

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7
1. Определение, терминология	8
2. Эпидемиология	9
3. Этиология и патогенез	10
3.1. Генетика	11
3.2. Нарушение барьерной функции кожи	13
3.2.1. Барьерная функция кожи в норме	13
3.2.2. Нарушения барьерной функции кожи у больных atopическим дерматитом	17
3.3. Иммунные механизмы развития atopического дерматита	18
3.3.1. Аллергены и их значение в развитии сенсibilизации	18
3.3.2. Формирование Th2-лимфоцитов и их функциональные особенности у лиц с генетической предрасположенностью к atopии	21
3.3.3. Механизмы реализации IgE-опосредованного иммунного ответа	24
3.3.4. Клеточно-опосредованные иммунные реакции при atopическом дерматите	26
3.3.5. Аутоиммунные проявления atopического дерматита	28
3.3.6. Регуляторные CD4 ⁺ лимфоциты (Treg)	29
3.3.7. Микробная флора при atopическом дерматите	31
3.4. Стресс и atopический дерматит	33
3.5. Кожный зуд	34
4. Подтипы atopического дерматита	37
5. Гистопатология кожи	39
6. Клиническая картина	40
6.1. Фазы и формы atopического дерматита	40
6.2. Стигмы atopии	42
6.3. Локализованные проявления atopического дерматита	45
6.4. Респираторная atopия и atopический дерматит	47
6.5. Пищевая аллергия и atopический дерматит	48

7. Диагностические критерии и определение степени тяжести заболевания	50
8. Дифференциальная диагностика	54
9. Осложнения	57
9.1. Инфицирование	57
9.2. Нарушение роста и развития.	58
10. Методы исследования.	59
10.1. Лабораторные исследования	59
10.2. Аллергодиагностика	60
10.2.1. Сбор и анализ аллергологического анамнеза.	61
10.2.2. Диагностическое введение продукта	63
10.2.3. Исследование уровня общего и специфического иммуноглобулина Е.	64
10.2.4. Кожные тесты	67
11. Формулировка диагноза и оценка степени тяжести атопического дерматита	69
12. Элиминационные мероприятия	71
12.1. Диетотерапия	71
12.1.1. Пищевые причинно-значимые аллергены	71
12.1.2. Показания к назначению элиминационной диеты	77
12.1.3. Основные принципы элиминационных диет	78
12.1.4. Перекрестные аллергические реакции	81
12.1.5. Пример схемы поэтапной диагностики и вопросы диетотерапии	87
12.1.6. Устранение псевдоаллергических реакций у больных атопическим дерматитом	89
12.1.7. Диетотерапия детей первого года жизни	89
12.1.8. Продолжительность элиминационной диеты	96
12.2. Элиминационные мероприятия в быту у больных атопическим дерматитом	96
12.2.1. Элиминационные мероприятия при аллергии к клещам домашней пыли	97
12.2.2. Элиминационные мероприятия при аллергии к плесневым грибам	98
12.2.3. Элиминационные мероприятия при эпидермальной аллергии	99

12.2.4. Элиминационные мероприятия при аллергии к пыльце растений	100
12.3. Психологические аспекты	100
13. Медикаментозное лечение	102
13.1. Общие принципы	102
13.2. Местная терапия	103
13.2.1. Топические глюкокортикоиды	103
13.2.2. Ингибиторы кальциневрина	111
13.2.3. Другие наружные препараты	113
13.3. Системная терапия	115
13.3.1. Антигистаминные препараты	116
13.3.2. Энтеросорбенты	123
13.3.3. Десенсибилизирующие средства	125
13.3.4. Средства, влияющие на центральную нервную систему	125
13.3.5. Препараты, улучшающие функцию пищеварения	128
13.3.6. Витаминотерапия	130
13.3.7. Иммуностимуляторы	130
13.3.8. Аллергенспецифическая иммунотерапия	131
13.4. Методы лечения, применяемые при неэффективности обычного лечения для получения быстрого эффекта в условиях стационара	132
14. Базовая наружная терапия	133
14.1. Очищение кожи	133
14.2. Увлажнение и устранение сухости кожи	136
15. Физиотерапия	143
15.1. Фототерапия	143
15.2. Лазеротерапия	146
15.3. Гидротерапия	148
15.4. Другие физиотерапевтические методы	149
16. Лечение атопического дерматита у беременных	151
17. Старение атопической кожи и особенности антивозрастного ухода	153
Тестовые задания	159
Рекомендуемая литература	164



1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

Понимание АтД неоднозначно, что отражает отсутствие общепризнанного определения данного заболевания. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, АтД — мультифакториальное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД склонен к самоизлечению по мере устранения провоцирующих факторов, возрастной компенсации и стабилизации состояния адаптационных механизмов (нервной, иммунной и эндокринной регуляции).

Но прежде всего АтД — атопическое заболевание, которое имеет все его характерные черты. Атопия — это личная или семейная тенденция к синтезу иммуноглобулина (Ig) E в ответ на низкие дозы аллергенов, что проявляется в развитии бронхиальной астмы, риноконъюнктивита, АтД. Все атопические заболевания тесно связаны между собой. Они могут сосуществовать у одного и того же пациента, а также сменять друг друга в ходе развития [1].



2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность АтД в мире среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 2–8%. Эпидемиологические исследования в разных странах очень вариabельны [2]. Однако общая распространенность АтД за последнее десятилетие по всему миру увеличилась в 2–3 раза. Хотя АтД может проявляться в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на младенчество. Эпидемиологические исследования показали, что 45% пострадавших детей имели это состояние до 6 месяцев, 60% — до 1 года и до 85% — до 5 лет [3].

Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2018 г. в Российской Федерации заболеваемость АтД снизилась и составила 188,2 случая на 100 тыс. населения, а распространенность — 426,3 случая на 100 тыс. населения. Распространенность среди детей в возрасте 0–14 лет составила 1589, заболеваемость — 774 на 100 000 данного контингента. Среди подростков позднего периода (15–17 лет) эти показатели составляли 1134 и 374 соответственно [4].



3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Хотя патогенез АтД до конца не изучен, он сложен и, по-видимому, является результатом сочетания генетических и экологических факторов, которые вызывают дисфункцию кожного барьера, кожную и системную иммунную дисрегуляцию, дисбактериоз микробиоты кожи [5].

Анализ генетических основ развития АтД показал, что предрасположенность к заболеванию — полигенный феномен. В настоящее время превалируют две гипотезы развития АтД: иммунологическая и барьерная.

Иммунологическая гипотеза предполагает, что первичный дефект, ответственный за развитие заболевания, связан с иммунными нарушениями, обуславливающими IgE-опосредованную сенсibilизацию и воспаление, следствием которых является нарушение эпидермального барьера. Барьерная гипотеза рассматривает дефект эпидермального барьера как первичный, что ведет в дальнейшем к возникновению иммунных нарушений в качестве эпифеномена и местного воспаления. И в той, и в другой гипотезе генетические нарушения играют наиболее существенную роль. Скорее всего, эти две теории не исключают, а взаимно дополняют друг друга.

Интересно, что заболеваемость выше в семьях с высоким социально-экономическим уровнем, в то время как в больших семьях с низким уровнем дохода или в сельской местности она значительно ниже. Для объяснения была предложена гигиеническая гипотеза, суть которой в том, что подверженность бактериальной инфекции в раннем детстве и высокая разнонаправленная антигенная нагрузка играют большую роль в установке иммунного

ответа, а именно, будет ли сформирован физиологический баланс регуляторных влияний основных популяций Т-хелперов (Th).

Но почему АтД заболевают преимущественно дети и почему заболеваемость и тяжесть заболевания снижаются с возрастом? Решающее значение придается незрелости физиологических механизмов в организме ребенка: барьерной функции кожи, иммунитета слизистых оболочек, системного иммунитета, эндокринной системы, выработки пищеварительных ферментов.

К провоцирующим, или триггерным, факторам внешней среды, запускающим развитие АтД, относят ингаляционные аллергены (бытовые, пыльцевые, грибковые, бактериальные), пищевые продукты, стресс (гормональные и эмоциональные изменения), химические и физические воздействия, инфекции и т.д.

3.1. ГЕНЕТИКА

Наследование АтД осуществляется по полигенному типу, при этом передается не само заболевание, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию клинических проявлений заболевания (предрасположенность). Наличие атопии, особенно АтД, у родителей, или сибсов, значительно повышает риск развития и более тяжелого течения АтД у детей. Если оба родителя здоровы, то риск развития заболевания у ребенка равен 10–20%, если болен один из родителей — 30–50%, а в случае наличия АтД у обоих родителей риск возрастает до 60–80%. Среди гомозиготных близнецов совпадение АтД составляет 77%, тогда как у гетерозиготных — 17% [1].

В настоящее время известно более 20 генов, ассоциируемых с нарушениями барьерной функции кожи. Это такие гены, как *ADAM 33*, *SPINK-5*, *FLG* и многие другие. В геномном анализе выявлено несколько локусов, связанных с АтД: 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p и 3p26. Выделяют несколько групп генов, которые в той или иной степени связаны с развитием АтД:

- отвечающие за комплекс эпидермальной дифференцировки (плотный кластер генов в локусе 1q21;
- кодирующие эпидермальные протеазы;
- отвечающие за синтез ингибиторов протеаз;

- участвующие в формировании липидного матрикса рогового слоя;
- предрасполагающие к развитию атопии.

Наиболее тесная связь развития АтД установлена с генами, локализованными на хромосоме 1q21, где расположено семейство генов комплекса эпидермальной дифференцировки, кодирующих белки эпидермального барьера. Гены, входящие в этот комплекс, отвечают за продукцию таких белков, как филаггрин, инволюкрин, лорикрин и др. Ген *FLG* кодирует белок профилаггрин, который в дальнейшем расщепляется с образованием филаггина. На сегодняшний день есть данные о 15–20 нулевых мутациях (приводящих к снижению функции) в гене *FLG*. Эти мутации ведут к нарушению функций белка филаггина, отвечающего за поддержание гидратации кожи, а также за ороговение и терминальную дифференцировку кератиноцитов. Доля пациентов с АтД, имеющих мутацию филаггина, значительно варьирует. Данный показатель колеблется от 4,2 до 50–55%. Следует отметить, что чем тяжелее течение АтД, тем с большей вероятностью обнаруживаются мутации в гене *FLG*.

В локусе 5q32 обнаружен ген *SPINK-5*, который кодирует лимфоэпителиальный ингибитор сериновых протеаз ЛЕКТИ. Данный белок экспрессируется в верхних слоях эпидермиса и блокирует сериновые протеазы, вовлеченные в десквамацию и воспаление. Полиморфизм генов, кодирующих ингибиторы протеаз *SPINK-5* и *CSTA*, ассоциирован с развитием АтД и высоким уровнем IgE в сыворотке.

Изменения в интроне гена *SCCE*, расположенном в локусе 19q13.3 и кодирующем сериновую протеазу рогового слоя, приводят к ее повышенной экспрессии и, следовательно, к усилению десквамации эпителия, что увеличивает риск развития АтД.

Найдены генетические нарушения, способствующие изменению в липидном матриксе кожи. Миссенс-мутация в гене трансмембранного белка 79 человека, который участвует в секреции содержимого ламеллярных телец, ассоциирована с АтД.

К настоящему времени опубликованы результаты исследований ассоциаций атопических заболеваний, включая АтД, примерно с 80 генами-кандидатами, регулирующими иммунную систему.

Для многих из них определена связь с теми или иными признаками атопии. Генетические нарушения в иммунной системе, способствующие развитию АтД, могут быть обусловлены полиморфизмами или миссенс-мутациями генов цитокинов (IL¹-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-1β, TSLP²), рецепторов (IL4R, FCER1B, TCR, IFN³-γR1, IFN γR2 и др.), внутриклеточной передачи цитокиновых сигналов (STAT 6) и транскрипционных регуляторов дифференцировки Т-хелперов [6].

3.2. НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

3.2.1. БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ В НОРМЕ

Важнейшая функция кожи — служить эффективным барьером между внутренней средой организма и окружающей внешней средой. Эпидермальный барьер обеспечивает защиту организма от химических агентов, ультрафиолетового (УФ) излучения, механических воздействий и патогенных микроорганизмов, а также, что особенно важно, служит эффективным водонепроницаемым барьером, предотвращающим потерю воды и электролитов, без чего невозможно существование живых существ на суше [7].

Структурно-функциональная целостность эпидермиса поддерживается за счет постоянного процесса его обновления клетками из нижележащих слоев. Во всех слоях эпидермиса, за исключением верхней части рогового слоя, ее целостность поддерживается присутствием корнеодесмосом и плотных межклеточных контактов. Основу цитоскелета кератиноцитов составляют филаменты, содержащие цитокератины. В шиповатых кератиноцитах появляются специализированные органеллы — ламеллярные тельца, в которых содержатся липиды и ферменты, необходимые для их дальнейшего преобразования. Кроме того, в зернистом слое эпидермиса

¹ IL (от англ. interleukin) — интерлейкин.

² TSLP (от англ. thymic stromal lymphopoietin) — тимусный стромальный лимфопоэтин.

³ IFN (от англ. interferon) — интерферон.

обнаруживаются кератогиалиновые гранулы, содержащие белок профилаггрин. Данный белок не обладает способностью связывать цитокератины во время дифференцировки эпидермиса, однако на ее поздних стадиях профилаггрин подвергается дефосфорилированию и протеолитически разделяется на многочисленные мономеры филаггрина. В верхней части зернистого слоя и нижней части рогового слоя мономеры филаггрина агрегируют филаменты цитокератинов и другие белки. Происходит формирование из зернистого кератиноцита уплощенной безъядерной чешуйки, называемой корнеоцитом. Содержимое ламеллярных телец путем экзоцитоза попадает во внеклеточное пространство, формируя липидный матрикс (рис. 3.1).

В роговом слое чешуйка (корнеоцит) имеет своеобразный роговой конверт. Он состоит из двух слоев. Внутренний белковый слой находится в клетке и прилежит к клеточной оболочке. Он образован поперечно связанными малыми белками, богатыми пролином, и крупными структурными белками: лорикрином, инволюкрином и другими. Наружный липидный слой представлен монослоем неполярных липидов, соединенных эфирными связями с белковым слоем. Вместе они образуют прочную белково-липидную полимерную структуру — роговой конверт. Последний не только участвует в формировании внешней оболочки клетки, но также и тесно смыкается с межклеточным липидным матриксом, являясь «трафаретом», на основании которого формируются межклеточные липидные слои. Липидный матрикс рогового слоя состоит из керамидов, холестерина и жирных кислот.

Липидный матрикс рогового слоя эпидермиса человека представляет собой уникальную ламеллярную структуру. Липиды в межклеточных пространствах организованы в виде пластинок (ламелл), представляющих собой бислои керамидов, наслоенных друг на друга наподобие листов бумаги в пачке. Будучи амфифильными липидами, они имеют полярную гидрофильную головку и неполярный гидрофобный хвост. Это позволяет липидам организовываться в упорядоченную структуру. В каждом слое липиды расположены «хвост к хвосту и голова к голове». В нижних отделах рогового слоя липиды плотно упакованы и упорядочены. Цепи липидов при этом организованы в прямоугольную кристаллическую решетку, в кото-

рой исключена ротационная подвижность (орторомбический тип организации липидов кожи). В верхних отделах рогового слоя липиды наклонены под углом и обладают ротационной подвижностью (гексагональный тип). Это обстоятельство связывают с тем, что в верхних отделах рогового слоя присутствуют липиды, вырабатываемые сальными железами (см. рис. 3.1) [7].

В роговом слое образуется многорядный «щит», состоящий из плотных роговых чешуек, связанных с липидным матриксом. Этот эпидермальный «щит» обеспечивает защиту организма от химических агентов, механических и термических воздействий, патогенных микроорганизмов.

В средней части рогового слоя начинается процесс деструкции филаггрина. В результате образуются компоненты — аминокислоты (гистидин, глютамин, аргинин) и метаболиты аминокислот (пирролидонкарбоновая кислота, транс-урокаиновая кислота, мочевины, лактатные соединения и ионы металлов). Продукты деструкции филаггрина играют решающую роль в поддержании физиологического водородного показателя (рН — от лат. *pondus Hydrogenii*) кожи, антибактериальной защите, способности кожи притягивать и удерживать влагу, защите от инсоляции.

Дополнительным барьером кожи служит водно-липидная мантия. Кожное сало, выделяясь из секреторного отдела сальных желез, заполняет волосяной канал, устья волосяных фолликулов и постепенно распределяется по поверхности кожи. Одновременно на поверхность кожи попадает секрет потовых желез, смешиваясь с кожным салом и эмульгируясь. Таким образом, на поверхности тела образуется сплошная, тонкая водно-жировая эмульсионная пленка, названная водно-липидной мантией. В состав водно-липидной мантии также входят эпидермальные липиды, находящиеся ранее между клетками рогового слоя.

Водно-липидная мантия придает коже эластичность и препятствует ее пересушиванию; способствует поддержанию постоянной температуры тела; поддерживает постоянный слабощелочной рН (4,5–5,5); подавляет размножение бактерий, грибов и вирусов благодаря свободным жирным кислотам и некоторым другим веществам; является одним из путей экскреции некоторых продуктов обмена, лекарственных и токсических веществ [1].

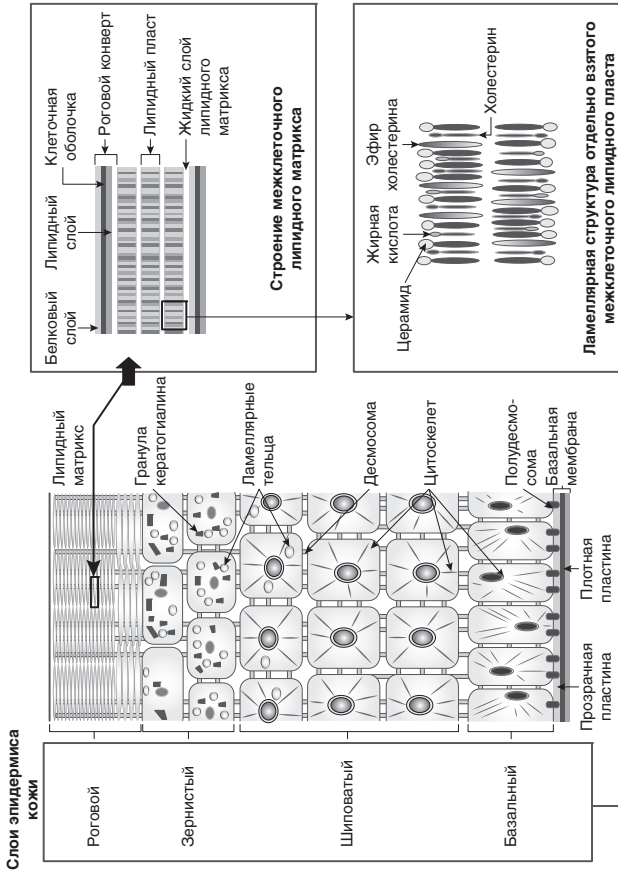


Рис. 3.1. Эпидермис и структуры, способствующие формированию эпидермального барьера по Хлебниковой А.Н., 2015 [7]. Эпидермис состоит из четырех слоев: базального, шиповатого, зернистого и рогового. В области ладоней и подошв существует еще блестящий слой (между зернистым и роговым). Роговой слой отвечает за барьерную функцию кожи. Он состоит из корнеоцитов, связанных между собой корнеодесмосомами и окруженных липидным матриксом. В роговом конверте (оболочке) корнеоцитов белковый слой состоит из таких белков, как инволюктин, лорикрин и малых белков, богатых пролином. Липидный слой оболочки корнеоцитов состоит из липидов, прикрепленных к инволюктину. Филаггрин, который связывает кератиновые волокна внутри корнеоцита, также играет важную роль в барьерной функции кожи