (1,5%); натрий (5%); молочная и лимонная кислоты, ионы хлорида и фосфата (12%) [4, 12]. Нарушение их баланса влечет за собой изменение состава NMF и, как следствие, неспособность кожи удерживать влагу. От количества влаги, связанной с NMF, зависит и эластичность рогового слоя. Доказано, что в жирной и нормальной коже больше NMF, чем в сухой [6].

Кератин – конечный продукт жизнедеятельности эпидермиса, характеризуется стойкостью по отношению к механическим, физическим и химическим факторам [3]. По мнению некоторых авторов, кератин, являясь коллоидом, в воде набухает и связывает молекулы воды [12].

Для поддержания гомеостаза влаги также необходим адекватный темп ороговения кератиноцитов. Известно, что в норме в клетках эпидермиса этот процесс регулируется особым белком, находящимся в клетках шиповатого слоя, – профилаггрином. В клетках зернистого слоя этот белок преобразуется в филаггрин и находится в кератогиалиновых гранулах [8, 9]. В дальнейшем именно наличие филаггина в клетках эпителия способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет в единый комплекс [10]. Исходом такой агрегации является превращение клетки в постклеточную структуру – роговую чешуйку. Термин «филаггрин» является собирательным, он составлен из нескольких слов: filament aggregating protein, что означает «протеин, способствующий агрегации филаментов» [9].

Ранее считалось, что вода просачивается в верхние слои кожи по закону перфузии [7]. Свободные аминокислоты, образующиеся при разрушении белка филаггина, поддерживают в корнеоцитах высокое осмотическое давление, что вызывает приток воды, которая сохраняется даже при пониженной влажности окружающей среды [10].

Однако в последние годы установлено, что в поддержании нормального уровня гидратации эпидермиса большое значение имеет также механизм облегченной диффузии, то есть попадания молекул воды через водные каналы, названные аквапоринами [3]. **Аквапорины** представляют собой мембранные белки, формирующие сквозные поры на поверхности клеток, через которые проходит вода, а также небольшие водорастворимые

соединения – глицерин и мочевины. За открытие этих белков в 2003 г. группе ученых во главе с Питером Эгром присуждена Нобелевская премия по химии [8].

При кожной патологии, характеризующейся нарушением барьерной функции и сухостью кожи, наблюдается изменение экспрессии аквапоринов [3, 12]. В эпидермисе человека присутствует основной аквапорин кожи – аквапорин-3 (AQP-3), расположенный на мембране кератиноцитов [3]. Интересным является факт, что экспрессия AQP-3 снижается прямо пропорционально степени эксудации при экземе, в то же время при atopическом дерматите (АД) отмечается его повышенная экспрессия [13]. Известно, что при уменьшении содержания AQP-3 нарушается гидратация эпидермиса и барьерная функция кожи, снижается ее эластичность [14].

Несмотря на большое количество работ, причины возникновения ксероза кожи в настоящее время остаются изученными не окончательно. Вместе с тем известно, что сухость кожи является распространенным симптомом при кожных заболеваниях со сложным механизмом патогенетического развития, таких как АД, псориаз, экзема, ихтиоз и многие других [11, 14].

Например, ксероз кожи при АД обусловлен изменениями в составе керамидов рогового слоя и снижением синтеза филаггина [13, 14], что приводит к уменьшению содержания аминокислот в составе NMF и уменьшению влагоудерживающей способности кожи [11].

В коже пациентов с АД происходит уменьшение образования сфинголипидов 1-го и 3-го типов, являющихся основным компонентом межкератиноцитарного цемента рогового слоя. Это приводит к нарушению экспрессии сфингомиелиндацилазаподобных энзимов, что создает плацдарм для размножения условно-патогенной флоры, синтезирующей керамидазу – фермент, разлагающий керамиды [6].

Также отмечают патологические изменения метаболизма основных жирных кислот – линолевой (омега-6) и линоленовой (омега-3). Это способствует расслаиванию мембран и увеличению проницаемости рогового слоя, что быстро приводит к проникновению через роговой слой токсинов, аллергенов, бактерий. При замене линолевой кислоты на более насыщенную олеиновую кислоту нарушается не только проницаемость, но и нормальная дифференцировка кератиноцитов. Наблюдается утолщение и быстрое слущивание эпидермиса – гиперкератоз. Наиболее серьезные нарушения при дефиците линолевой кислоты связаны с нарушением в обмене простагландинов, которые являются регуляторами, в том числе и местного иммунитета [11, 13, 14]. Совокупность всех факторов наглядно показывает возможность быстрого присоединения вторичной инфекции, что в свою очередь замыкает и поддерживает «порочный круг» клинических проявлений АД.

В случае дегидратации рогового слоя кожа выглядит шелушащейся, чешуйки плотно прикреплены в центральной части, а по периферии несколько отстают от поверхности кожи и отделены друг от друга трещинообразными бороздками [5]. Субъективно этот процесс может сопровождаться чувством стягивания, иногда – чувством зуда, а у больных АД – выраженным зудом кожи [8]. В случае atopии сухая

кожа более склонна к быстрому развитию покраснения и воспаления [11].

Важным этапом ухода за сухой кожей при АД является ее адекватное увлажнение.

Рост числа увлажняющих средств, различных по механизму действия, происходит параллельно углублению знаний о физиологии кожи.

При выборе современных увлажняющих средств отдается предпочтение комплексам, которые способствуют регидратации рогового слоя эпидермиса, восстанавливают барьерную функцию кожи, предупреждают развитие воспалительного процесса (в случае хронического заболевания кожи), уменьшают потребность в средствах активной терапии и удобны в применении [11]. Эти препараты, являясь средствами лечебной косметики, не только успешно справляются с симптомами многих кожных заболеваний, но и нередко устраняют причину их появления, так как содержат в своем составе биосовместимые и биоактивные компоненты [2]. Безусловно, одним из важных направлений в лечебной косметике остается разработка средств по уходу за сухой и очень сухой кожей у пациентов с АД [5].

Фундаментальные исследования в области цитологии, биохимии и биофизики кожи привели к появлению инновационной технологии AquaPorin, которая значительно повысила эффективность применения увлажняющих средств. Именно данная технология используется при создании препаратов серии Eucerin Urea (Beiersdorf, Германия). Благодаря комбинации 5–10% мочевины и молочной кислоты, церамида-3, глико-глицерола и технологии AquaPorin достигается многофакторное воздействие на механизм формирования ксероза: восстановление NMF и билипидных прослоек, препятствие избыточной TEWL и активная стимуляция синтеза аквапоринов [3]. Такая система обеспечивает косметическое средство рядом дополнительных свойств: отсутствует окклюзионный эффект, восстанавливаются барьерные свойства кожи, повышается способность к увлажнению глубоких слоев эпидермиса, удерживаются и восполняются физиологические липиды, происходит равномерное распределение влаги между корнеоцитами [6, 13].

Подтвержденной клиническими исследованиями особенностью линии препаратов Eucerin Urea считается патогенетически обоснованное их применение при таких заболеваниях, как АД, ихтиоз, псориаз [6, 7, 13], а также всевозможных вариантах экзогенно обусловленной сухости кожи [6, 8].

В настоящее время доказано, что постоянное применение комбинированных увлажняющих кожный покров средств является существенным компонентом не только правильного гигиенического ухода, но и неотъемлемой частью терапии многих дерматозов. Поэтому *целью нашей работы* было селективное использование наряду с базисной терапией 5% дневного и ночного увлажняющих кремов для лица, 5% легкого и 10% насыщенного увлажняющего лосьона для тела, 5% шампуня для волосистой части головы линии Eucerin Urea у пациентов с АД.

Под нашим наблюдением находилось 17 подростков с АД. Из них 11 пациентов (средний возраст — $15,4 \pm 1,1$ года) составили основную исследовательскую

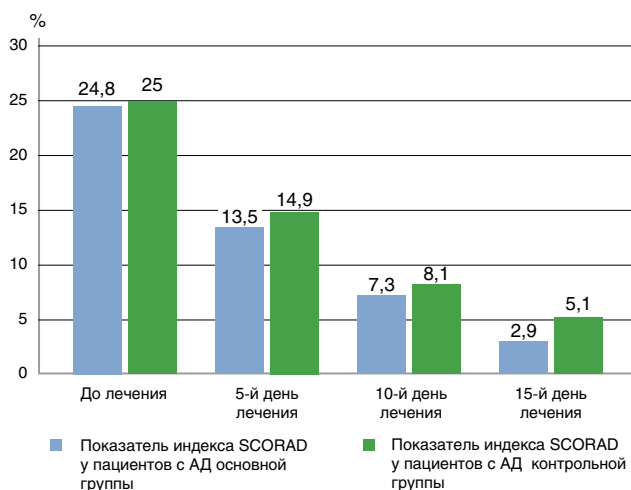


Рис. 1. Изменение индекса SCORAD у пациентов с АД при применении увлажняющих средств Eucerin Urea

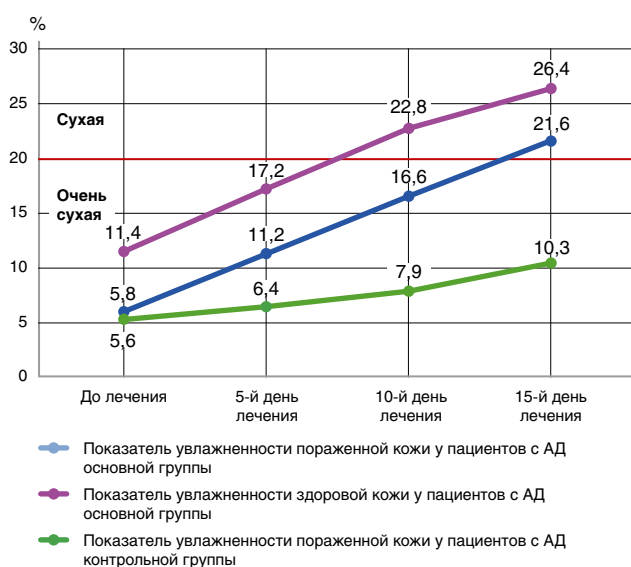


Рис. 2. Изменение степени сухости кожи у пациентов с АД при применении увлажняющих средств Eucerin Urea

группу и использовали увлажняющие средства Eucerin Urea, а 6 подростков (средний возраст – $14,8 \pm 1,8$ года) вошли в контрольную группу.

Степень тяжести дерматоза и клинической эффективности используемой наружной комбинированной терапии в динамике оценивалась методом подсчета индекса SCORAD до начала лечения и на 5-, 10- и 15-й дни терапии. Скрининг изменения степени относительной увлажненности кожного покрова измерялся методом корнеометрии.

До начала лечения состояние всех больных было оценено как средней степени тяжести: средний показатель индекса SCORAD у больных основной группы составил 24,8 балла, у больных контрольной группы – 25,0 балла. В течение 15-дневной комплексной терапии у пациентов обеих групп наблюдалась положительная клиническая динамика. Но снижение индекса SCORAD у исследуемых основной группы было более значимое (в 8,5 раза), чем в группе сравнения (в 4,9 раза; рис. 1). Параллельно у больных основной группы наблюдалось уменьшение степени сухости участков здоровой (в 2,3 раза) и воспаленной кожи (в 3,7 раза) и переход показателя из сегмента «очень сухая кожа» в сегмент «сухая кожа». У больных

контрольной группы увлажненность кожного покрова существенно не изменилась и не вышла за сегмент «очень сухая кожа» (рис. 2), что может свидетельствовать о недостаточном снижении интенсивности воспалительного процесса и возможном рецидиве заболевания.

Таким образом, применение увлажняющих средств линии Eucerin Urea у пациентов с АД обеспечивает комплексный уход за сухой, очень сухой и воспаленной кожей. Данные лечебно-косметические средства соответствуют основным требованиям, предъявляемым к современным увлажняющим препаратам; их применение принципиально важно наряду с назначением патогенетической терапии, так как обеспечивает закрепление ремиссии путем восстановления кожного барьера.

Основопологающим звеном лечения АД, особенно в фазе обострения, является наружная терапия, которая оказывает противовоспалительный и противозудный эффект, устраняет или осуществляет профилактику бактериальной, грибковой и вирусной инфекций кожи [4]. Кроме того, через нервно-рецепторный аппарат наружная терапия оказывает благоприятное влияние и на организм в целом [5].

В фазу обострения традиционно используют топические кортикостероиды (ТКС), которые доказали свою эффективность. Однако ТКС не могут использоваться на больших участках кожи или продолжительное время в связи с возможным развитием побочных эффектов. Многие пациенты, особенно родители детей, страдающих АД, стремятся использовать более безопасные, но не менее эффективные альтернативы традиционным методам наружного лечения.

Профессиональное понимание и научное обоснование механизмов развития АД позволили создать высокоэффективный препарат Acute Care Cream AtopiCONTROL (Beiersdorf, Германия), подавляющий симптомы острого воспаления кожи сопоставимо с действием ТКС, но без развития побочных эффектов.

С целью эффективного воздействия на фазу обострения в препарате AtopiCONTROL используется **инновационное сочетание активных ингредиентов:**

- **menthoxypropandiol** – нейроактивный агент, блокирует чувство зуда;
- **licochalcone A** – противовоспалительный компонент, сокращает синтез и высвобождение медиаторов воспаления;
- **decandiol** – антибактериальный компонент;
- **омега-6 жирные кислоты** – восстановление кожного барьера, смягчение кожи;
- **церамид 3** – восстановление гидро-липидного барьера кожи.

В университетской клинике Любек (Германия) было проведено клиническое исследование по определению эффективности использования Acute Care Cream AtopiCONTROL у взрослых пациентов с АД в острой фазе заболевания в сравнении с 1% гидрокортизоном. Дизайн исследования заключался в нанесении одному и тому же пациенту в течение 1 нед на кожу одного локтевого сгиба активного крема, а на кожу другого локтевого сгиба – 1% гидрокортизона. Затем следовала наружная базисная терапия в течение 3 нед. В процессе



Рис. 3. Пациент Н. Явления АД в периоральной зоне: а – до лечения, б – после лечения



Рис. 4. Пациент М. Симптомы АД на коже верхних конечностей: а – до лечения, б – после лечения

исследования проводили оценку следующих параметров: сухость кожи, интенсивность зуда, SCORAD, TEWL.

В результате получены данные о том, что Acute Care Cream AtopiCONTROL эффективно снижает тяжесть клинических проявлений АД, повышает барьерную функцию кожи, снижает интенсивность зуда и уменьшает колонизацию *S. aureus*. Отмечен высокий уровень комфорта нанесения и переносимости препарата. Основным результатом проведенных исследований: Acute Care Cream AtopiCONTROL является эффективной альтернативой ТКС в период обострения АД.

Кафедрой дерматовенерологии Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П.Л. Шупика на базе Киевской городской клинической кожно-венерологической больницы было проведено клиническое исследование переносимости и эффективности препарата Acute Care Cream AtopiCONTROL. В исследовании принимали участие 2 группы пациентов: 1-я группа (14 человек) – больные с АД, получающие наружно топический глюкокортикостероид; 2-я группа (12 человек) – использующие наружно комплексный препарат AtopiCONTROL.

Курс лечения составил 7–14–21 (2-я группа) день. Степень выраженности элементов высыпаний и субъективных жалоб учитывали по системе SCORAD. Проведенные наблюдения подтвердили эффективность применения комплексного препарата и открыли новые перспективы в терапии дерматозов с хроническим иммунокомпетентным воспалением кожи (АД, периоральный дерматит, периорбитальный дерматит, экзема и др. (рис. 3, 4).

Литература

1. Калужная Л.Д. Атопический дерматит и сухость кожи // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 1. – С. 27–18.
2. Медведева И.И. Практическая косметология: учебное пособие. – Изд. 3-е. – К.: Украинский Допплеровский Клуб, 2013. – 463 с.: ил., табл.
3. Ткаченко С., Эрнандес Е. Аквапорины в регуляции водного баланса кожи // Косметика и медицина. – 2011. – № 2. – С. 26–33.
4. Barcoo D., Gimenez-Armao A. A dysfunction of the epidermal barrier / Actas Dermosifiliogr. – 2008. – № 99. – P. 671–682.
5. Bogunieqicz M., Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation / Immunol Rev. – 2011. – № 242. – P. 233–246.
6. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions / J Allergy Clin Immunol. – 2006. – № 118 (1). – P. 3–21.
7. Hoffjan S, Steimmeler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis / British Journal of Dermatology. – 2007. – № 157. – P. 441–449.
8. Hon K.L., Wang S.S., Leung T.F. The atopic march: from skin to the airways / Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2012. – № 11 (1). – P. 73–77.
9. Heimall J., Spengel J.M. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics / Expert Rev Clin Immunol. – 2012. – № 8 (2). – P. 189–197.
10. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / New England Journal of Medicine. – 2011. – № 365 (14). – P. 1315–1327.
11. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation / Allergol Int. – 2013. – № 62 (2). – P. 151–161.
12. Li Feng, Trumbull C.T. et al. Barrier disruption revealed physiological differences in dry and normal skin / Journal of the American Academy of Dermatology. – 2011. – Vol. 64, Issue 2. – P. AB57.
13. Simpson E.L. et al. Atopic Dermatitis / Journal of the American Academy of Dermatology. – 2005. – № 53 (1). – P. 115–128.
14. Williams H.C. Atopic Dermatitis / New England Journal of Medicine. – 2005. – № 352 (22). – P. 2314–2324.