

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания .....	6
Благодарности .....	9
Список сокращений и условных обозначений .....	10
Введение (Д.В. Заславский, А.В. Кудрявцева, О.А. Свитич, Ф.С. Флуер, И.С. Коростелева) .....	11
<b>Глава 1.</b> Патоморфология atopического дерматита и спонгиозитических дерматозов. Взгляд дерматопатолога (А.А. Сыдинов) .....	12
<b>Глава 2.</b> Atopический дерматит. Взгляд дерматолога (Д.В. Заславский) .....	18
<b>Глава 3.</b> Иммунологические аспекты заболевания. Взгляд иммунолога .....	73
Молекулярные механизмы патогенеза atopического дерматита (О.А. Свитич) .....	73
Генетический «дефект» и эпидермальный барьер (О.А. Свитич) .....	74
Эпигенетические изменения (О.А. Свитич) .....	76
Иммунологические факторы (О.А. Свитич) .....	78
Патофизиология зуда (О.А. Свитич) .....	82
Микробиом (О.А. Свитич) .....	84
Участие врожденного иммунитета в развитии atopического дерматита (В.А. Соболева, А.В. Кудрявцева) .....	87
Нарушение кожного барьера .....	88
Факторы врожденного иммунитета .....	89
<b>Глава 4.</b> Микробиом кожи. Роль бактерий, вирусов и грибов в течении atopического дерматита. Взгляд микробиолога (Ф.С. Флуер, К.А. Гележе, А.В. Кудрявцева, О.А. Свитич) .....	95
Формирование кожного микробиома .....	95
Функциональная активность бактерий-комменсалов .....	96
Изменения состава микрофлоры при atopическом дерматите .....	97
Защитные иммунологические механизмы здоровой кожи .....	101
Нарушения со стороны иммунной системы при atopическом дерматите, ведущие к колонизации кожи <i>S. aureus</i> .....	103
Роль золотистого стафилококка в прогрессирующем течении atopического дерматита .....	103
Факторы патогенности <i>S. aureus</i> .....	105
Токсины <i>S. aureus</i> в роли суперантигенов .....	107
Роль <i>Malassezia</i> при atopическом дерматите .....	113
<i>Malassezia</i> — друг? .....	115
<i>Malassezia</i> и иммунная система .....	116

<i>Malassezia</i> и атопический дерматит .....	117
Возможности терапии .....	119
Инфицирование вирусами при атопическом дерматите .....	119
Герпетическая экзема .....	120
Экзема <i>coxsackium</i> .....	128
Экзема <i>molluscatum</i> .....	129
Экзема <i>vaccinatum</i> , или вакцинальная экзема .....	130
<b>Глава 5.</b> Аллергены и другие триггеры обострения атопического дерматита. Взгляд аллерголога (А.В. Кудрявцева) .....	132
Эпидемиология атопического дерматита и пищевой аллергии .....	132
Исторические аспекты определения атопического дерматита как аллергического заболевания .....	138
Атопический дерматит и атопический марш. Риск развития других заболеваний .....	141
Взаимосвязь пищевой аллергии и атопического дерматита .....	145
Патофизиология и клинические проявления пищевой аллергии .....	146
IgE-зависимая пищевая аллергия .....	152
IgE-независимая пищевая аллергия .....	153
Провокационное тестирование .....	155
Ремиссия атопического дерматита и оральная толерантность. Иммунотерапия пищевой аллергии .....	165
Атопический дерматит и бытовая сенсibilизация .....	169
Алгоритм определения внутреннего типа атопического дерматита .....	171
<b>Глава 6.</b> Атопический дерматит как психосоматическая проблема. Взгляд психолога (И.С. Коростелева) .....	173
Роль психологических факторов в развитии атопического дерматита. История вопроса .....	173
Поражение кожи и зуд как психосоматические симптомы .....	177
Зуд как переход от нормативного психосоматического феномена к симптому психосоматического заболевания .....	177
Зуд с точки зрения объектных отношений .....	178
Психодинамические концепции кожного зуда .....	187
<b>Глава 7.</b> Атопический дерматит и органы пищеварения. Взгляд педиатров (В.П. Новикова, Ю.Е. Замятина, А.П. Листопадова) .....	193
<b>Глава 8.</b> Особенности течения атопического дерматита у пожилых (А.Н. Баринова) .....	198
Гистологические особенности стареющей кожи .....	199
Естественное старение кожи .....	199
Фотостарение кожи .....	201
Типы атопического дерматита у пожилых .....	204
Лечение атопического дерматита у пожилых .....	205

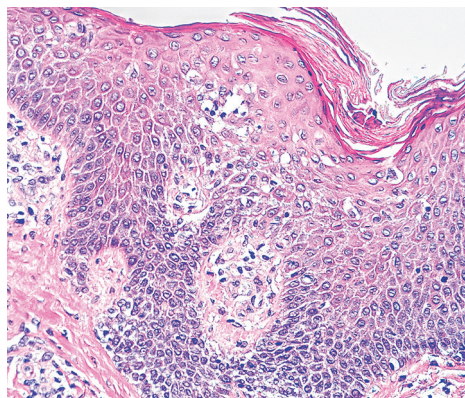
<b>Глава 9.</b> Системная терапия atopического дерматита. Ведение больных с atopическим дерматитом в разных странах (А.В. Кудрявцева, Д.В. Заславский) .....	212
Антигистаминная терапия .....	212
Системная терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита .....	214
Биологическая терапия .....	216
Иммуносупрессивная терапия тяжелых прогрессирующих форм atopического дерматита циклоспорином .....	219
Другие варианты системного лечения .....	223
Ведение больных с atopическим дерматитом в разных странах. Сотрудничество аллерголога, дерматолога и педиатра/семейного врача ....	225
<b>Глава 10.</b> Atopический дерматит и дерматологические симптомы беременности, родов и послеродового периода (Д.В. Заславский) .....	231
Физиологические изменения кожи при беременности .....	231
Усиление пигментации кожи, обусловленное действием эстрогенов .....	232
Дерматозы, изменяющие свое течение при беременности .....	235
Дерматозы беременности .....	237
СПИД и беременность .....	240
Дерматозы, специфические для беременности .....	240
Дерматозы беременности, опасные для плода .....	241
Дерматозы беременности, не представляющие опасности для плода .....	245
Дерматозы, течение которых зависит от фаз менструального цикла .....	248
<b>Глава 11.</b> Atopический дерматит аногенитальной области (И.О. Смирнова) .....	249
<b>Приложения</b> .....	256
Приложение 1. Поэтапный план ухода за детьми и подростками с atopическим дерматитом .....	256
Приложение 2. Пошаговые планы лечения atopического дерматита у взрослых .....	257
Приложение 3. Общие рекомендации по системным препаратам у пациентов с atopическим дерматитом .....	258
Приложение 4. Общие рекомендации по системным и стандартным препаратам для пациентов с atopическим дерматитом .....	259
Приложение 5. Методика проведения оральной пищевой провокации. Памятка для пациента .....	264
Предметный указатель .....	267

# Глава 1

## Патоморфология атопического дерматита и спонгиозитических дерматозов. Взгляд дерматопатолога

Основным гистопатологическим паттерном воспаления при атопическом дерматите (АтД) является четвертый подтип поверхностного периваскулярного дерматита по А.Б. Аккерману (A.B. Ackerman) – спонгиозитический дерматит [1, 2]. При этом важным морфологическим признаком выступает неспецифическое воспаление эпидермиса с наличием спонгиоза (межклеточного отека) [1, 2]. Кроме атопического дерматита к спонгиозитическому дерматиту относятся центробежная эритема (*erythema annulare centrifugum*), розовый педириаз (*pityriasis rosea*), аллергический контактный дерматит (*allergic contact dermatitis*), экзема (*numullar dermatitis*), дисгидротическая экзема (*dishidrotic dermatitis*) [3, 4].

Спонгиоз является относительно неспецифическим морфологическим состоянием, наблюдаемым при множестве дерматозов, но особенно часто он встречается при так называемых экзематозных дерматитах: атопическом дерматите, экземе, контактном аллергическом и ирритантном дерматитах [3, 4].



**Рис. 1.1.** Гистопатология спонгиоза. В эпидермисе на фоне неравномерного акантоза отмечается межклеточный отек (спонгиоз) с экзоцитозом лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Спонгиозитическая воспалительная реакция характеризуется интраэпидермальным межклеточным отеком (спонгиозом) эпидермиса (рис. 1.1). На ранних стадиях наблюдается расширение межклеточных промежутков шиповатых кератиноцитов, но целостность эпидермиса сохраняется. На поздних стадиях происходит разделение кератиноцитов и возникают спонгиозитические полости [5, 6].

Очаги спонгиоза могут проявляться микроскопическими или клинически видимыми пузырьками. Ранее это явление называли экзематозной реакцией [3, 4]. При наличии спонгиоза специфический гистологический

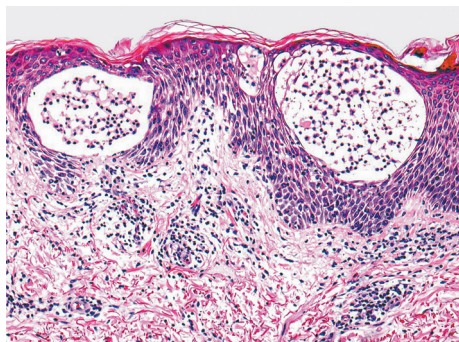
диагноз в эпидермисе в большинстве случаев невозможен; морфолог может диагностировать «неспецифическое воспаление кожи с явлениями спонгиоза».

Очаги спонгиоза часто бывают весьма вариабельными, множественными и сочетаются с внутриклеточным отеком и экзоцитозом воспалительных клеток. Иногда в очагах спонгиоза имеются гранулоциты (эозинофилы или нейтрофилы) (рис. 1.2), или же процесс распространяется на придатки кожи (фолликулярный спонгиоз). Спонгиоз (межклеточный отек) — один из симптомов, приводящих к образованию везикул, но не всегда является таковым. Даже при обширном спонгиозе везикулы могут не выявляться клинически на коже. Клиническими примерами такого состояния являются себорейный дерматит, белый лишай и центробежная эритема. При данных заболеваниях гистологически хоть и выявляется очаговый спонгиоз, но везикулы на коже не определяются.

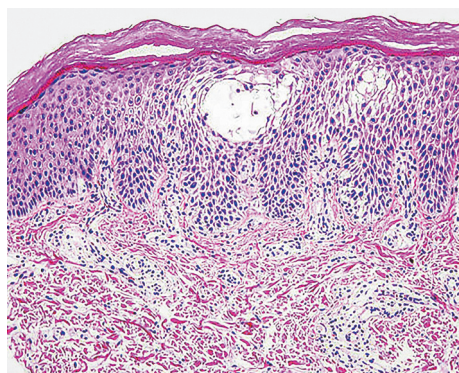
Согласно современным данным, важную роль в патогенезе спонгиоза играют Т-лимфоциты, инфильтрирующие кожу [7, 8]. Они секретируют провоспалительные цитокины и индуцируют апоптоз кератиноцитов с помощью *killer molecules*, что последовательно приводит к расщеплению адгезивных молекул, включая Е-кадгерин на поверхности кератиноцитов. Накопление межклеточной жидкости приводит к расширению пространства между кератиноцитами, создавая внешнее сходство гистологической картины с губкой [8].

По течению спонгиотический дерматит подразделяют на острую, подострую и хроническую стадии.

*Острый спонгиотический дерматит* при гистологическом исследовании характеризуется выраженным межклеточным отеком с образованием не только микрополостей, но даже макрополостей в шиповатом слое эпидермиса (последние клинически проявляются микровезикулами) (рис. 1.3). Шиповатые кератиноциты, окружающие эпидермальные полости, имеют звездчатую форму и в результате межклеточного отека приобретают



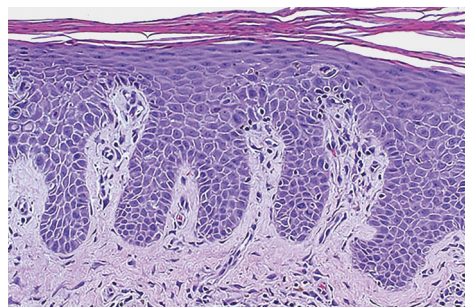
**Рис. 1.2.** Гистопатология спонгиоза с образованием буллы. В эпидермисе на фоне резко выраженного внутри- и внеклеточного отека отмечаются скопления лимфоцитов и эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$



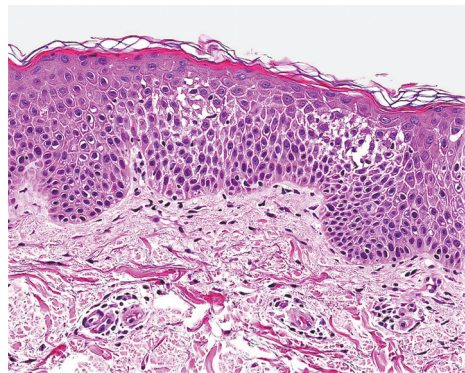
**Рис. 1.3.** Гистопатология спонгиоза с образованием макрополости. В центральной части эпидермиса наблюдается макрополость, возникшая вследствие острой стадии спонгиотического дерматоза. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$

губчатую форму (отсюда и название — спонгиоз, от лат. *spongiosis* — губка) [9]. Роговой слой эпидермиса остается нормальным, паракератоза нет. Сопутствующими симптомами являются отек сосочкового слоя дермы и поверхностный периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов, иногда эозинофилов; возможны экзоцитоз лимфоцитов в спонгиозные полости экстравазаты эритроцитов. Клиническая картина отражает указанные выше гистологические изменения и проявляется отечными, воспалительными мокнущими папулами и бляшками, часто с видимыми микровезикулами.

*Подострый спонгиозный дерматит* при гистологическом исследовании представлен спонгиозом с формированием микрополостей в эпидермисе, над которыми отмечается очаговый паракератоз и иногда выявляется умеренный акантоз (рис. 1.4). Паракератотические участки эпидермиса могут содержать коагулированную плазму со скоплениями лимфоцитов и нейтрофилов, формирующих корки [10]. Импетигинизация грамположительными кокками (стафилококками и стрептококками) может сопровождаться появлением в инфильтрате нейтрофилов. В дерме отмечается поверхностный периваскулярный околососудистый инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов, иногда встречаются эозинофилы.



**Рис. 1.4.** Гистопатология спонгиоза. В роговом слое эпидермиса отмечаются очаговый паракератоз, гипогранулез, неравномерный акантоз. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$



**Рис. 1.5.** Гистопатология хронической стадии спонгиозного дерматоза. В эпидермисе выявляются неравномерный акантоз, спонгиоз и экзоцитоз лимфоцитов. В сосочковом слое дермы наблюдается утолщение коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Отек сосочкового слоя дермы выражен слабо. Клиническая картина этих высыпаний представлена розовыми или красными шелушащимися папулами и бляшками, часто осложненными эксфолиациями. Большинство подострых высыпаний спонгиозного дерматита принимает хроническое течение (например, лихенизированные папулы и бляшки при атопическом дерматите).

*Хронический спонгиозный дерматит* клинически проявляется лихенизацией. При гистологическом исследовании выявляются компактный гиперкератоз, акантоз с гипергранулезом, спонгиоз и иногда фиброз сосочкового слоя дермы, обусловленный хроническим расчесыванием кожи (рис. 1.5). Спонгиоз обычно выражен слабо и имеет очаговый, часто фолликулярный характер [11]. Лимфоциты,

часто в сочетании с клетками Лангерганса, являются наиболее характерными воспалительными клетками, идентифицируемыми в спонгиозном эпидермисе. В некоторых случаях в очагах спонгиоза преобладают эозинофилы (эозинофильный спонгиоз) и/или нейтрофилы (нейтрофильный спонгиоз). При выявлении этих типов спонгиоза, особенно нейтрофильного, необходимо использовать PAS-реакцию (Periodic Acid — Schiff reaction — реакция на окраску Шифф-йодной кислоты, ШИК) для выявления дерматофитов.

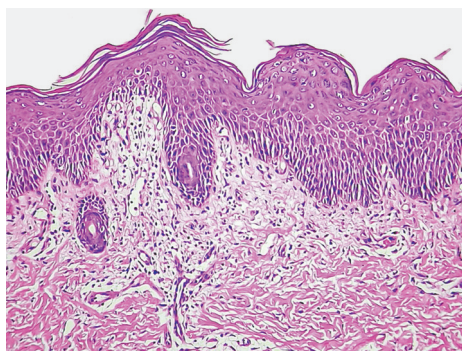
В рутинной практике в случае обнаружения признака спонгиоза необходимо оценить роговой слой эпидермиса с целью исключения грибкового поражения кожи и провести окраску на PAS.

В патоморфологической диагностике АтД следует обращать внимание на три важных фактора: место забора материала, стадия заболевания (острая, подострая или хроническая), применение наружных лекарственных препаратов. В зависимости от выраженности того или иного клинического симптома будут изменения в патоморфологической картине, а именно — спонгиоза. При острой стадии заболевания спонгиоз более выражен, тогда как при хронической стадии — наоборот. При подострой и хронической стадиях заболевания над спонгиозом преобладают такие изменения, как акантоз, папилломатоз и периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов с примесью гистиоцитов. Во всех стадиях АтД можно наблюдать экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис.

Как ранее упоминалось, дифференциальную диагностику с точки зрения патоморфологической картины необходимо проводить с центробежной эритемой (*erythema annulare centrifugum*, рис. 1.6), розовым пситириазом (*pityriasis rosea*, рис. 1.7), аллергическим контактным дерматитом (*allergic contact dermatitis*, рис. 1.8), экземой (*numular dermatitis*, рис. 1.9), дисгидротической экземой (*dishidrotic dermatitis*), эритродермией и себорейным дерматитом.



а

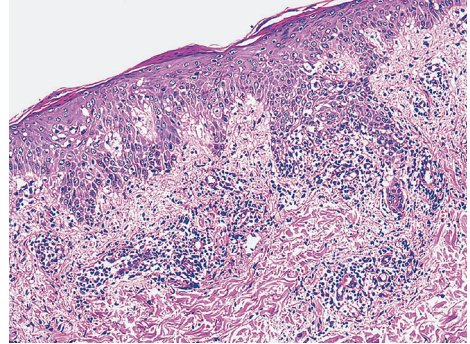


б

**Рис. 1.6.** Центробежная эритема: а — на коже ягодиц отмечается кольцевидная бляшка с воспалительными краями и шелушением по периферии и полностью разрешившимся процессом в центре; б — гистопатология. В эпидермисе отмечаются паракератоз, равномерный акантоз, вакуольная дистрофия и экзоцитоз лимфоцитов. В сосковом слое дермы наблюдается периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$



*a*

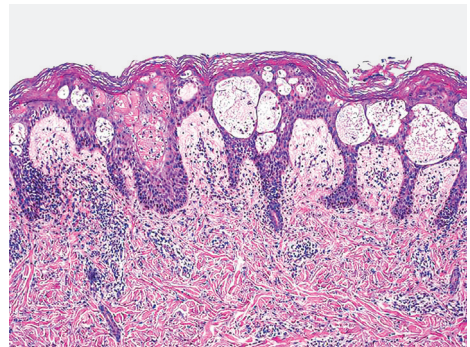


*б*

**Рис. 1.7.** Розовый pityриаз: *a* — на коже туловища отмечаются бледно-розового цвета бляшки с незначительным, едва заметным шелушением, расположенные по линиям Лангера; *б* — гистопатология. В эпидермисе отмечаются паракератоз, неравномерный акантоз, вакуолярная дистрофия клеток эпидермиса, спонгиоз и экзоцитоз лимфоцитов. В сосочковом слое дермы наблюдаются периваскулярный и интерстициальный инфильтраты из лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



*a*



*б*

**Рис. 1.8.** Аллергический контактный дерматит: *a* — на коже конечностей отмечается симметричная разлитая эритема, интенсивность которой снижается от центра к периферии; *б* — гистопатология. В эпидермисе — ортокератоз, неравномерный акантоз, баллонная дистрофия, спонгиоз, вакуолярная дистрофия клеток шиповатого слоя. В сосочковом слое дермы наблюдается периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$