

СОДЕРЖАНИЕ

Ключевые позиции	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Общие представления о нозологии	12
Определение	12
Коды по МКБ-10	12
Нозологический профиль и факторы риска	13
Этиология	13
Эпидемиология	13
Климат	14
Урбанизация	15
Семейный доход	15
Физиология кожи. Патогенез, патоморфогенез	16
Биология и генетика кожного барьера	17
Генетические особенности кожи при атопическом дерматите	19
Филаггрин и филаггрин-2	19
Возможные кандидатные гены предрасположенности к атопическому дерматиту, ассоциированные с кожей	21
Полногеномное типирование генов, ассоциированных с атопическим дерматитом	22
Мутации, связанные с дисфункцией барьерного слоя кожи	27
Мутации, связанные с гиперактивацией иммунной системы	30

Выводы	36
Гены, ассоциированные с атопическим дерматитом в некоторых популяциях.....	37
Клинические формы атопического дерматита.....	39
Зуд.....	40
Клинические варианты атопического дерматита	41
Ассоциированные клинические признаки	41
Качество жизни больных атопическим дерматитом	42
Оценка тяжести атопического дерматита	43
Иммунная фаза атопического дерматита	44
Генетический вариант атопического дерматита	44
Механизм активации врожденного иммунитета, ассоциированного с кожей	46
Гуморальные факторы врожденной системы иммунитета.....	47
Антимикробные пептиды.....	47
Натуральный увлажняющий фактор	49
pH кожи	49
Клеточные факторы врожденной системы иммунитета.....	50
Toll-подобные рецепторы.....	50
Инфламмосомы	51
Тканевые цитокины.....	52
Лимфоциты врожденной системы иммунитета.....	53
Микробиом кожи	54
Иммунный ответ при мутации гена филаггрина	55
Тучные клетки в патогенезе атопического дерматита	57
Эозинофилы и атопический дерматит	58
Ассоциация атопического дерматита с формированием антител E-класса	59
Иммунный ответ при отсутствии мутации гена филаггрина: IgE+ и IgE-типы атопического дерматита	60

Механизмы атопического дерматита с повышенным уровнем IgE	62
Механизмы атопического дерматита с нормальным уровнем IgE.	64
Гипотеза эпигенетической регуляции	65
Механизмы атопического дерматита, возникающего во взрослом возрасте: гипотеза сенсibilизации на металлы	67
Является ли атопический дерматит системным заболеванием?	70
Роль минорных генетических мутаций: выводы	72
Классификация форм атопического дерматита.	73
Форма 1. Комбинация генетических нарушений в гене филаггрина и генах предрасположенности к атопическим реакциям	74
Форма 2. Мутация в гене филаггрина, приводящая к потере функции белка, в отсутствие повышенного уровня IgE.	75
Форма 3. Отсутствие дефектов гена филаггрина при наличии предрасположенности к атопическим реакциям (повышенный IgE).	75
Форма 4. Функциональный белок филаггрин и нормальный уровень IgE-антител	76
Разрешение атопического дерматита во взрослом возрасте.	78

Протоколы и методы лечения по условиям оказания медицинской помощи	80
Терапия атопического дерматита	80
Эмоленты и увлажняющие средства.	83
Очищение кожи.	86
Медикаментозная терапия атопического дерматита	87

Неспецифические провоцирующие факторы	106
Биологические агенты	107
Заключение	112
Литература	114

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОЗОЛОГИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит является мультифакторным воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Во всех случаях раннего дебюта основную роль играет генетическая предрасположенность к неполноценному функционированию барьера кожи, опосредованная комбинацией мутаций в генах эпидермального дифференцировочного комплекса.

КОДЫ ПО МКБ-10

- L20.0 — Атопический дерматит
- L20.8 — Другие атопические дерматиты
- L20.9 — Атопический дерматит неуточненный

НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

ЭТИОЛОГИЯ

АД является заболеванием кожи, опосредованным мутациями в генах эпидермального дифференцировочного комплекса, осложненного участием иммунных реакций в ответ на нарушение целостности эпидермального барьера. Генетические особенности АД и атопии имеют общие, но не идентичные механизмы. Наличие атопии или АД у обоих родителей является предрасполагающим фактором развития АД.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атопический дерматит (АД) является воспалительным, зудящим, хроническим или хронически рецидивирующим заболеванием кожи, часто встречающимся в семьях с другими атопическими заболеваниями. АД страдают до 20% детей и 2–8% взрослых в большинстве стран мира. Чаще всего АД начинается в детстве, примерно треть случаев развивается в зрелом возрасте. АД часто предшествует развитию других атопических заболеваний, таких как аллергический риноконъюнктивит и астма.

В европейском когортном исследовании распространенность симптомов АД составила от 11 до 17% в течение первых 6 лет жизни [1]. В Германии распространенность АД не увеличивалась с 1995 по 2002 г. и составляла 12,4% и 11,1% соответственно. В то же время увеличение распространенности экземы наблюдалось в Африке с 12% в 1995 г. против 19% в 2002 г. [2].

Международное исследование астмы и аллергии у детей в исследовании ISAAC выявило большую вариабельность распространенности АД в возрастной группе 6–7 лет, варьирующую от 0,9% в Индии до 22,5% в Эквадоре [3]. Аналогичные процессы наблюдаются в Латинской Америке и Юго-Восточной Азии [3]. В России 72% всех случаев АД в 2016 г. приходилось на детей в возрасте 0–17 лет [4]. Распространенность АД в группе 0–4 года составляла 20%; в группе 0–14 лет – 16,6%. За период 2006–2016 гг. распространенность АД среди детей 0–14 лет снизилась на 11%. Снижение заболеваемости детей АД происходит с 2012 г. [4–5].

Дети с ранним началом АД (возраст <2 лет), особенно с персистирующими симптомами, имеют значительно более высокий риск ассоциированной пищевой аллергии и астмы, а поздний фенотип (возраст >2 лет), скорее, связан с развитием аллергического ринита [1].

У части детей с АД кожные поражения разрешаются после 18–20 лет; у 60% пациентов симптомы сохраняются и во взрослом возрасте, хотя тяжесть проявлений уменьшается. Дебют АД во взрослом возрасте развивается у 18% больных [5–6]. Согласно международному интернет-опросу, распространенность симптомов АД среди взрослого населения с когда-либо ранее установленным диагнозом АД составила 4,9% в США, 3,5% в Канаде, 4,4% в Европейском союзе и 2,1% в Японии [7].

Исследования показывают, что климат, урбанизация, образ жизни и социально-экономический уровень влияют на распространенность АД.

КЛИМАТ

В тропических широтах и сельских районах распространенность АД ниже [8–9]. Например, в Финляндии распространенность АД среди детей, живущих в сельских районах страны, ниже, чем у живущих в промышленно развитых районах [10]. Аналогично в сельских районах Китая распространенность АД у детей составляет 7,2%; в Гонконге – 20,1% [11]. В Нигерии распространенность АД увеличилась с ростом урбанизации с 0,3% в 1960-х годах до 6,1% в 1980-х годах [12].

УРБАНИЗАЦИЯ

До последнего времени большая распространенность АД наблюдалась в индустриализованных странах. Возможно, это связано с повышенным уровнем загрязнения воздуха, городским образом жизни, изменениями в питании и другими изменениями в поведении и окружающей среде. Так, у детей 5–6 лет в Восточной Германии распространенность АД выросла с 9,6% в 1991 г. до 23,4% в 1997 г. после принятия западного образа жизни [13]. В это же время в Западной Германии распространенность АД держалась на уровне 12% с 1991 по 1997 г. Урбанизация изменяет диету и характеризуется увеличением содержания провоспалительных n-6 полиненасыщенных жирных кислот в западных диетах [14]. В исследовании ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей) анализировалась ассоциация АД с диетой. Показали устойчивый защитный эффект между частым потреблением свежих фруктов и риском развития АД и провоцирующий эффект употребления продуктов быстрого питания [15].

СЕМЕЙНЫЙ ДОХОД

Уровень достатка в семьях также показывает связь с развитием АД. В британском исследовании была показана в два раза более высокая распространенность АД в семьях с высоким доходом [16]. Интересно, что АД реже развивается в семьях с большим числом детей [17].



Факторы риска

Возникновение АД у детей обусловлено комплексным взаимодействием различных факторов окружающей среды и генетической предрасположенности к аллергическим реакциям.

По данным Американской академии дерматологии, существуют только два доказанных фактора риска: 1) LoF-мутация в гене филаггрина, приводящая к потере функции белка (Loss-of-function, LoF), 2) семейный анамнез атопии.

ФИЗИОЛОГИЯ КОЖИ. ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ

Патогенез АД является многокомпонентным. На настоящий момент полного понимания этого явления нет; хорошо установлена ассоциация заболевания с генетически опосредованным нарушением функции кожного барьера.

При нарушении гидрофобности кожного барьера возникает двустороннее движение: чрескожная потеря воды и проникновение в кожу чужеродных компонентов, на которые реагирует локальная врожденная иммунная система. Эти процессы приводят к изменению микробиома кожи и запуску цитокиновой и хемокиновой реакции врожденного иммунитета с привлечением клеток адаптивной иммунной системы.

АД имеет три формы: очень ранний (<2 лет), ранний (от 2 до 18 лет) и поздний дебюты. В случае младенческого и раннего дебюта лидирующую роль должно играть нарушение барьерной функции кожи, опосредованное генетическими факторами. Действительно, около 60% европейских пациентов АД имеют диагностированную мутацию в гене *FLG*; однако у азиатов и африканцев мутации в гене *FLG* наблюдаются значительно реже. С другой стороны, при АД выявляют множественные мутации в различных генах, ответственных за воспалительную реакцию. Скорее всего, в этом случае будет наблюдаться поздний дебют АД и иной механизм патогенеза.

В рамках данной книги будет рассмотрена гипотеза, что существует четыре формы АД, опосредованные генетическими и иммунными особенностями больных.

БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА КОЖНОГО БАРЬЕРА

Верхний слой кожи формируется роговым слоем (*stratum corneum*), состоящим из безъядерных оболочек кератиноцитов — корнеоцитов, прошитых белковыми мостиками. Под роговым слоем находятся ядерные кератиноциты, далее дерма и слой подкожной жировой клетчатки (рис. 1, см. цв. вклейку). В дерме находятся потовые и сальные железы, сосуды, нервные волокна, волосяные фолликулы.

Эпидермис сформирован несколькими слоями кератиноцитов, которые постепенно дифференцируются и теряют ядро; процесс, называемый «ороговением». В процессе ороговения в кератиноцитах включается синтез белков филаггрина, кератинов, лорикрина, инволюкрина и других, обеспечивающих прошивку соседних безъядерных клеток и формирование слоев мембран клеток. Внутри рогового слоя находится прослойка липидов, обеспечивающая непроницаемый для воды барьер [18–19].

Липиды рогового слоя представлены церамидами (до 50%), холестерином (20–30%) и свободными жирными кислотами (20–30%) [20]. В липидной прослойке присутствуют также ферменты (протеазы, фосфотазы, глюкозидазы, липазы) и структурные белки (корнеодесмозин, катепсин D и др.).

Одним из наиболее важных методов защиты кожного барьера является использование эмоленов. При различных генетических нарушениях требуется подбор оптимального для кожи больного эмолента. Одним из вариантов может быть Атодерм Бальзам Интенсив (Atoderm Balm Intensive). Эмолент оказывает противозудное и противовоспалительное действие, восстанавливает защитный барьер кожи, стимулируя синтез липидов и протеинов (структурных белков), препятствует адгезии и пролиферации *Staphylococcus aureus*.

В состав средства входит сложный эфир сахарозы, пальмитоилэтаноламид, β -ситостерол, цинк, витамин PP, биомиметические липиды, восстанавливающие кожный барьер. Цинк в составе бальзама оказывает антибактериальное действие. Атодерм Бальзам Интенсив рекомендован при сухой и раздраженной коже у взрослых и новорожденных, в том числе при АД.

В ходе исследования по изучению эффективности и безопасности бальзама Атодерм Бальзам Интенсив (Atoderm Balm Intensive), проведенного компанией Bioderma, у пациентов в возрасте старше трех месяцев, страдающих легким, умеренным или тяжелым атопическим дерматитом, отмечено, что комбинация местных глюкокортикоидов с бальзамом показала значительное снижение SCORAD, улучшение состояния кожи (сухость, шероховатость, чешуйки). Однократное или двукратное ежедневное нанесение бальзама на все тело в течение 56 дней привело к уменьшению сухости кожи, значительному уменьшению зуда и повышению качества жизни.

Гены, ответственные за формирование кожи, у человека находятся на 1q21 хромосоме и называются комплексом эпидермальной дифференцировки (epidermal differentiation complex, EDC). В области EDC находится группа, называемая S100 слитыми генами (S100 fused-type genes), к которой относятся профилаггрин, *FLG*, филаггрин-2 (FLG2), репетин, хорнерин, корнулин, трихогиалин и трихогиалин-подобный белок 1 [21].

Белки S100 первоначально были названы в честь двух растворимых белков, идентифицированных в супернатанте экстракта мозга крупного рогатого скота в 100% растворе сульфата аммония (S100). Белки S100 составляют самую большую подгруппу в семействе белков человека, связывающих кальций. Гены *S100* кодируют многодоменные белки с S100-подобным доменом, состоящим из двух различных Ca^{2+} -связывающих петель, слитых с более крупным повторяющимся пептидом с помощью спейсерной последовательности. Эти белки классифицируются как отдельное семейство белков SFTP [21]. Большинство генов *S100* кластеризованы с родственными генами *SFTP* и другими генами, связанными с развитием кожи,

в области EDC. Кластеризация генов предполагает, что гены **S100** связаны с созреванием кожи и ее придатков, таких как сальные и потовые железы, а также с некоторыми дерматозами, такими как вульгарный ихтиоз, АД, псориаз и экзема [21]. Несколько членов этих двух различных семейств белков играют важную роль в процессах физиологической жизнедеятельности эпидермиса кожи. Например, S100A7 обладает антимикробной активностью, S100A11 участвует в регуляции роста эпидермиса, а зрелый FLG агрегирует кератиновые нити в пучки. S100A4 и S100A6 локализируются в компартментах стволовых клеток волосяных фолликулов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

ФИЛАГГРИН И ФИЛАГГРИН-2



Одним из наиболее важных белков, участвующих в ороговении верхнего слоя эпидермиса и регулирующих этот процесс, является FLG.

В процессе дифференцировки кератиноцитов в корнеоциты FLG получается из предшественника белка — профилаггина, который сохраняется в кератогиалиновых гранулах, что препятствует высвобождению FLG в нижних слоях эпидермиса. Высвобождение и посттрансляционная модификация профилаггина в FLG вызывает агрегацию кератиновых филаментов и гибель клеток. Мутации в гене **FLG** часто выявляют при бронхиальной астме, АД и других дерматологических заболеваниях [22–24]. Не во всех случаях мутаций в гене **FLG** развивается АД.

FLG является основным структурным белком в роговом слое. По мере дифференцировки кератиноцитов профилаггин, белок массой более 400 кДа, протеолитически расщепляется в мономеры. Мономерный FLG связывается с кератином 1

и 10 и другими промежуточными белками — филаментами кератинового цитоскелета, образуя тесные связи между этими волокнами, что приводит к коллапсу и уплощению клеток на поверхности рогового слоя с образованием чешуек, слущивающихся с поверхности кожи. Кератиновые волокна и связывающий их FLG составляют до 90% общей массы белков эпидермиса [18]. FLG содержит большое количество аминокислот гистидина и глутамина, которые метаболизируются в трансуроканиновую кислоту и пирролидон-5-карбоновую кислоту соответственно, формирующие в эпидермисе градиент pH [25]. Пирролидон-5-карбоновая кислота входит в состав компонентов, увлажняющих кожу (Natural moisturizing factor, NMF) [24].



Мутации в гене **FLG** ассоциированы с нарушением барьерных функций эпидермиса и развитием АД.

В гене **FLG** возможны множественные мутации. Наиболее часто обнаружены мутации R501X и 2282del4, приводящие к полной потере функции **FLG** (LoF) [26]. До 60% европейцев, страдающих АД, имеют LoF-мутации в гене **FLG** [22]. Нехватка гранул кератогиалина влияет на дифференцировку и рост нормального рогового слоя и ведет к нарушению его целостности.

В отличие от европейцев в популяциях из Африки или с африканскими предками LoF-мутации **FLG** редки. В исследовании Thawer-Esmail et al. на 69 детях с АД раннего возраста из Южной Африки показано отсутствие LoF-мутаций в гене **FLG** [27]. Тем не менее у детей наблюдали снижение уровня продуктов распада филаггрина — урোকаниновой и пирролидон-5-карбоновой кислот [27].

В связи с низкой частотой распространенных в Африке мутаций LoF в гене **FLG** исследованы другие гены-кандидаты, такие как **FLG2**, на предмет их связи с АД. Ген **FLG2** также находится в EDC, функции **FLG** и **FLG2** близкие. Мутации в гене **FLG2** rs12568784 и rs16833974 выявлены у афроамериканских детей с АД [28]. Однако роль **FLG2** требует уточнения. В работе Hertz et al. оценивали полиморфизмы гена **FLG2** rs12568784

и rs16899374 у детей и взрослых с АД методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Авторы не обнаружили достоверной разницы между распространенностью полиморфизмов *FLG2* у 48 пациентов и у 83 доноров контрольной группы [29].

ВОЗМОЖНЫЕ КАНДИДАТНЫЕ ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АТОПИЧЕСКОМУ ДЕРМАТИТУ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КОЖЕЙ

В патогенез АД могут быть вовлечены и другие генетические пути. Все семь известных слитых белков S100 функционируют в роговом слое эпителия. **FLG** и **FLG2** синтезируются в качестве предшественников, секвестрированных в гранулах кератогиалина, которые подвергаются протеолизу во время ороговения. **Хорнерин** и **трихогиалин** также секвестрируются в виде неактивной формы в гранулах внутренней корневой оболочки волосяных фолликулов [30]. Имеются экспериментальные данные, показывающие, что мутации в гене хорнерина могут быть ассоциированы с АД [31]. Результаты ограниченных клинических исследований разнятся [26, 32, 33]. Наследственная мутация в гене **SPINK5** (ингибитор сериновой протеазы Kazal-типа 5), кодирующего ингибитор сериновой пептидазы **LEKTI**, приводит к совокупности клинических симптомов, известных как синдром Нетертона, отличающийся тяжелой формой АД [34–36]. При синдроме Нетертона наблюдается повышенная деградация липаз и белков корнеодесмосом из-за **отсутствия ингибитора сериновой пептидазы LEKTI**, что приводит к истончению гранулезного слоя. Эксперименты на животных, проведенные с увеличением синтеза сериновой протеазы, вызвали деградацию корнеодесмосом и сбой генерации керамидов в моделях АД. Есть отдельные сообщения о связи с мутациями различных генов из EDC, например, с мутацией в гене клаудина 1 [37].



В целом максимальный вклад в нарушение барьерных функций кожи вносит FLG.