

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15702361>

Хаитов К.Н., Курбанов О.Ж.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Введение.

Атопический дерматит (AD) является мультифакторным воспалительным заболеванием кожи с хроническим рецидивирующим течением. Современные данные указывают на ключевую роль нарушений эпидермального барьера, иммунной дисрегуляции, микробной колонизации кожи и психоэмоциональных факторов как триггеров и модуляторов заболевания.

Иммунопатогенез AD характеризуется преобладанием ответа Т-хелперов второго типа (Th2), а также активацией дендритных клеток, макрофагов, кератиноцитов, тучных клеток и эозинофилов. Эти клетки способствуют продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-4, IL-5 и IL-13, что лежит в основе хронического воспаления кожи.

Атопический дерматит (АД) обычно проявляется экзематозными высыпаниями, сухостью кожи и выраженным зудом [1–5]. Клинические проявления зависят от возраста пациента и нередко сопровождаются другими атопическими состояниями, такими как пищевая аллергия, бронхиальная астма и аллергический ринит. В патогенезе АД задействовано множество генетических и внешнесредовых факторов, а также их взаимодействие, что обуславливает значительное разнообразие симптомов по выраженности, морфологии и динамике. Современные исследования подчеркивают роль нарушений кожного барьерного слоя, дисрегуляции иммунной системы, микробной колонизации кожи, повышенной восприимчивости к инфекциям и ряда психоэмоциональных триггеров в развитии и обострении заболевания.

За последние три десятилетия заболеваемость атопическим дерматитом (АД) в развитых странах значительно возросла – в два или даже три раза [4–7]. В настоящее время, по разным данным, от АД страдают от 15% до 30% детей и от 2% до 10% взрослого населения. В большинстве случаев (около 60%) заболевание манифестирует в первые 12 месяцев жизни, хотя его дебют возможен в любом возрасте. У примерно 70% детей наблюдается полная ремиссия симптомов до достижения подросткового возраста. К числу

факторов, повышающих риск хронического течения АД и его сохранения во взрослой жизни, относятся раннее начало заболевания, наличие семейного анамнеза и ранняя сенсibilизация к аллергенам [8, 9].

Этиопатогенез атопического дерматита (АД) остаётся недостаточно изученным и представляет собой результат сложного взаимодействия наследственных и внешнесредовых факторов [1, 4, 10–16]. Ключевыми звеньями патогенеза АД считаются нарушения эпидермального барьера, иммунные дисфункции и изменение состава кожного микробиома, при этом все эти процессы могут модифицироваться под влиянием генетических и экологических детерминант. Особенно значимыми механизмами считаются повреждение барьерной функции кожи и отклонения в иммунной регуляции. Нарушение целостности кожного барьера облегчает проникновение аллергенов, патогенов и раздражающих веществ, что влечёт за собой активацию иммунной системы и выброс провоспалительных медиаторов. Это, в свою очередь, приводит к расстройствам как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа на внешние стимулы. При этом адаптивный компонент представлен преимущественно Th2-типом ответа, с активацией эозинофилов, продукцией IgE и секрецией таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31.

Существенную роль в нарушении барьерной функции кожи играет дефицит филагтрина – структурного белка рогового слоя, синтезируемого наряду с кератином. Мутации в гене филагтрина, локализованном на хромосоме 1q21, часто обнаруживаются у больных АД и ассоциированы с выраженными нарушениями кожного барьера. Это обуславливает увеличение трансэпидермальной потери воды (TEWL) и снижение уровня естественных увлажняющих факторов (NMF), образующихся в процессе метаболизма филагтрина [10, 11]. Кроме того, у пациентов с АД наблюдается повышение pH кожи, которое усиливает активность ферментов, таких как сериновые протеазы и калликреины. Это негативно влияет на синтез церамидов – ключевых компонентов липидного барьера. Также установлено, что повышенная активность сфингомиелиндацилазы приводит к снижению уровня церамидов, создавая условия для более лёгкого проникновения внешних аллергенов в ослабленный эпидермис [11–13].

У пациентов с атопическим дерматитом (АД) наблюдается взаимосвязь между иммунологическими и структурными дефектами кожного барьера. Генетические предпосылки играют важную роль в нарушении иммунного компонента эпидермального барьера. В частности, участок хромосомы 5q31-33 включает кластер генов, регулирующих синтез Th2-клеток и продукцию

таких медиаторов воспаления, как интерлейкины IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [14–16]. Недостаток филагтрина способствует усиленной экспрессии тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), который играет ключевую роль в инициации воспалительной реакции в коже при АД. TSLP активирует дендритные клетки, способствующие дифференцировке Th2-лимфоцитов и выработке провоспалительных цитокинов.

У лиц с АД повышенная концентрация Th2-цитокинов ассоциирована с активацией сериновых протеаз. Кроме того, такие медиаторы, как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), а также IL-4, IL-13 и IL-31, стимулируют выработку TSLP и одновременно подавляют синтез длинноцепочечных жирных кислот, тем самым нарушая целостность липидного барьера [12]. Интерферон- γ (IFN- γ) также вносит вклад в патогенез, способствуя продукции кератиноцитами провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-31, который тесно связан с ощущением зуда и реакцией расчесывания [17, 18]. Воздействие аллергенов и патогенных микроорганизмов дополнительно усиливает экспрессию TSLP, IL-25 и IL-33, тем самым активируя Th2-опосредованный воспалительный каскад, лежащий в основе хронического и рецидивирующего характера АД.

Повреждение эпидермального барьера при атопическом дерматите (AD) сопровождается локальной гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами сосудистого эндотелия. Это облегчает миграцию воспалительных клеток, формирующих кожный инфильтрат [21]. Нарушение барьерной функции связано с дефицитом филагтрина, сниженной экспрессией других структурных белков, аномалиями липидного состава и повышенной активностью эндогенных сериновых протеаз. Всё это приводит к повышенной проницаемости рогового слоя и способствует запуску патологического воспалительного каскада.

В острых и хронических поражениях кожи при АД отмечается выраженная экспрессия цитокинов Th2-типа: IL-4, IL-5 и IL-13. Причём даже в клинически неизменённой коже больных наблюдается повышение уровней IL-4 и IL-13, что не характерно для других медиаторов, таких как IL-5 или IFN- γ . IL-4 и IL-13, совместно с костимулирующими молекулами, способствуют дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие IgE.

На поверхности миелоидных дендритных клеток – клеток Лангерганса и воспалительных дендритных эпидермальных клеток (IDEC) – обнаружены рецепторы к IgE. IDEC продуцируют цитокины Th1-типа, а клетки

Лангерганса играют ключевую роль в запуске аллергического иммунного ответа и презентации антигена Т-клеткам. Последние, в свою очередь, мигрируют в эпидермис, выделяя медиаторы воспаления, способствующие апоптозу кератиноцитов [19].

Стимуляция IDEC приводит к секреции провоспалительных факторов, поддерживающих иммунную активацию. Кроме того, в поражённых участках кожи при АД отмечается значительное повышение экспрессии IL-31, что может играть роль в патогенезе зуда и поддержании хронического воспаления.

Клиническая картина атопического дерматита (АД)

Атопический дерматит (АД) характеризуется чрезвычайно разнообразной клинической картиной, зависящей от возраста пациента, локализации поражений, тяжести заболевания, его длительности, а также возможных осложнений, таких как вторичные инфекции [26].

Экзематозные поражения сопровождаются выраженным зудом и могут проявляться в острой, подострой или хронической форме. Тяжесть симптоматики варьирует от лёгких до крайне тяжёлых форм. Течение заболевания преимущественно хроническое, рецидивирующее, с чередующимися фазами ремиссии и обострения различной продолжительности. У части пациентов наблюдается сезонность проявлений — обострения чаще возникают весной и осенью и могут сопровождаться такими коморбидными состояниями, как аллергический риноконъюнктивит или бронхиальная астма.

Пациенты с АД, как правило, имеют генетическую предрасположенность к синтезу аллерген-специфических IgE в ответ на контакт с аллергенами. Это может реализоваться в клиническую картину «атопического марша» — последовательного развития атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы и пищевой аллергии. У большинства пациентов подтверждается наличие IgE-зависимой сенсибилизации (т.н. *внешняя форма АД*). Однако существует и *внутренняя форма АД*, при которой аллергическая сенсибилизация отсутствует [27].

Следует учитывать возможные сопутствующие заболевания у пациентов с АД. У таких больных чаще выявляются:

- хронический риносинусит,
- носовые полипы,
- оральная аллергия,
- пищевая крапивница и анафилаксия,
- эозинофильный эзофагит,

- ихтиоз обыкновенный,
- офтальмологические патологии (например, кератоконъюнктивит) [28–30].

Ряд других состояний также может ассоциироваться с АД, хотя их связь остаётся предметом дискуссии. Среди них – ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, анемия, а также повышенный риск некоторых онкологических заболеваний, включая лимфомы и рак кожи.

Зуд при атопическом дерматите (АД) может быть обусловлен множеством факторов, в том числе колонизацией кожи золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и нарушениями микробиома кожи. Известно, что *S. aureus* может продуцировать суперантигены, усиливающие воспаление и провоцирующие зуд [7, 24].

Микробиом кожи включает весь спектр микроорганизмов, обитающих на поверхности эпидермиса: преимущественно бактерии, но также вирусы, грибки и простейшие. Его состав зависит от индивидуальных особенностей организма, а также от анатомической области. Факторами, влияющими на состав микробиома, являются толщина кожи, уровень рН, температура, влажность, воздействие ультрафиолета, а также состав и количество кожного сала [24].

Микроорганизмы, обитающие на коже, находятся в сложных взаимосвязях друг с другом и с хозяином. Они выполняют важные функции, включая участие в метаболизме, регуляции врождённого и адаптивного иммунного ответа, поддержании эпидермального барьера и защите от патогенов за счёт конкуренции и выработки антимикробных веществ. Ключевой характеристикой здорового микробиома является его разнообразие и стабильность.

Дисбаланс в составе микробиома кожи – дисбиоз – играет важную роль в развитии и поддержании воспаления при АД. Нарушения микробиома наблюдаются у всех пациентов с АД, включая тех, кто страдает от лёгких форм заболевания [7, 8, 21, 24, 25]. У таких пациентов фиксируется снижение численности комменсальных бактерий (например, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium*) и избыточный рост *Staphylococcus aureus* [25, 26].

Примечательно, что изменения микробиома часто предшествуют клиническому проявлению АД, что подчёркивает необходимость ранней профилактики. Поддержание физиологического баланса микробиоты возможно с помощью ежедневного ухода за кожей, включающего применение нейтральных очищающих средств и смягчающих препаратов (эмолентов),

способствующих восстановлению барьерной функции и снижению риска обострений.

Для оценки тяжести атопического дерматита (AD) существует множество инструментов, однако большинство из них преимущественно применяются в рамках клинических исследований и лишь изредка – в рутинной клинической практике. Среди 16 валидированных шкал наибольшее признание получили Индекс площади и тяжести экземы (EASI) и Индекс оценки атопического дерматита (SCORAD) [36, 37].

Индекс EASI демонстрирует удовлетворительные показатели валидности, чувствительности к изменениям, внутренней согласованности, а также межценочной и межоператорской надёжности. Однако его интерпретируемость и практическая применимость в реальной клинической обстановке остаются ограниченными.

В свою очередь, индекс SCORAD обладает высокой валидностью, чувствительностью к изменениям, надёжной интерпретируемостью и воспроизводимостью при оценке одним и тем же специалистом (интраоператорной надёжностью). Однако его межценочная надёжность считается менее стабильной [38].

Для стандартизации и валидации методов оценки тяжести AD была создана международная инициатива HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema), направленная на гармонизацию показателей исходов при экземе. В рамках этой инициативы основными параметрами качества оценки заболевания признаны: выраженность клинических симптомов, качество жизни пациентов и возможность долгосрочного наблюдения [39].

Уход за кожей является краеугольным камнем в терапии пациентов с атопическим дерматитом (AD) и должен проводиться на постоянной основе – как в период обострения, так и в фазу ремиссии. Эффективная профилактика обострений включает широкий спектр вмешательств: избегание контакта с аллергенами и раздражителями, использование защитных кремов, ношение мягкой одежды, поддержание оптимального уровня влажности в помещении, а также образовательные программы для пациентов и их семей.

Основным направлением лечения AD являются ежедневные ванны и регулярное применение увлажняющих (эмоментных) средств. Учитывая дефицит кожных липидов у пациентов с AD – в частности, церамидов и компонентов так называемого *естественного увлажняющего фактора* (Natural Moisturizing Factor, NMF), образующегося при распаде филагтрина, – особенно полезны эмоменты, содержащие эти ингредиенты [40].

Увлажнение кожи имеет решающее значение: смягчающие средства следует наносить не реже двух раз в день, особенно сразу после водных процедур, чтобы предотвратить испарение влаги. Предпочтение отдают густым кремам и мазям, не содержащим воду (например, на основе вазелина), поскольку они обеспечивают лучший барьерный эффект.

При выраженном воспалении и зуде возможно применение влажных компрессов (влажных повязок), которые способствуют охлаждению кожи, уменьшению зуда и разрыву порочного круга «зуд – расчёсывание».

Выводы:

Пациенты с атопическим дерматитом (AD) часто сталкиваются с широким спектром трудностей, варьирующихся по характеру и степени выраженности. Многочисленные исследования подтверждают значительное влияние AD на качество жизни, включая нарушения повседневной активности, снижение психологического благополучия и затруднения в социальной адаптации.

Сложность клинической картины заболевания требует интегративного подхода к лечению. Поиск новых способов терапии, преимущественно тяжелых форм остается по сей актуальным вопросом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Agrawal R., Wisniewski JA, Woodfolk JA Роль регуляторных Т-клеток при атопическом дерматите. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011;41:112-124. doi: 10.1159/000323305
2. Avena-Woods C. Обзор атопического дерматита. *Am. J. Manag. Care.* 2017;23:115-123.
3. Baron SE, Cohen SN, Archer CB Руководство по диагностике и клиническому лечению атопической экземы. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012;37:7-12. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x
4. Ellinghaus D., Baurecht H., Esparza-Gordillo J., Rodríguez E., Matanovic A., Marenholz I., Hübner N., Schaarschmidt H., Novak N., Michel S. и др. Исследование высокоплотного генотипирования выявило четыре новых локуса восприимчивости к атопическому дерматиту. *Nat. Genet.* 2013;45:808-812. doi: 10.1038/ng.2642
5. Hanifin JM, Rajka G. Диагностические признаки атопического дерматита. *Acta Derm. Venereol.* 1980;92:44-47. doi: 10.2340/00015555924447
6. Flohr C., Mann J. Новые взгляды на эпидемиологию детского атопического дерматита. *Аллергия.* 2014;69:3-16. doi: 10.1111/all.12270

7. Kelava N., Lugović-Mihić L., Duvančić T., Romić R., Situm M. Оральный аллергический синдром – необходимость междисциплинарного подхода.
8. McAleer MA, Irvine AD Многофункциональная роль филагтрина при аллергических заболеваниях кожи. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131:280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668
9. Peters AS, Kellberger J., Vogelberg C., Dressel H., Windstetter D., Weinmayr G., Genuneit J., Nowak D., von Mutius E., Radon K. Прогнозирование заболеваемости, рецидива и стойкости атопического дерматита в подростковом возрасте: перспективное когортное исследование. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126:590–595.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.020
10. Silverberg JI Общественное здравоохранение и эпидемиология атопического дерматита. *Dermatol. Clin.* 2017;35:283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002
7. Margolis JS, Abuabara K., Bilker W., Hoffstad O., Margolis DJ Устойчивость легкого и умеренного атопического дерматита. *JAMA Dermatol.* 2014;150:593–600. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.10271
11. Silverberg JI Сопутствующие заболевания и влияние атопического дерматита. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:144–151. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020
12. Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Молекулярные механизмы патогенеза атопического дерматита. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:4130. doi: 10.3390/ijms22084130
13. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg Jv, Skadhauge LR, Steffensen I., Backer V. Важность генетических факторов в этиологии атопического дерматита: исследование близнецов. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:535–539. doi: 10.2500/aap2007.28.3041
14. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gieler U., Girolomoni G., Lau S., Muraro A. и др. Консенсусные европейские рекомендации по лечению атопической экземы (атопического дерматита) у взрослых и детей: Часть II *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018;32:657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
15. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ Диагностические критерии атопического дерматита Рабочей партии Великобритании. III. Независимая больничная валидация. *Br. J. Dermatol.* 1994;131:406–416. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x