

Глава 3

Иммунологические аспекты заболевания. Взгляд иммунолога

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит — рецидивирующий, хронический, неинфекционный невоспалительный дерматоз, характеризующийся постоянным зудом кожи. Он встречается преимущественно в педиатрической популяции с частотой до 20% в этой группе пациентов. Заболеваемость неуклонно растет на протяжении нескольких последних десятилетий не только в государствах с более высокой степенью урбанизации и экономики, но и в развивающихся странах. Такая эпидемиологическая трансформация обуславливает то, что АтД является одним из наиболее распространенных кожных заболеваний в детском возрасте. В 50–60% случаев заболевание развивается в течение первого года жизни, а у 90% пациентов — до 5 лет. Взрослые также страдают АтД, в основном с детства, но зафиксированы и случаи дебюта заболевания в зрелом возрасте [1, 2]. Клиническая картина включает экземоподобные высыпания, такие как эритема, папулы, экссудативные поражения определенной локализации в зависимости от возраста пациента (младенческий, детский и взрослый) и различной степени сухости кожи. Вследствие длительного течения заболевания хроническое или рецидивирующее воспаление и царапины сопровождаются утолщением кожи и лихенификацией. Неотъемлемым симптомом АтД является постоянный зуд кожи, который мешает дневной активности и вызывает бессонницу и нарушение сна. Сначала развивается АтД, затем могут возникнуть другие проявления аллергии: пищевая аллергия, бронхиальная астма и аллергический ринит. Эта последовательность заболеваний была названа *аллергическим маршем* (также называемым *атопической триадой*). В последнее время также изучались взаимосвязи и сосуществование с другими патологиями, такими как заболевания внутренних органов, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет или болезни сердца, а также аутоиммунные заболевания и психические расстройства. Исследования свидетельствуют о положительной корреляции между степенью тяжести АтД и распространенностью этих заболеваний. АтД также является социальной проблемой, поскольку увеличиваются косвенные расходы, необходимые для борьбы с болезнью: визиты к врачу, перерывы в трудовой деятельности и посещения дошкольных и учебных заведений или госпитализация. Патофизиология АтД

сложна и многофакторна (см. главу 1). Ее понимание затрудняется количеством синергичных факторов, которые влияют на развитие заболевания. Наиболее важными из них являются генетические нарушения, дефект эпидермального барьера, измененный иммунный ответ и нарушение микробиологического баланса кожи [3–5].

Кроме того, следует учитывать экологические аспекты, такие как повышенное воздействие воздушно-капельных или пищевых аллергенов, загрязненность окружающей среды, инфекции, использование антибиотиков, продолжительность грудного вскармливания, диета, косметические или сильные моющие средства. Многочисленные сложные изменения на генетическом уровне, связанные с изменениями на уровне врожденного и адаптивного иммунитета, являются основой для характеристики различных фенотипов и эндотипов АТД и разработки новых диагностических и терапевтических подходов [6, 7].

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ «ДЕФЕКТ» И ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ БАРЬЕР

Первые подозрения о генетической подоплеке АТД появились вместе с наблюдениями о более высокой заболеваемости АТД в семьях с атопией. Было отмечено, что дети родителей с историей аллергических заболеваний имеют больший риск развития АТД. В случае если родители страдают бронхиальной астмой, аллергическим ринитом или пищевой аллергией, риск развития АТД у детей повышается более чем в 1,5 раза. Если один из родителей страдает АТД, риск его развития у детей увеличивается в 3 раза, а при наличии заболевания у обоих родителей риск увеличивается в 5 раз [8, 9]. Существует множество генов, белковые продукты которых могут играть важную роль в развитии АТД. Однако это не простое менделевское наследование. Гены также подвержены различным явлениям наследственности, таким как эпигенетические изменения, неполная пенетрантность генов и геномный импринтинг [10]. В ходе исследований генома был обнаружен 31 различный хромосомный локус, содержащий гены предрасположенности к АТД. Было выделено несколько групп: наиболее важными являются гены, кодирующие структурные и функциональные белки эпидермиса, и гены, кодирующие белки, которые регулируют иммунный ответ и приобретенный иммунитет. Мутации генов первой группы приводят к нарушению барьерной функции эпидермиса. Наиболее популярной из этой группы является мутация гена филагрина, который считается одним из основных генов АТД. Ген филагрина (*filaggrin*, *FLG*) расположен в комплексе генов эпидермальной дифференцировки (*epidermal differentiation complex*, *EDC*) на длинном плече хромосомы 1q21. *EDC* содержит 27 генов, 14 из которых экспрессируются во время процесса дифференцировки кератиноцитов и являются преимущественно белками роговой оболочки. Остальные 13 генов, расположенных в *EDC*, являются генами, кодирующими белки, которые, вероятно, играют роль передатчиков сигналов в процессе дифференцировки кератиноцитов и других клеток и тканей. Мутации филагрина 2282del4 и R501X — основные варианты мутации у европейцев. Обе они являются нулевыми аллелями, что приводит к отсутствию выработки белка, кодируемого генами. Исследования показали, что мутации филагрина являются фактором

высокого риска развития АтД и связаны с ранним началом и тяжелым фенотипом. Мутация может встречаться у бессимптомных пациентов, и отсутствие мутировавшего гена не защищает от заболевания. Обсуждается также потенциальное влияние мутаций филаггрина на повышенный уровень IgE, провокационный атопический марш и бронхиальную астму. Начальным продуктом гена является профилаггрин — высокофосфорилированная богатая гистидином молекула, которая служит основным компонентом гранул кератогиалина. Филаггрин образуется из нерастворимой и функционально неактивной молекулы-предшественника под действием протеолитической активности ферментов из группы сериновых протеаз (например, каспазы-14). Полученные в результате мономеры филаггрина агрегируют кератиновые волокна благодаря каталитической активности фермента трансглутаминазы-1, что приводит к сплющиванию клеток. Так называемые корнеоциты образуют роговой слой. В дополнение к филаггрину многие другие белки, такие как хлорикрин, инволюкрин и небольшие протеины, богатые пролином, образуют ороговевшую оболочку. Корнеоциты являются каркасом для внеклеточного матрикса липидов. Образующийся слой защищает кожу от чрезмерной потери воды, поддерживает соответствующий pH кожи, подавляет размножение золотистого стафилококка и ограничивает проникновение антигенов в более глубокие слои. Дальнейшие превращения и деградация филаггрина приводят к образованию глутамина, гистидина, аланина и их производных, таких как пирролидонкарбоновая кислота (pyrrolidone-carboxylic acid, PCA) и урокановая кислота (urocanic acid, UCA), входящие в состав натурального увлажняющего фактора (NMF). Мутации, приводящие к нарушенному синтезу белков, вызывают повышенную трансэпидермальную потерю воды (transepidermal water loss, TEWL), чрезмерную сухость кожи, более высокий pH поверхности кожи и нарушения в соотношении и количестве жирных кислот, керамидов и триглицеридов. Барьерный дефект вызывает разрушение межклеточных связей, повышение активности протеаз, повышение проницаемости эпидермиса, инфильтрацию антигенов и стимуляцию провоспалительных цитокинов.

Гены, кодирующие белки межклеточных соединений (включая клаудины и окклюдины), относятся к группе генов, ответственных за целостность и правильное функционирование эпидермального барьера. Эти трансмембранные и внутриклеточные белки составляют комплексы, которые соединяют соседние клетки, называемые плотными соединениями. Они регулируют прохождение ионов, воды и растворенных веществ. В эпидермисе они в основном расположены в зернистом слое и отвечают за дифференцировку и ороговение. Повреждение этих белков приводит к увеличению потери воды, сухости кожи, а также к инфильтрации и презентации антигенов на клетках Лангерганса. У пациентов с АтД наблюдалась сниженная экспрессия белков плотных соединений и обратная корреляция биомаркеров клаудина-1 Th2. Другими генами, участвующими в патогенезе АтД на уровне эпидермального барьера, являются гены, кодирующие ингибитор сериновой протеазы (SPINK-5/LEKT1, цистатин А); гены, кодирующие эпидермальные протеазы: ген химазы тучных клеток (CMA1), ген эпидермального химотрипсина и трипсина, ген эпидермальной N-метилтрансферазы (ответственный за разложение гистамина) [11–15].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

В связи с ростом числа аллергических заболеваний в последние десятилетия ведется поиск причин такого положения дел. Генетические изменения не могут объяснить столь стремительный рост заболеваемости atopическим дерматитом. На первый план выходят изменяющиеся факторы окружающей среды, такие как индустриализация, загрязнение воздуха, изменение диеты, ожирение, увеличение приема антибиотиков и курение [16] (рис. 3.1).

Вероятным механизмом влияния окружающей среды на клетки организма являются эпигенетические изменения. Эпигенетика — это изучение регуляции экспрессии генов, которая не связана с модификацией последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Модификации приводят к активации или торможению транскрипции определенных генов, в результате чего происходит трансляция новой матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в полипептидную цепь. Таким образом, они влияют на функционирование, активацию и поляризацию клеток, а также на способность секретировать цитокины. Эпигенетические изменения в основном состоят из метилирования ДНК через малую интерферирующую РНК (миРНК) и ацетилирования гистонов. Важно отметить, что изменения в эпигеноме могут стать постоянными в следующих поколениях, а изменяющаяся окружающая среда влияет не только на постнатальный, но и на пренатальный период. Было проведено систематическое обзорное исследование генетики и эпигенетики при АтД, в котором были представлены десятки работ, посвященных эпигенетике. С большой долей вероятности можно утверждать, что эпигенетическая регуляция является одной из детерминант развития АтД наряду с полиморфизмами гена филагтрина и генами, связанными с иммунной системой и кожным барьером. Исследования подтверждают эпигеномные различия между поражениями кожи у пациентов с АтД и здоровых людей. При

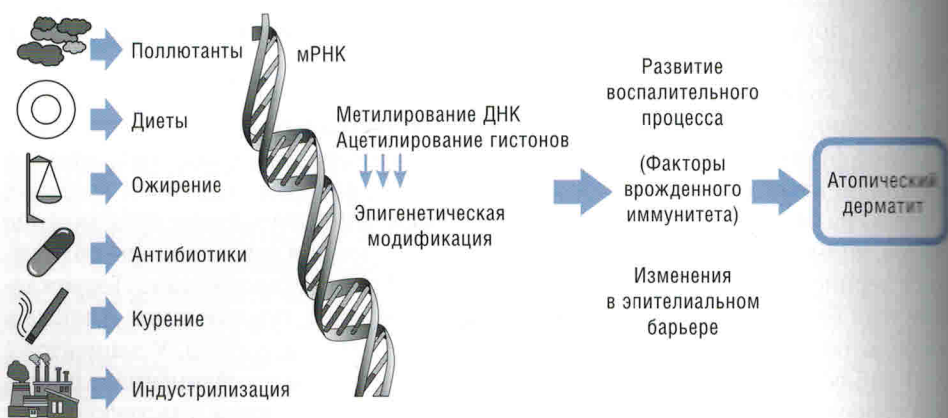


Рис. 3.1. Эпигенетическая регуляция atopического дерматита. Эпигенетическая регуляция является связующим звеном между окружающей средой и генетическими изменениями, которые влияют на активацию и поляризацию клеток иммунной системы, на их способность секретировать цитокины и на нарушения со стороны кожного барьера. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

АтД эпигенетические изменения касаются генов, которые, как известно, влияют на регуляцию иммунного ответа, генов врожденного иммунитета и генов, кодирующих структурные белки эпидермиса.

Метилирование ДНК — один из самых распространенных эпигенетических механизмов, регулирующих экспрессию генов. Процесс метилирования направлен на CpG (цитозин-фосфат-гуанозин) — богатые промоторные последовательности, которые указывают направление и обеспечивают процесс транскрипции. Добавление других метильных групп снижает экспрессию гена. В ходе эпигеномного ассоциативного исследования у взрослых пациентов с АтД были обнаружены значительные различия в метилировании ДНК в общей сложности на 19 CpG-сайтах и корреляция с уровнями транскриптов генов между эпидермальными поражениями у пациентов с АтД и эпидермисом здоровых людей. Эти гены в основном участвуют в дифференцировке кератиноцитов, пролиферации и врожденном иммунном ответе, включая гены *S100A*. Активация транскрипционного фактора GATA3 в Th2-лимфоцитах вызывает выработку IL-4, IL-5 и IL-13 путем деметилирования промоторов генов IL-13 и IL-4, а также метилирования гистонов H3 в этой области. Это сопровождается увеличением метилирования промотора гена *IFG* и снижением ацетилирования гистонов H3 в этой области гена. Проводились исследования, направленные на широкое изучение эпигенетических изменений у беременных. Эти исследования показали, что сильное воздействие дыма может привести к гипометилированию 5 CpG-острова TSLP, что положительно коррелирует с АтД. Другие пренатальные факторы окружающей среды, такие как материнская аллергия, выработка цитокинов матерью и воздействие табачного дыма, могут изменять метилирование ДНК локуса FOXP3 в пуповинной крови. Это приводит к появлению детей с низким уровнем регуляторных T-лимфоцитов (Treg) при рождении и тем самым способствует развитию АтД или аллергии на пищевые аллергены в первые годы жизни. Помимо транскрипционной регуляции экспрессии генов путем модификации хроматина, существует еще один механизм — миРНК-опосредованная посттранскрипционная регуляция. МикроРНК (miRNA) — это класс малых, эволюционно консервативных, некодирующих молекул, одноцепочечных РНК. Специфические последовательности позволяют им связываться со специфическими мРНК, что приводит к деградации мРНК или ингибированию трансляции. Эффекты действия выражаются в регуляции апоптоза, морфогенеза, пролиферации, регуляции клеточного метаболизма, сигнальной трансдукции и дифференцировки. В АтД они участвуют в регуляции экспрессии генов, определяющих Th2-поляризацию, функции регуляторных T-лимфоцитов, воспалительных процессов, плотных стыков, пролиферации и апоптоза эпидермальных кератиноцитов, синтеза цитокинов и хемокинов. E. Sonkoly и соавт. не только сравнили здоровую кожу и пораженную АтД, но и выявили 44 миРНК, которые значимо отличались между пациентами с АтД и здоровыми людьми, причем 34 миРНК были пониженными, а 10 — повышенными. Авторы также подтвердили, что miR-155 значительно сильнее экспрессируется в инфильтрирующих T-лимфоцитах в поражениях кожи при АтД. Было установлено, что интактные клетки кожи экспрессируют miR-155, а CD4+ T-клетки были основным типом клеток, ответственным за повышенный уровень miR-155 при поражениях кожи [17–20].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

При описании причин атопического дерматита невозможно обойти стороной нарушения иммунной регуляции. В связи с этим были предложены две различные гипотезы: «изнутри наружу» и «наружи внутрь». Первая предполагает, что иммунологические отклонения являются первичным начальным событием в развитии, а стимуляция аллергенами приводит к ослаблению эпидермального барьера. Вторая гипотеза предполагает, что эпидермальный барьер кожи является первым шагом в патогенезе атопической экземы и необходим для возникновения иммунной дисрегуляции. Известно, что нарушения начинаются с врожденного иммунитета, который выступает первой линией обороны организма и отвечает за быструю и менее специфическую защиту от внешних факторов, способных оказаться патогенными [21].

Врожденный иммунитет состоит из эпидермального барьера, клеток иммунной системы, цитокинов, рецепторов распознавания образов эпидермального барьера, клеток иммунной системы, цитокинов, рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), АМП и микробов кожи. PRR отвечают за распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP). Было отмечено, что полиморфизмы одних из распознающих рецепторов врожденного иммунитета – толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR), такие как TLR1 (rs5743571 и rs5743604), TLR2, TLR6 (rs5743794) и TLR10 (rs11466617), ассоциированы с риском развития АТД и колонизацией золотистым стафилококком [22, 23].

Описана также связь между R753Q в гене *TLR2* и тяжелой степенью АТД *NOD1* и *NOD2*, принадлежащие к семейству NLRP, в зависимости от различных генетических вариантов или мутаций могут приводить к неправильной активации при аллергических заболеваниях. Наблюдались также значимые ассоциации SNP rs2907748, rs2907749 и rs2075822 в гене *NOD1* с повышенным уровнем IgE. Найдена взаимосвязь между экспрессией TLR2 и уровнем рецептора IgE высокой степени защиты (FcεRI). FcεRI находится на различных иммунных клетках, связывает IgE и играет важную роль в развитии аллергических заболеваний. Было установлено, что экспрессия FcεRI и TLR2 коррелирует с уровнем общего IgE. FcεRI-опосредованные сигналы могут продлевать выживание моноцитов, тем самым способствуя развитию хронической аллергии. Бактериальные инфекции индуцируют провоспалительные цитокины путем активации TLR2, что усугубляет аллергию. Они также могут усиливать регуляцию FcεRI, что еще больше усиливает текущую аллергическую реакцию. Это предположение подтверждается результатами исследования реактивности тучных клеток при IgE-опосредованной активации лигандом TLR. Длительное воздействие лигандов TLR на тучные клетки модулирует эффекторные реакции, побуждая их увеличивать высвобождение нескольких медиаторов воспаления в сочетании с IgE [24–29].

Кожа производит антимикробные пептиды (АМП – antimicrobial peptides, AMP) для уничтожения или подавления роста микробов. Они включают более 20 пептидов с антибактериальной активностью, в том числе кателицидин, дефенсины и псориазины. Сниженная экспрессия и секреция AMP может

способствовать повышенной восприимчивости к кожным инфекциям, вызванным вирусами, бактериями и грибами у пациентов с АтД [30, 31].

Другие факторы врожденного иммунитета — врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILC) — относятся к уникальному семейству иммуноэффективных клеток, которые по своей функциональности напоминают Т-клетки, но у них отсутствуют клональные антигенные рецепторы. ILC стимулируют выработку цитокинов и воздействуют на иммунные и неиммунные клетки в местной тканевой среде. Врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) известны своей способностью выделять проаллергические цитокины, включая IL-4, -5, -9 и -13. Этот факт указывает на то, что ILC2 могут быть вовлечены в различные аллергические заболевания, инициируя Th2-ответ. Точный механизм активации ILC2 при АтД остается предметом обсуждения. У пациентов с АтД наблюдается инфильтрация ILC2 в поврежденной коже. Низкий уровень ILC2 в кожных покровах мышей в модели АтД-подобного воспаления облегчал течение воспаления. Повышенная экспрессия различных рецепторов, таких как рецептор IL-25, рецептор IL-33 ST2, рецептор TSLP и рецептор PGD2 CRTH2 на клетках ILC2, наблюдается в коже пациентов с АтД. Это позволяет предположить, что ILC2 реагируют на неспецифические факторы клеточного происхождения, такие как IL-33, -25 и TSLP или эйкозаноиды. Некоторые исследования предполагают влияние ILC2 при остром воспалении и объясняют увеличение количества ILC2 в тканях общим увеличением популяций инфильтрирующих иммунных клеток [32–34].

Одно из характерных явлений — доминирование дифференцировки лимфоцитов CD4 в сторону линии Th2 (рис. 3.2). Чрезмерная продукция Th2-лимфоцитов приводит к повышенной продукции цитокинов IL-4, -5 и -13. Цитокины стимулируют образование антител IgE и эозинофилов в периферической крови и тканях. Воспаление повреждает эпидермальный барьер, что накладывается на первичные дефекты барьера. Факторы разрушения эпидермиса, такие как повреждения, инфекции или текущее воспаление, стимулируют кератиноциты к выработке провоспалительных цитокинов: TSLP, IL-25 и IL-33. Они также активируют Th2-опосредованный иммунный ответ. TSLP через свой рецептор (TSLP receptor, TSLPR) активирует незрелые дендритные клетки, усиливает созревание антиген-презентирующих клеток. Кроме того, TSLP способствует активности и хемотаксису эозинофилов и усиливает экспрессию IL-4, -5 и -13. IL-25 индуцирует экспрессию различных хемокинов, таких как эотаксин, TARC (CCL17, thymus- and activation-regulation chemokine — хемокин, регулируемый тимусом и активацией) и MDC (macrophage-derived chemokine — хемокин, производный макрофагов), которые необходимы для рекрутирования эозинофилов и Th2-клеток. IL-33 активирует NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — ядерный фактор каппа-B) и MAPK (mitogen-activated protein kinases — митоген-активированные протеинкиназы) через рецептор, что стимулирует выработку цитокинов, связанных с Th2-ответом, таких как IL-4, -5 и -13. Постоянная стимуляция IL-4 и IL-13 вызывает снижение экспрессии филагрина в эпидермисе. Острое воспаление препятствует синтезу других белков, участвующих в дифференцировке кератиноцитов, что

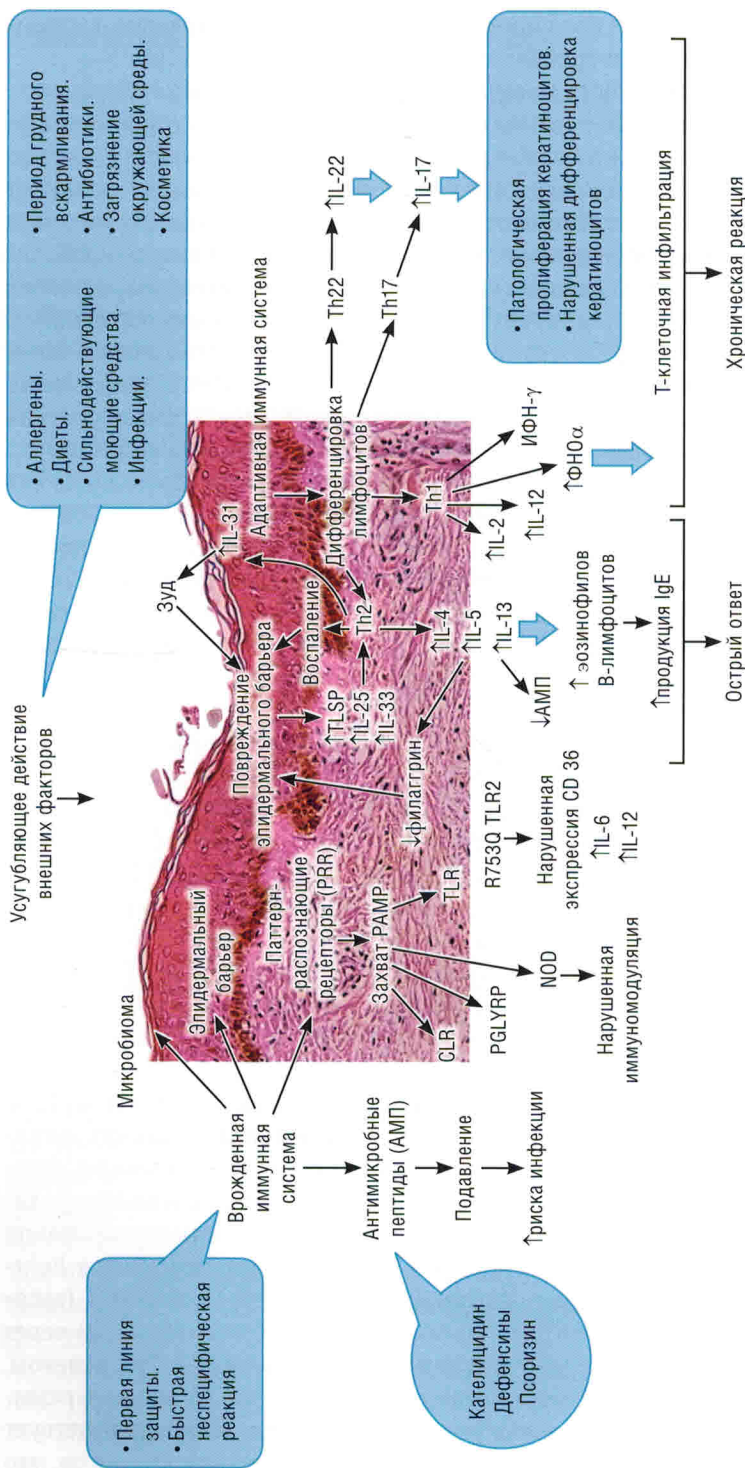


Рис. 3.2. Иммунологические нарушения при атопическом дерматите. АМП — антимикробные пептиды; ИФН- γ — интерферон гамма; ФНО α — фактор некроза опухоли альфа; CLR — рецепторы лектина типа C; IgE — иммуноглобулин класса E; IL-2, -4, -5, -6, -12, -13, -17, -22, -25, -31, -33 — интерлейкины-2, -4, -5, -6, -12, -13, -17, -22, -25, -31, -33 соответственно; NOD — нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации; PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; PGLYRP — белки распознавания пептидогликанов; PRR — рецепторы распознавания образов; Th1, Th2, Th17, Th22 — T-хелперы 1-, 2-, 17-, 22-го типов соответственно; TLR — toll-подобные рецепторы; TSP — тимический стромальный лимфоцит

ЗАЩИТНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗДОРОВОЙ КОЖИ

Кожа человека постоянно подвергается воздействию огромного количества микроорганизмов и других факторов окружающей среды. Более низкое значение pH и температуры кожи, заселение микроорганизмами-комменсалами препятствует колонизации патогенами. Для борьбы с постоянным микробным воздействием эпителиальные клетки вырабатывают целый ряд противомикробных белков, непосредственно убивающих или сдерживающих рост микроорганизмов. Наиболее важным из антимикробных веществ являются человеческие β -дефенсины (HBD) 1-, 2- и 3-го типов, кателицидин LL-37 и рибонуклеаза 7. Водно-липидный слой в комбинации с противомикробными пептидами обладает надежной барьерной и защитной функциями [18]. Макрофаги и клетки Лангерганса обеспечивают дополнительный синтез противомикробных пептидов при повреждении кожи и на ранних стадиях инфекции.

Врожденная иммунная система человека способна распознавать бактериальные липопротеины через TLR2, которые формируют гетеродимеры с TLR6 или TLR1 для распознавания диацилированных и триацилированных липопротеинов/липопептидов соответственно. Распознавание *S. aureus* комплексом TLR2–TLR6 индуцирует синтез TSLP, который является ростовым фактором, синтезируемым эпителиальными клетками и активирующим способность дендритных клеток запускать Th2-ответ, сенсибилизацию к аллергенам окружающей среды и суперантигенам стафилококка. TSLP способен также активировать секрецию Т-киллерами IL-4, IL-13 и ИФН- γ . Таким образом, TSLP является одним из основных факторов, связывающих организм и факторы внешней среды с Th-2 клеточным ответом.

Патогены индуцируют TLR-опосредованную активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B), которая запускает транскрипцию цитокинов, хемокинов и других эффекторных молекул транскрипции. *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* и аттенуированные штаммы патогенных видов *Salmonella* эффективно ингибируют сигнальные пути и иммунный ответ в целом. Комменсалы, в свою очередь, подавляют деградацию ингибирующего фактора каппа В (I κ B) посредством механизма убиквитинирования [19–21].

Длительное воздействие патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) комменсалов на эпителиальные клетки вызывает избирательное подавление экспрессии апикальных TLR2 и TLR4, которые перемещаются во внутриклеточные компартменты (аппарат Гольджи и т.д.) или на базолатеральную мембрану, где в полной мере сохраняется их способность обнаруживать антигены, попавшие внутрь клетки. TLR5 экспрессируется исключительно на базолатеральной поверхности [22, 23]. Такое расположение рецепторов слизистой оболочке кишечника позволяет выявлять патогенные микроорганизмы только в том случае, если они проходят через барьер эпителиальных клеток. Это предотвращает чрезмерный иммунный ответ на комменсалов. Для полной активации врожденного иммунитета необходимы не только сигнальные пути TLR, но и так называемые «сигналы опасности» от разрушенных клеток [24]. Таким образом организм поддерживает баланс между толерантностью и иммуногенностью, что также необходимо для адекватного функционирования симбионтов.

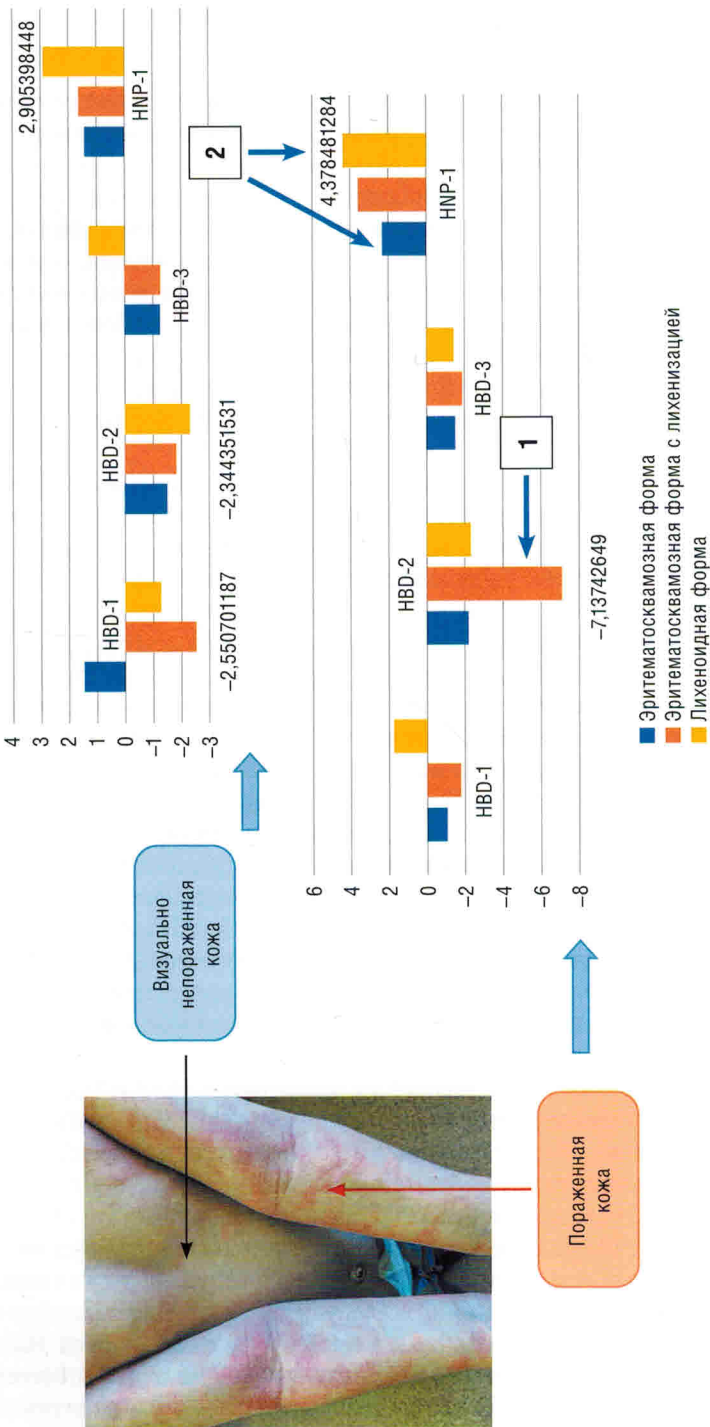


Рис. 4.4. Изменение экспрессии генов антимикробных пептидов при atopическом дерматите в области визуально непораженной и пораженной кожи. Обращает на себя внимание максимальная депрессия для HBD2 у детей с эритематосквамозной формой с лихенизацией (1) и нарастание экспрессии HNP1 при прогрессировании болезни (2). На графиках по оси абсцисс — группы пациентов с определенными клиническими формами atopического дерматита, по оси ординат — коэффициент изменения (k) показателя экспрессии по отношению к контрольной группе. Для наглядности используется следующее преобразование: если $k > 1$, принимается исходное значение; если $k < 1$, исходное значение умножается на -1 . HBD1, -2, -3 — человеческий β -дефинсин; HNP1 — человеческий антимикробный пептид 1

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ, ВЕДУЩИЕ К КОЛОНИЗАЦИИ КОЖИ *S. AUREUS*

У больных АтД синтез противомикробных веществ снижен за счет продукции цитокинов Th2-окружения — IL-4 и IL-13 [25]. Кроме того, цитокины Th2-окружения (IL-4 и IL-13) повышают чувствительность кератиноцитов к α -токсин-опосредованной гибели клеток. Они подавляют образование ламеллярных телец, органелл, содержащих липиды и высвобождающихся во внешнюю среду, формируя необходимый водонепроницаемый слой эпидермального барьера [26]. Снижение количества ламеллярных телец приводит к уменьшению концентрации кислой сфингомиелиназы. В результате замедляется расщепление сфингомиелина, являющегося в то же время рецептором для α -токсина *S. aureus*. IL-4 и IL-13 способны также подавлять экспрессию филаггрина. В результате Th2-цитокины не только создают благоприятную среду для роста *S. aureus*, но и усиливают негативное влияние патогенных факторов микробиоты.

Кроме того, взаимодействие *S. aureus* с комплексом TLR2–TLR6 активирует синтез эпидермальными клетками IL-6. IL-6 необходим для активации миелоидных супрессорных клеток, подавляющих иммунный ответ на патогены. Таким образом, инфицирование *S. aureus* вызывает иммунную супрессию, что облегчает колонизацию и персистенцию патогенных микроорганизмов [27].

Исследования, проведенные нами в последние годы, показали несостоятельность защитных свойств кожного барьера со стороны факторов врожденного иммунитета, способствующую неконтролируемой колонизации кожи стафилококком. Так, нами было обнаружено снижение экспрессии генов человеческих β -дефенсинов 2-го и 3-го типов (HBD2 и HBD3) как в пораженной области, так и в местах визуально непораженной кожи с увеличением экспрессии нейтрофильного пептида 1 (HNP1), что, с одной стороны, свидетельствует о нарушении защитных функций кожного барьера, с другой — о массивной колонизации кожи золотистым стафилококком, сопровождающей тяжелое, прогрессирующее течение АтД (рис. 4.4) [28].

РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Золотистый стафилококк — это грамположительный каталазо- и коагулазо-положительный факультативный аэроб, являющийся возбудителем большого числа заболеваний во всем мире. *S. aureus* может вызывать как нетяжелые (фурункул), так и угрожающие жизни инфекционные процессы (инфекционный эндокардит, некротизирующая пневмония, сепсис, синдром токсического шока).

Способность *S. aureus* вызывать опасные для жизни заболевания и одновременно являться частью нормальной флоры человека объясняется наличием множества клеточных и секретлируемых факторов вирулентности. Излюбленная локализация *S. aureus* — предверие носа: около 20% людей являются

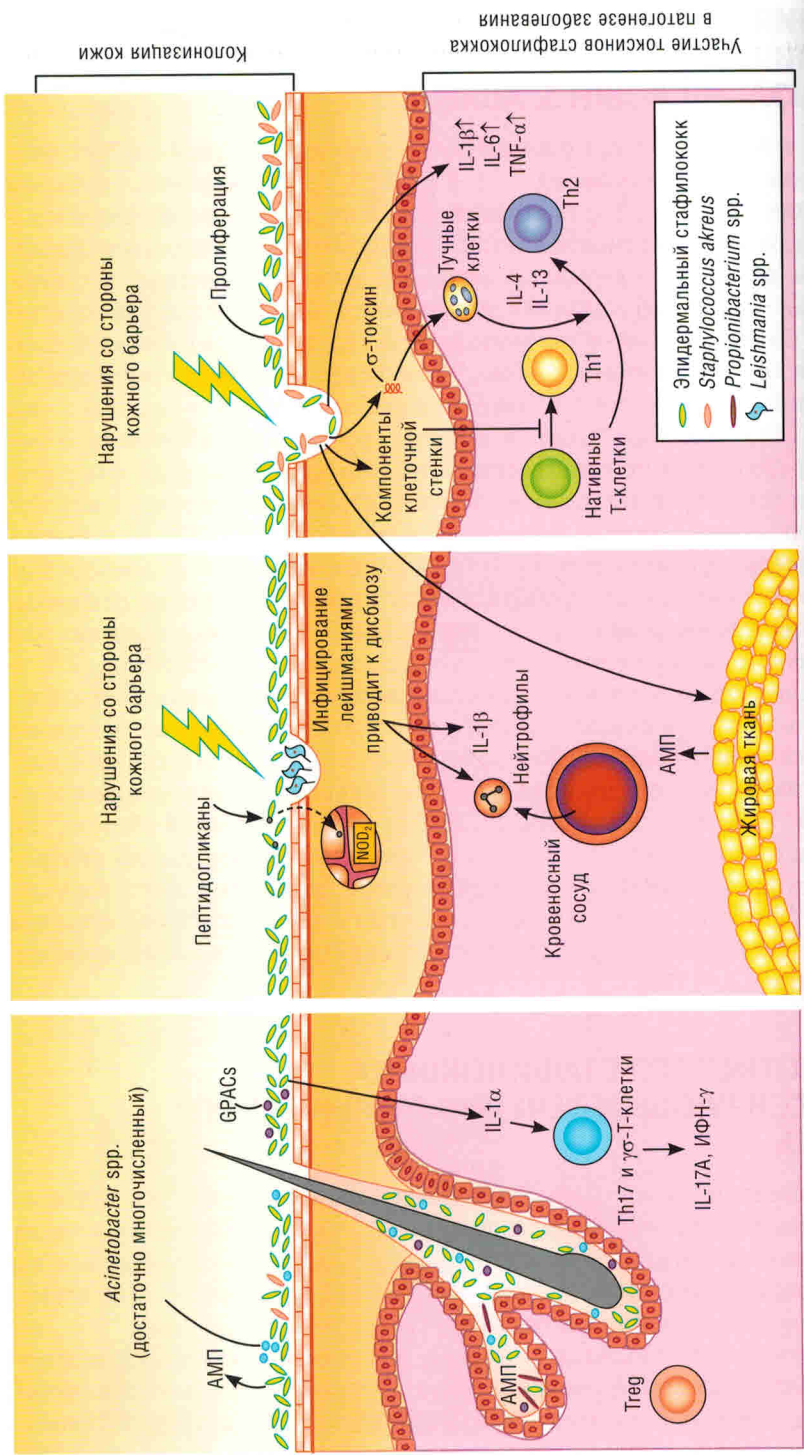


Рис. 4.5. Колонизация кожи золотистым стафилококком у больных АД; а — бактерии-комменсалы и иммунитет; б — инфекция; в — дисбиоз и атопический дерматит, АМР — антимикробные пептиды; ИФН- γ — интерферон гамма; GRACs — грамположительные анаэробные кокки; TLR — толл-подобные рецепторы; Th1, Th2, Th17 — Т-хелперы 1-го, 2-го и 17-го типов соответственно; IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13, IL-17A — интерлейкины; IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-13, IL-17A (соответственно) Th1 и $\gamma\delta$ -факторы иммунной системы; Th17 и $\gamma\delta$ -факторы иммунной системы; Treg — регуляторные Т-клетки

Глава 9

Системная терапия атопического дерматита. Ведение больных с атопическим дерматитом в разных странах

АНТИГИСТАМИННАЯ ТЕРАПИЯ

Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождаемое экзематозными высыпаниями, нередко мучительным зудом и нарушением сна. Дерматологи относят АтД к зудящим дерматозам, аллергологи — к аллергическим заболеваниям, обращая внимание на то, что зуд является основным критерием диагноза и главной причиной нарушения качества жизни больных с этой патологией.

Отношение к влиянию гистамина на развитие симптомов АтД, в том числе зуда, противоречиво. С одной стороны, в литературе можно найти данные о положительном влиянии на течение болезни диет с исключением гистаминолибераторов [1] и гистоглобулина [2]. В то же время многие больные обращают внимание врачей на неэффективность антигистаминных препаратов для купирования зуда. Западные аллергологи отмечают, что данный вариант терапии АтД направлен не на купирование зуда, а на нормализацию сна. Американские дерматологи чаще, чем врачи других специальностей, назначают седативные антигистаминные препараты [3], применяя данный вид лечения в основном у пациентов моложе 21 года [4].

Окончательная роль гистамина при АтД до сих пор не определена. Медиатор воспаления тучных клеток и базофилов гистамин обычно рассматривают как молекулу, вызывающую зуд при аллергических состояниях, в основе которых лежат IgE-зависимые реакции [5, 6]. В 1967 г. шведские иммунологи Гуннар Йоханссон (Stig Gunnar Olof Johansson) и Ханс Бенниг (Hans Bennich) открыли иммуноглобулин E, играющий важную роль в развитии гиперчувствительности I типа и аллергических заболеваний. Это позволило поставить АтД в ряд аллергических болезней, а выявленные в 1990-х годах в коже пациентов с этим заболеванием высокие уровни гистамина и большое число тучных клеток [7, 8] — связать гистамин и зуд между собой.

Однако в дальнейшем роль гистамина при АтД была пересмотрена. Были опубликованы данные, которые показали, что вводимый внутрикочно больным с этой патологией гистамин не провоцирует у них зуд [9, 10], а внутрикочная инъекция вещества Р — нейропептида, который обычно стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток, — не усиливает, а, наоборот, снижает его восприятие [11].

Эти данные позволили предположить, что у больных АтД скорее всего появление и ощущение зуда имеют центральное происхождение, и это было подтверждено дальнейшими исследованиями [12].

Имеющиеся разногласия в определении роли гистамина в возникновении зуда не исключают его способность вызывать при АтД местный отек и гиперемию, особенно при остро текущем воспалительном процессе [13]. В ряде научных исследований в периферических нервных волокнах С были обнаружены H_1 -рецепторы, что объясняло возможное влияние антигистаминных препаратов при этом заболевании и на восприятие зуда [14]. Данный факт позволил рекомендовать антигистаминные препараты для лечения АтД в качестве дополнительной терапии, которая используется наравне с наружными глюкокортикоидами и наружными ингибиторами кальциневрина. В настоящее время эксперты рекомендуют при АтД назначать препараты, блокирующие H_1 -рецептор, крайне редко применяют блокаторы H_2 -рецепторов, и нет сообщений об использовании при АтД лекарственных средств, нацеленных на H_3 -рецепторы. Лечебных средств с эффектами блокады H_4 -рецепторов пока не существует [15].

Европейские и американские специалисты до сих пор не согласовали позицию, насколько необходимо использовать антигистаминные препараты для лечения связанного с АтД зуда, обращая внимание на то, что участие гистамина в его возникновении при местном патологическом процессе, особенно для больных с хроническим течением заболевания и пациентов старшего возраста, маловероятно [16, 17]. Отсутствуют также доказательства снижения тяжести течения заболевания на фоне лечения этими препаратами [18]. Тем не менее антигистаминные препараты продолжают широко использовать для купирования зуда, чаще рекомендуя их детям с прогрессирующим течением АтД, особенно в период остро протекающего воспалительного процесса со стороны кожи, когда в основе его лежит Th2-воспаление [13]. Седативные антигистаминные препараты применяют в целях подавления ночного зуда через их снотворное действие [19].

В действующих отечественных документах по лечению АтД 2020 г. эксперты рекомендуют применять седативные и неседативные антигистаминные препараты у детей, начиная с первого месяца жизни, и у взрослых для купирования зуда парентерально и внутрь (табл. 9.1) [20, 114].

Таблица 9.1. Назначение антигистаминных препаратов при атопическом дерматите [20, 114]

Лекарственный препарат	Форма, доза	Протокол лечения
Клемастин	Таблетки по 1 мг	Детям старше 12 лет и взрослым — по 1 таблетке (1 мг) внутрь утром и вечером в течение 7–10 дней. В случаях, трудно поддающихся лечению, суточная доза может составлять до 6 таблеток (6 мг); детям в возрасте 6–12 лет — по 1/2–1 таблетке перед завтраком и на ночь
	Раствор для инъекций	Взрослым внутримышечно по 2 мг (2 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером); детям — по 0,025 мг/кг массы тела в сутки внутримышечно, разделяя на две инъекции; в течение 5–7 дней

Лекарственный препарат	Форма, доза	Протокол лечения
Хлоропирамин	Таблетки по 25 мг	Детям в возрасте от 1 мес до 1 года внутрь по 1/4 таблетки (6,5 мг) 2–3 раза в сутки в растертом до порошка состоянии вместе с детским питанием; детям в возрасте от 1 года до 6 лет — по 1/4 таблетки (6,5 мг) 3 раза в сутки или по 1/2 таблетки 2 раза в сутки; детям в возрасте от 6 до 14 лет — по 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки; детям старше 14 лет и взрослым — по 1 таблетке 3–4 раза в сутки (75–100 мг/сут)
	Раствор для инъекций	Детям в возрасте от 1 мес до 1 года по 5 мг (0,25 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте от 1 года до 6 лет — по 10 мг (0,5 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 14 лет — по 10–20 мг (0,5–1 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям старше 14 лет и взрослым — по 20–40 мг (1–2 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5–7 дней
Хифенадин	Таблетки по 10, 25, 50 мг	Взрослым по 25–50 мг 2–4 раза в сутки; детям в возрасте от 3 до 7 лет — по 10 мг внутрь 2 раза в сутки; детям в возрасте от 7 до 12 лет — по 10–15 мг внутрь 2–3 раза в сутки; детям старше 12 лет и взрослым — по 1 таблетке 25 мг внутрь 2–3 раза в сутки в течение 10–15 дней
Лоратадин	Сироп, таблетки по 10 мг	Детям в возрасте от 2 до 12 лет с массой тела менее 30 кг — по 5 мг (5 мл) 1 раз в сутки внутрь, при массе тела более 30 кг — по 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки; детям старше 12 лет и взрослым — по 10 мг (10 мл) 1 раз в сутки внутрь в течение 14–28 дней
Цетиризин	Капли для приема внутрь по 10 мг/мл, таблетки по 10 мг	Детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 2,5 мг (5 капель) внутрь 1 раз в сутки; детям в возрасте от 1 года до 2 лет — по 2,5 мг (5 капель) внутрь 1–2 раза в сутки; детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 2,5 мг (5 капель) внутрь 2 раза в сутки или 5 мг (10 капель) внутрь 1 раз в сутки; детям старше 6 лет и взрослым — по 5 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14–28 дней
Левосетиризин	Таблетки по 5 мг	Детям старше 6 лет и взрослым — по 5 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14–28 дней

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Основа лечения АтД среднетяжелого и тяжелого течения — наружная противовоспалительная терапия глюкокортикоидами. Однако пациенты с прогрессирующим непрерывно рецидивирующим течением болезни нередко нуждаются в дополнительных терапевтических вмешательствах системными

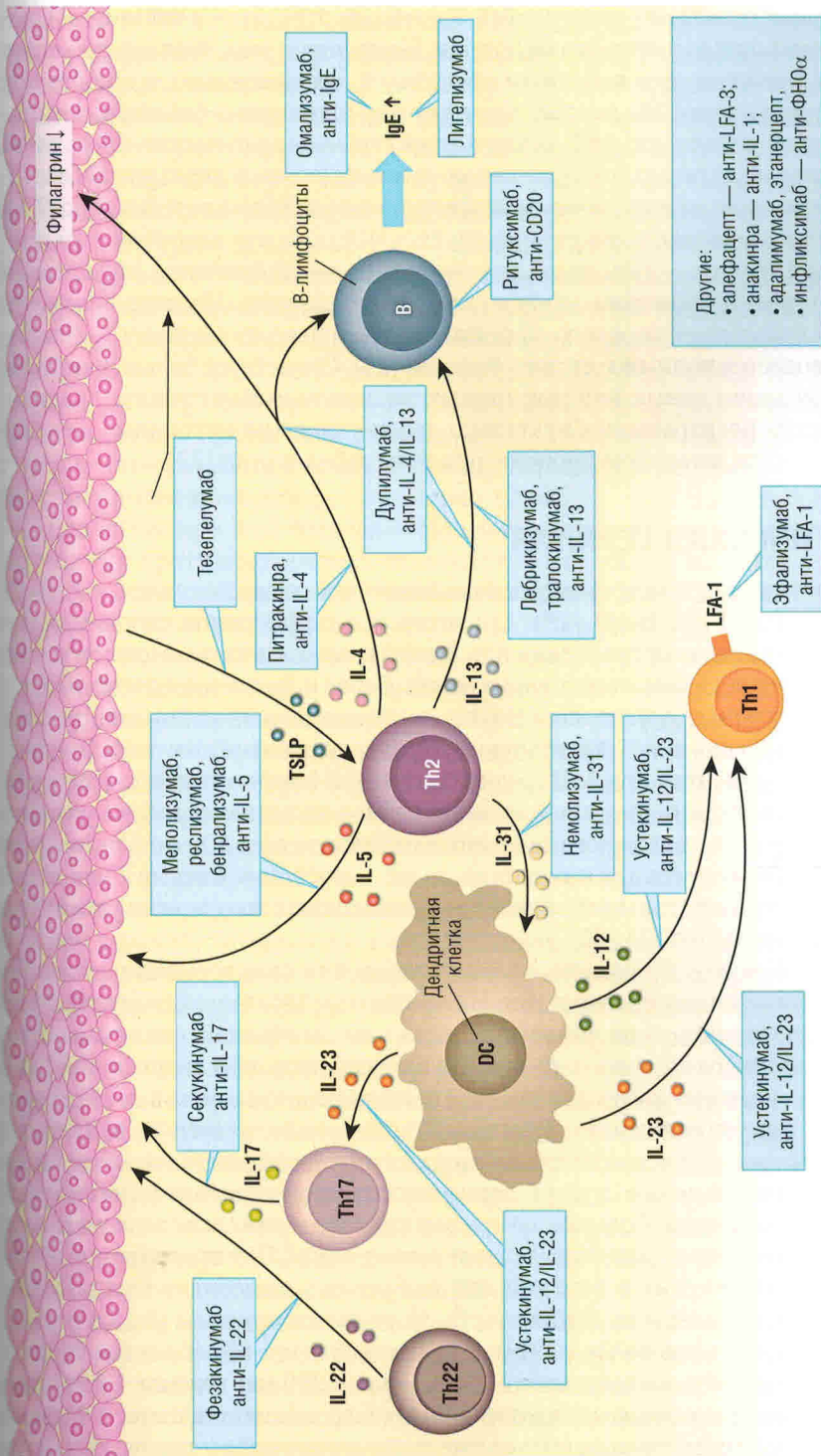


Рис. 9.1. Перспективы таргетной биологической терапии atopического дерматита [23]. DC — дендритная клетка; IgE — иммуноглобулин класса E; IL — интерлейкин; LFA-1 (lymphocyte function associated antigen 1) — антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов; Th1, Th2, Th17, Th22 — иммунный ответ 1-, 2-, 17-, 22-го типа соответственно; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин