



Атопический дерматит: современный взгляд на проблему

К.м.н. Т.М. ФИЛИМОНОВА, к.м.н. О.Г. ЕЛИСЮТИНА, О.В. ШТЫРБУЛ,
Д.Д. НИЯЗОВ, д.м.н., проф. Е.С. ФЕДЕНКО

Этиология, особенности патогенеза и иммунопатогенеза атопического дерматита (АтД), одного из наиболее часто встречающихся дерматозов, определяют современные принципы диагностики, профилактики и лечения этого заболевания. Сформулированы принципы современной комплексной терапии АтД, включающей профилактику сенсибилизации пациентов с АтД, купирование обострения заболевания, базисную терапию, коррекцию сопутствующих заболеваний и иммунологических нарушений, сопровождающих АтД. «Золотым стандартом» лечения больных АтД считается наружная терапия топическими глюкокортикостероидами (ТГКС). На примере мометазона фууроата показано, что ТГКС последнего поколения с внегеномным механизмом действия характеризуются не только высокой противовоспалительной активностью, но и, в отличие от предшественников, высоким профилем безопасности.

В развитых странах мира аллергические заболевания представляют собой значимую социальную и экономическую проблему по причине их широкой распространенности – ими страдают 15–35% населения [1]. Неуклонный рост заболеваемости аллергией обусловлен многими факторами: экологическим неблагополучием, социальными и семейными стрессами, неблагоприятными условиями жизни, неправильным питанием, распространением вредных привычек.

Эпидемиология АтД

По данным многочисленных отечественных и зарубежных источников, одно из ведущих мест в структуре аллергопатологии занимает атопический дерматит (АтД) – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям. АтД развивается при гиперчувствительности как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. Заболева-

ние характеризуется хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, кожным зудом [2].

АтД – один из самых часто встречающихся дерматозов, в последние годы отмечается тенденция к увеличению удельного веса АтД в структуре аллергических заболеваний до 50–60%, причем эта цифра неуклонно растет [3, 4]. По данным разных авторов, распространенность АтД среди детей в развитых странах составляет 15–30%, среди взрослого населения – 2–10% [5]. В России распространенность АтД у взрослых достигает 5,9%.

По данным статистики, в 45% всех случаев АтД дебют заболевания отмечается в течение первых 6 месяцев жизни (так называемое раннее начало АтД), в 60% – в течение первого года жизни, в 85% – в возрасте от 1 года до 5 лет [6]. Кроме того, АтД может начинаться во взрослом возрасте (позднее начало АтД) [7].

Этиология и патогенез АтД

АтД относят к мультифакториальным патологиям, его развитие обусловлено сочетанием воздействия внешней среды и генетических предпосылок. В настоящее время большинство исследователей считают, что наследование АтД осуществляется по полигенному типу,



при котором по наследству передается не само заболевание, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию аллергической патологии. Так, наличие атопии, особенно АтД, у родителей значительно повышает риск развития и более тяжелого течения АтД у детей. В генетических исследованиях было показано, что при наличии аллергического заболевания у обоих родителей для ребенка риск заболеть аллергией составляет 60–80%, у одного из родителей – 40–50%. Если оба родителя здоровы, то вероятность развития аллергических заболеваний у ребенка равна 10–20% [8]. В последнее время в зарубежной и отечественной литературе появились данные о генах, которые ответственны за развитие аллергии. В настоящее время известно более 20 генов, ассоциируемых с атопической предрасположенностью. Обнаружено, что в 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 11-й и 14-й хромосомах находятся гены, связанные с тем или иным признаком атопии. Установлено, что гены, ответственные за развитие атопии и бронхиальной гиперчувствительности, локализованы в 5-й, 6-й, 11-й и 14-й хромосомах. Одной из основных хромосом, связанных с развитием атопии, является хромосома 5q31–33, поскольку на ней локализованы гены, кодирующие продукцию интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В результате молекулярно-генетических исследований в хромосоме 11 (11q13) и 5 (5q31.1) выявлены гены, имеющие отношение к аномальной гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е (IgE) и образованию высокочувствительных рецепторов к этим антигенам [9, 10]. В 2006 г. группа исследователей под руководством I. McLean открыла ген филаггрина (filaggrin – filament-aggregating protein, FLG). FLG – белок, вырабатываемый кератиноцитами, – играет ключевую роль в реализации функции эпидермального барьера, предупреждающего трансдермальные потери

влаги и проникновение аллергенов и микробов в организм [11–13]. По данным некоторых исследований, проведенных в Европе в последние годы, оказалось, что мутации гена филаггрина, расположенного в хромосоме 1q21, являются фактором, предрасполагающим к тяжелому течению АтД [14].

Недавно показана положительная ассоциация АтД с человеческими лейкоцитарными антигенами (human leucocyte antigens, HLA): HLA-A24, HLA-B5, HLA-B9, HLA-B12 и HLA-B27 [15].

Воздействие экзогенных факторов риска провоцирует дебют и последующие обострения АтД у лиц с наследственной предрасположенностью и обуславливает хроническое течение болезни. Проявлению заболевания способствуют погрешности в диете матери во время беременности и периода грудного вскармливания, а также искусственное вскармливание. В раннем детском возрасте важную роль играют избыток продуктов-гистаминолибераторов, пищевая аллергия, паразитарные инвазии. В подростковом возрасте среди провоцирующих факторов все большее место занимают аэроаллергены, в первую очередь бытовые, а также очаги хронической инфекции, сопутствующие заболевания, психоэмоциональные нагрузки, неправильное питание [16].

В последние годы исследователи уделяют особое внимание роли микробной и грибковой флоры кожи в патогенезе АтД. Наиболее часто микрофлора кожи таких пациентов содержит условно-патогенные микроорганизмы, вызывающие и поддерживающие аллергическое воспаление при АтД. Так, *Staphylococcus aureus* в высокой плотности колонизации выявлен у 93% больных АтД на пораженной коже, у 76% пациентов – на коже, свободной от высыпаний, а у 79% пациентов – на слизистой оболочке верхних дыхательных путей [17]. Многими исследователями отмечена высокая частота присутствия на коже и слизистых оболочках больных АтД грибов рода *Malassezia* и *Candida*. Участие

грибковой и бактериальной флоры в патогенезе АтД подтверждается наличием аллергенспецифических IgE к этим агентам и развитием сенсибилизации. Установлено, что продукты жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов (экзотоксины) имеют высокое сродство к рецептору CD23 В-лимфоцитов; присоединившись к CD23, они способны стимулировать синтез IgE, вызывая гиперсенсибилизацию и развитие аллергического воспаления кожи [18].

Иммунопатогенез АтД

В основе иммунологических нарушений при АтД лежит дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, повышенные дегрануляции тучных клеток и антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса [19]. Иммуновый ответ при АтД принято делить на 2 фазы: раннюю и позднюю [20]. Ранняя фаза иммунного ответа характеризует острое воспаление, поздняя – хроническое. У одного и того же больного одновременно могут присутствовать очаги как острого, так и хронического воспаления, имеющие определенные клинические различия.

Особенности клинической картины АтД

Клинические проявления АтД чрезвычайно многообразны и зависят, главным образом, от возраста, в котором проявляется заболевание. Начавшись в раннем детском возрасте, АтД, протекая с ремиссиями различной продолжительности, может продлиться до полового созревания, а в отдельных случаях заболевание не проходит и до конца жизни [2]. По клиническому течению выделяют три возрастных периода АтД: младенческий – у больных в возрасте от 0 до 2 лет, детский – от 2 до 13 лет и подростково-взрослый – начиная с 13 лет и старше. Каждый период характеризуется своими возрастными особенностями локализации и морфологией кожных элементов, что отличает АтД от других дерматозов.

Для младенческого периода АтД характерны острые воспалитель-



ные изменения на коже со склонностью к экссудации, которые, как правило, локализуются на лице (в области лба, щек). Часто процесс распространяется на шею, волосистую часть головы, наружную поверхность голеней и ягодицы. Кожный процесс представлен гиперемией, отеком, мокнутием, корочками. На втором году жизни у ребенка с АтД появляются участки инфильтрации, шелушения, папулезные элементы и начальные признаки лихенизации областей поражения.

Во втором возрастном периоде – детском – острые воспалительные явления и экссудация становятся менее выраженными, процесс приобретает характер хронического воспаления, одновременно присутствуют очаги острого воспаления. Высыпания локализуются, как правило, в локтевых и подколенных складках, на задней поверхности шеи, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов, в заушных областях и представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, трещинами, лихенизациями. На местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. У некоторых детей в этом периоде формируется дополнительная складка нижнего века (симптом Денье – Моргана). Для третьего возрастного периода характерно изменение локализации процесса. В подростково-взрослом периоде характерно диффузное поражение кожи лица, шеи, верхней части туловища, конечностей, воспаление чаще всего носит характер хронического. При тяжелом течении АтД процесс распространяется на кожу всего тела. Преобладает инфильтрация кожи, лихеноидные папулы, эксфолиация. Зачастую кожный процесс осложняется вторичной бактериальной, грибковой или вирусной инфекцией. В случае бактериальной инфекции возникают пиодермии: фолликулиты, импетиго, фурункулы. Грибковая флора, в которой присутствуют *Malassezia* spp., *Candida* spp., обычно поража-

ет кожу волосистой части головы, шеи, воротниковой зоны. В случае присоединения грибкового компонента в местах кожных проявлений появляется желтовато-коричневая гиперпигментация с округлыми границами. Тяжелый распространенный кожный процесс сопровождается лимфаденопатией, симптомами общей интоксикации, повышением температуры тела.

В любом возрастном периоде АтД может осложниться распространенной герпетической инфекцией; в особо тяжелых случаях развивается герпетическая экзема Капоши. При наличии сопутствующей респираторной аллергии у больных, помимо кожных проявлений заболевания, может наблюдаться заложенность носа, чихание, зуд век, затруднение дыхания, приступы удушья при контакте с домашней пылью, животными или в период пыления растений [3].

Диагностика АтД

Благодаря наличию клинических признаков АтД, характерных для каждого возрастного периода, постановка диагноза «атопический дерматит» не представляет больших трудностей. Кроме того, для диагностики АтД широко используются критерии, разработанные J. Hanifin и G. Rajka в 1980 г. [21], а для оценки степени тяжести течения заболевания – полуколичественные шкалы, из которых наиболее широкое применение получила шкала SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) [22]. При оценке тяжести течения заболевания необходимо учитывать длительность и частоту обострений, продолжительность ремиссий, наличие или отсутствие нарушений сна, эффект от проводимой терапии.

Принципы лечения АтД

Лечение больных АтД представляется трудной задачей, что обусловлено особенностями патогенеза, многообразием фенотипических проявлений заболевания, стадийностью течения процесса. По общему мнению исследователей, лечение больных АтД должно носить этиопатогенетический характер [23].

Разработан единый алгоритм лечения АтД, основанный на поэтапной реализации следующих основных принципов [24]:

- ✓ профилактика сенсibilизации пациентов (элиминационные режимы);
- ✓ купирование обострения заболевания;
- ✓ контроль над состоянием аллергического воспаления (базисная терапия);
- ✓ коррекция сопутствующих заболеваний;
- ✓ коррекция иммунологических нарушений, сопровождающих АтД.

Профилактика сенсibilизации пациентов

Лечение АтД следует начинать с элиминации причинно-значимых аллергенов, что предусматривает применение элиминационных диет и охранительных режимов. Диетотерапия, основанная на исключении из питания непереносимых продуктов и продуктов-гистаминолибераторов, проводится больным с пищевой аллергией, а также для профилактики обострений АтД. Помимо элиминационных диет большое значение имеют элиминационные охранительные режимы, целью которых является уменьшение концентрации аллергенов в квартире, на рабочем месте и т.д. При лечении больных АтД необходимо также предусмотреть устранение неспецифических факторов, которые могут провоцировать обострение заболевания (например, стресс, влажность, интенсивная физическая нагрузка) [25].

Купирование обострения АтД

Больные с выраженным обострением кожного процесса с гипертермией, лимфаденопатией, симптомами интоксикации, в особенности при присоединении вторичной инфекции, подлежат госпитализации. В таких случаях проводят лечебные мероприятия, направленные на купирование острого состояния: парентеральное введение растворов антигистаминных препаратов 1-го поколения, а также системных глюкокор-



тикостероидов. Поскольку АтД часто осложняется пиодермией, помимо комбинированных наружных препаратов, содержащих противобактериальные компоненты, используют системную антибактериальную терапию с учетом чувствительности флоры к антибиотикам. Лечение вторичной инфекции, вызванной плесневыми грибами, заключается в назначении наружных препаратов, содержащих противогрибковые компоненты. При неэффективности наружной терапии используют противогрибковые препараты системного действия. В случаях тяжелого обострения процесса, неэффективности системной и наружной терапии проводится лечебный плазмаферез [2, 3].

Базисная терапия АтД

После купирования обострения кожного процесса больному производится подбор базисной терапии, которая заключается в назначении блокаторов H₁-рецепторов, мембраностабилизирующих препаратов, наружной терапии (топических глюкокортикостероидов (ТГКС), ингибиторов кальциневрина, увлажняющих средств).

Использование антигистаминных препаратов 1-го поколения показано больным с нарушениями сна, возникающими вследствие изнурительного зуда. Препараты 2-го поколения (цетиризин, дезлоратадин и др.), оказывающие помимо антигистаминного и антиаллергического еще и противовоспалительное действие, у ряда больных способны контролировать кожный зуд, а также эффективно подавлять респираторные симптомы [26].

Мембраностабилизирующие препараты обладают способностью тормозить высвобождение и синтез медиаторов аллергического воспаления тучными клетками. Препараты этой группы назначают как в комплексе с основными методами лечения, так и в качестве профилактического лечения на длительный срок.

Наружная терапия, включающая использование местных лекарственных препаратов, в первую оче-

редь ТГКС, ингибиторов кальциневрина, а также средств по уходу за кожей, является неотъемлемой частью комплексного лечения АтД. Рациональное использование наружных лекарственных средств с учетом возраста больного, тяжести клинических проявлений заболевания в значительной степени повышает эффективность лечения и способствует регрессу кожного воспаления.

Целями наружной терапии являются:

- подавление признаков воспаления и связанных с ним основных симптомов АтД в острой (гиперемия, отек, зуд) и хронической (лихенификация, зуд) фазах болезни;
- устранение сухости кожи;
- профилактика и устранение вторичного инфицирования пораженных участков кожи;
- восстановление поврежденного эпителия;
- улучшение барьерных функций кожи.

ТГКС – первая линия терапии АтД

Как известно, «золотым стандартом» наружной терапии АтД являются ТГКС, характеризующиеся выраженным противовоспалительным, противоаллергическим, антипролиферативным и иммуносупрессивным действием. В ходе молекулярно-фармакогенетических исследований, проведенных в последнее десятилетие прошлого столетия, получены данные о механизмах действия ТГКС, на основании которых были представлены две модели, объясняющие механизм действия этих препаратов [27]. ТГКС, действие которых основано на первой модели, проникая в цитоплазму клетки и взаимодействуя с цитозольными рецепторами, перемещаются в ядро в виде димера «гормон – рецептор» и проявляют свой геномный эффект (трансактивация). Поскольку процессы ацетилирования гистонов и активации транскрипции генов противовоспалительных белков происходят неизбежно, од-

новременно может запускаться синтез других белков, оказывающих неблагоприятное местное и системное действие [28]. По этой причине большинство глюкокортикостероидов с геномным эффектом, используемых в терапии аллергодерматозов, наряду с противовоспалительным действием оказывают негативное влияние на обмен липидов, углеводов, минералов, гормонов, а также на пролиферацию и продукцию коллагена фибробластами.

Одним из направлений дальнейшего совершенствования ТГКС является создание средств с внегеномным механизмом действия (реализация второй модели), при котором блокирование синтеза провоспалительных белков происходит на доядерном уровне, не затрагивая генетический материал. Внегеномный эффект реализуется при взаимодействии комплексов «гормон – рецептор» с цитозольными факторами транскрипции, которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов, вирусов и запускают транскрипцию «воспалительных» генов [29]. Итогом этого взаимодействия является торможение транскрипции генов (транспрессия), которое, в свою очередь, уменьшает продукцию в клетках провоспалительных белков: провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1–6, 9, 11–13, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), хемокинов и молекул адгезии [30]. Описанный выше внегеномный механизм действия глюкокортикостероидов позволяет повысить их клиническую эффективность, обеспечить системную и местную безопасность, снизить вероятность развития побочных эффектов и формирования стероидной резистентности. К таким современным и безопасным препаратам в полной мере относится нефторированный ТГКС – мометазона фураат (Элоком).

Мометазона фураат замедляет процесс образования и высвобождения воспалительных медиаторов



в концентрациях, гораздо более низких по сравнению с другими препаратами своей группы. При этом его отличает преимущественно внегеномный механизм действия, то есть препарату свойственно не воздействие на ядерную ДНК, а торможение факторов транскрипции с последующим уменьшением синтеза провоспалительных медиаторов (цитокинов). Такой механизм действия обуславливает, с одной стороны, высокую противовоспалительную активность препарата, с другой – высокий уровень его безопасности. По данным многочисленных многоцентровых клинических исследований, при его применении не было выявлено побочных эффектов (клинически и гистологически не зафиксировано ни одного случая атрофии кожи). Мометазона фураат особенно отличается хорошей переносимостью препарата пациентами.

В настоящее время широко используются различные лекарственные формы Элокома: мазь, крем, лосьон. Элоком (крем и мазь) разрешен к применению у детей без ограничений по возрасту. Разнообразие лекарственных форм (лосьон, крем, мазь) дает возможность применять препарат при любых локализациях, при любых фазах заболевания и при различной степени выраженности патологического процесса [31].

ТИК – вторая линия терапии АтД

Препаратами второй линии терапии АтД являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – пимекролимус и такролимус. Основной мишенью их действия являются Т-клетки поврежденной кожи: ТИК ингибируют продукцию Т-лимфоцитами ряда цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10). Кроме того, ТИК избирательно действуют на другие клетки, участвующие в патогенезе АтД, блокируя продукцию и высвобождение медиаторов воспаления мастоцитами, эозинофилами и базофилами. Препараты этой группы не вызывают побочных эффектов, присутствующих большинству ТГКС, поэтому

могут использоваться длительно и на любых участках кожи [32].

Роль эмолиентов в наружной терапии АтД

Одним из основных диагностических признаков АтД является повышенная сухость кожи, или ксероз, обусловленный нарушением функции эпидермального барьера, которая, как упоминалось выше, заключается в способности кожи защищать организм от нежелательных внешних воздействий. Согласно современным представлениям, нарушение барьерной функции кожи является важным фактором, предрасполагающим к формированию сенсибилизации и к развитию АтД [33]. Для восстановления и поддержания функции эпидермального барьера у больных АтД наряду с ТГКС и ТИК необходимо использовать лечебные косметические средства, обладающие увлажняющими свойствами [34].

Таким образом, наружная терапия является неотъемлемой частью комплексного лечения АтД. Рациональное использование наружных лекарственных средств в значительной степени повышает эффективность лечения и способствует регрессу кожного воспаления. Исчезновение или уменьшение кожных высыпаний и субъективных ощущений, таких как зуд, боль и жжение, благоприятно сказывается на общем состоянии больного, улучшая качество его жизни [35].

Коррекция сопутствующих заболеваний

Важным этапом лечения больных АтД является коррекция сопутствующей патологии, представленной в основном заболеваниями желудочно-кишечного тракта и ЛОР-органов, а также очагами хронической инфекции. С этой целью пациентам назначают препараты различных групп согласно существующим стандартам.

Коррекция иммунных нарушений, сопровождающих АтД

К методам коррекции иммунных нарушений при АтД отно-

сят аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), иммунокорректирующие препараты, иммунодепрессанты.

АСИТ является единственным примером противоаллергического лечения, воздействующего на все звенья аллергического процесса и обладающего длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов. АСИТ заключается в последовательном введении возрастающих доз причинно-значимых аллергенов в организм больного парентеральным, сублингвальным или пероральным путем. Следует иметь в виду, что АСИТ может назначать и проводить только врач-аллерголог в условиях специализированного аллергологического стационара [36].

Применение иммунокорректирующей терапии показано только в тех случаях, когда АтД протекает в сочетании с клиническими признаками иммунной недостаточности. В последние годы при АтД стали использоваться иммуномодуляторы нового поколения: Полиоксидоний, Ликопид, препараты интерферонов и др.

При назначении иммуносупрессивной терапии необходимо учитывать тяжесть заболевания, возможную токсичность выбираемого препарата, его эффективность и индивидуальные особенности больного с точки зрения переносимости лечения и наличия сопутствующих заболеваний. При упорном течении АтД, резистентного к другим видам терапии, назначают циклоспорин.

Заключение

Добиться эффективного контроля состояния больных АтД и улучшения качества их жизни можно только путем применения комплексного подхода к лечению, при котором учитываются возрастные особенности клинической картины заболевания, степень тяжести течения и стадия заболевания, наличие респираторных проявлений атопии и сопутствующей патологии. ●