

## Некоторые аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита

Ханбабян А.Б., Каюмова Л.Н., Кочергин Н.Г.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

*Проанализированы современные аспекты патогенеза atopического дерматита (АД), обсуждается роль грибов Malassezia spp., сенсibilизация к которым является одним из наиболее значимых триггерных факторов в его патогенезе. Приведены результаты исследований и представлены данные, которые подтверждают высокую эффективность препарата из группы наружных ингибиторов кальциневрина – такролимуса при АД и его возможный клинический антимикотический эффект в отношении грибов рода Malassezia.*

Ключевые слова: *атопический дерматит; ингибиторы кальциневрина; такролимус; Malassezia.*

### SOME ASPECTS IN THE PATHOGENESIS AND THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

*Khanbalyan A.B., Kayumova L.N., Kochergin N.G.*

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

*Modern aspects in the pathogenesis of atopical dermatitis (AD) are analyzed. The role of Malassezia spp. fungi is discussed; sensitization to these fungi is one of the most significant trigger factors in AD pathogenesis. The results of studies and the data are presented, which confirm high efficiency of tacrolimus (calcineurin inhibitor) in AD and its probable clinical antimycotic effect against Malassezia fungi.*

Key words: *atopic dermatitis; calcineurin inhibitors; tacrolimus; Malassezia.*

Атопический дерматит (АД) представляет собой хроническое иммунозависимое воспалительное заболевание кожи с генетической предрасположенностью и широкой вариабельностью тяжести течения. Заболевание характеризуется эритематозно-папулезными высыпаниями, экссудацией в детском возрасте, лихенификацией у взрослых, всегда протекает с наличием зуда различной степени интенсивности, часто с повышенной концентрацией сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим раздражителям. Интенсивный, нередко с нарушением сна зуд, высыпания, большей частью расположенные на видимых участках тела (лицо, шея, зона декольте, конечности), и высокая частота обострений нередко служат причиной развития выраженных нозогенных расстройств и трудностей в социальной сфере [1, 2].

Проблема АД остается одной из наиболее актуальных в дерматологии в связи с широким распространением и ростом частоты встречаемости этого дерматоза как в детском возрасте, так и среди трудоспособного населения, недостаточной изученностью патогенеза, часто тяжелым течением и недостаточной эффективностью существующих методов лечения.

По данным ВОЗ, заболеваемость АД за последнее десятилетие увеличилась в 2 раза и варьирует в различных странах в зависимости от уровня урбанизации и состояния экологии жизненного пространства. В целом данная патология составляет от 5 до 30% в структуре общей заболеваемости дерматозами [3, 4].

Непосредственные причины развития и течение АД разнообразны. Так, несомненно, ухудшаю-

щаяся экологическая обстановка оказывает большое влияние на тяжесть АД. Вредные промышленные отходы во взаимодействии с ксенобиотиками создают повышенную нагрузку на организм больного АД и провоцируют обострение заболевания. Кроме того, замечено, что рецидивы заболевания чаще всего возникают в периоды сезонных климатических колебаний – ранней весной и поздней осенью. Развитию обострения АД могут также способствовать нарушение основных правил режима ухода за кожей и использование средств, не предназначенных для больных АД. Безусловно, к факторам риска относится курение, при котором вероятность возникновения АД возрастает в 1,5 раза [5]. Также в обострении АД играют роль психологические факторы. Отмечено, что в наибольшей степени они значимы у взрослых больных [6]. Однако ведущими причинами возникновения АД являются генетическая предрасположенность, иммунологические нарушения и дисфункция кожного барьера. Результаты генетических исследований указывают на генотипический характер дефекта кожного барьера в качестве фонового фактора в патогенезе заболевания, что в свою очередь диктует необходимость поддержания нормального состояния кожного покрова в терапии АД [3, 7].

Кроме того, современными особенностями АД являются его раннее начало (младенческая фаза) либо, наоборот, – дебют в возрасте старше 40–50 лет (поздний АД) и увеличение частоты тяжелых, торпидных к традиционной терапии, часто осложненных форм заболевания, прежде всего за счет бы-

Сведения об авторах:

Ханбабян Анна Багратовна – аспирант (dri@mail.ru); Каюмова Лилия Наилевна – аспирант; Кочергин Николай Георгиевич – доктор мед. наук, профессор.

строго присоединения вторичной бактериальной и грибковой инфекции [8].

АД возникает, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, имеет возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления.

Исследователи отмечают многообразие клинических форм АД, при этом подчеркивают смену или эволютивное возрастное развитие заболевания от эритематозных, везикулезно-крустозных в раннем возрасте к лихеноидным в старшие возрастные периоды.

По клиническому течению выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени АД. Для оценки тяжести, выбора терапии и экспертизы инвалидности важно определить клиническую форму АД, площадь поражения, интенсивность зуда, степень нарушения сна. Основным стандартизованным инструментом оценки тяжести течения АД в отечественной и мировой дерматологии до последних лет оставался разработанный в 1993 г. индекс SCORAD (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993), в то время как при проведении клинических доказательных исследований эффективности наружных средств терапии предпочтительным считается индекс Eczema Area and Severity Index (EASI).

По распространенности воспалительного процесса АД может быть: ограниченно-локализованным, когда поражение затрагивает локтевые и/или подколенные складки, кисти рук, кожу шеи и/или лица, а площадь поражения при этом составляет до 10% кожных покровов; распространенным, когда характерны частичные поражения кожи груди, спины; помимо локтевых и подколенных складок, в процесс вовлекаются другие участки конечностей (плечи, предплечья, голени, бедра), а площадь поражения составляет 10–50% кожного покрова; диффузным, когда в патологический процесс вовлекается больше 50% кожного покрова.

При всем мультифакторном патогенезе АД, включающем такие компоненты, как генетический, иммунологический, негативное воздействие факторов внешней среды, большое значение придается различным патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, обсеменяющим кожу. За последнее десятилетие рядом отечественных и зарубежных дерматологов установлено, что колонизация кожи некоторыми видами грибов, в том числе рода *Malassezia*, вызывает развитие микогенной сенсibilизации у больных АД, что в свою очередь способствует развитию более тяжелого течения заболевания.

Кроме того, липофильные грибы рода *Malassezia* заслуживают особого внимания еще и потому, что они являются единственными представителями микрофлоры человека, которые постоянно присутствуют на коже человека и для жизнедеятельности которых необходимы жиры. Именно поэтому данные дрожжи локализуются преимущественно в зонах, богатых сальными железами. Сенсibilизация к липофильным грибам рода *Malassezia* является одним из важных факторов в патогенезе АД, особенно если учесть типичную локализацию высыпаний при АД (кожа лица, шеи, зоны декольте) [3].

Богатой антигенной структуре липофильных грибов приписывают свойство высокой иммуногенной активности, которая значительно превышает таковую у других представителей дрожжевой флоры. Особый тип иммунного ответа, отличный от такового у лиц без аллергии, на антигены *Malassezia* spp. у больных АД формируется на протяжении жизни. Один из наиболее значимых аллергенов для сенсibilизации организма большого АД – маннан липофильных грибов, вызывающий индукцию специфических к нему IgE-антител и положительный прик-тест у половины пациентов, сенсibilизированных к *Malassezia* spp. Многочисленные исследования показали, что у больных АД, но не ринитом и не астмой, индуцируются IgE-антитела (IgE-АТ) к грибам рода *Malassezia* [9].

В некоторых случаях дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* могут являться причиной обострения АД, так как, обладая специфическими антигенными свойствами, выступают в качестве суперантигенов при АД. Ряд авторов указывают на то, что если заселение поверхности кожи грибами происходит в первые годы жизни человека, то при наличии atopической предрасположенности они являются одним из первых аллергенов, вызывающих немедленный тип аллергической реакции. Учитывая перекрестную реактивность с другими дрожжеподобными грибами, которые постоянно присутствуют на слизистых оболочках, поступают каждый день с едой, идентичными ферментами, вырабатываемыми кератиноцитами кожи, можно сказать, что продуценты липофилов становятся главными триггерными и патогенетическими факторами АД на протяжении всей жизни больного [10].

По данным многочисленных исследований, антигены грибов у больных АД индуцируют высокий уровень IgE-АТ, что обуславливает хроническое рецидивирующее течение заболевания, способствует отягощению клинической картины заболевания, а также пролонгированию обострений АД и диктует необходимость постоянного лечения.

Ряд исследований указывают на то, что у людей, больных АД, кожная микрофлора обнаруживает большую сочетаемость, чем у здоровых [11, 12]. Это позволяет считать, что поражение кожного покрова лица, шеи и плеч является характерным признаком гиперчувствительности к *Malassezia* spp., которая наблюдается примерно у 30–40% больных АД. IgE-антитела к *Malassezia* выявляют у 30–50% пациентов с поражением верхней части тела, причем их уровень нарастает после 4–5 лет жизни и коррелирует с тяжестью течения АД [13].

С другой стороны, помимо собственно инфекции *Malassezia furfur*, в поддержании воспаления в этих случаях может иметь значение аллергическая реакция немедленного или замедленного типа к компонентам гриба. Косвенным подтверждением значимости грибковой инфекции и аллергии к компонентам грибов при АД является эффект наружного применения противогрибковых препаратов.

Лечение больного АД всегда представляет большие трудности, учитывая полиэтиологичность факторов, провоцирующих развитие заболевания и индивидуальные особенности пациента. В настоящее

время разработано огромное количество разнообразных схем наружного и системного лечения, в которых широкое применение получили кортикостероиды, антигистаминные препараты, увлажняющие и смягчающие средства, физиопроцедуры и др., обеспечивающие стабильный лечебный эффект, но далеко не всегда дающие снижение периодичности обострений.

Разработка и внедрение новых, высокоэффективных и безопасных методов лечения АД являются важнейшей и всегда актуальной задачей для современного практикующего врача.

С этой точки зрения особый интерес представляет препарат из группы ингибиторов кальциневрина, оказывающих избирательное иммуносупрессивное действие, под названием "такролимус", относящийся к классу противовоспалительных нестероидных средств и предназначенный для наружной терапии среднетяжелого и тяжелого АД [14].

Такролимус – препарат с принципиально отличающимся от глюкокортикостероидов механизмом действия, заключающимся в ингибировании фосфатазы кальциневрина, что препятствует дефосфорилированию фактора активированных Т-клеток (NF-AT) и его транслокации в ядро клетки. В результате происходит ингибирование транскрипции генов ключевых провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-2, IL-3, IL-4, IL-8) и фактора некроза опухоли альфа. Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов и эозинофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 и E-селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора IL-8 и FcεR1 на клетках Лангерганса [15–17].

Основными преимуществами наружных ингибиторов кальциневрина вообще и по сравнению с наружными стероидами в частности является низкая частота развития побочных эффектов и как следствие возможность их длительного применения. Мазь, содержащая такролимус, не влияет на синтез коллагена и, таким образом, не вызывает атрофии кожи. Всасывание такролимуса в системный кровоток при местном применении является минимальным.

На сегодня такролимус по праву считается одним из хорошо изученных в дерматологии. К настоящему времени проведены десятки клинических исследований применения данного препарата, в которых приняли участие более 20 000 человек. Было продемонстрировано, что активность мази с такролимусом аналогична таковой глюкокортикостероидов высокой активности, при этом клиническая эффективность отмечается в том числе и при лечении стероидрезистентных форм АД.

Кроме того, в ряде исследований *in vitro* показано, что такролимус обладает также ингибирующей активностью против большинства разновидностей грибов рода *Malassezia* [18].

Также были проведены предварительные пилотные исследования, которые подтвердили не только высокую эффективность такролимуса при АД вообще, но и его возможный клинический

антимикотический эффект в отношении грибов *Malassezia* spp. [12].

Однако данный вопрос требует дальнейшего более глубокого и всестороннего изучения, что позволит оптимизировать схемы применения мази с такролимусом различных концентраций и при различных локализациях АД и уточнить преимущества местного применения мази с такролимусом при ограниченной форме АД на коже лица по сравнению со стандартной местной терапией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009; 4: 80–5.
2. Кочергин Н.Г. *Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
3. Саликова Т.И., Максимов В.Н., Максимова Ю.В., Алахвердян А.А., Климов В.В., Денисов А.А. и др. Мутации в гене филагрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 3: 4–7.
4. Sehgal V.N., Srivastava G., Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed*. 2010; 8(6): 335–44.
5. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology*. 2005; 211(2): 174–87.
6. Arnetz B.B., Fjellner B., Eneroth P., Kallner A. Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom. Med*. 1985; 47(6): 528–41.
7. Hvid M., Vestergaard C., Kemp K., Christensen G.B., Deleuran B., Deleuran M. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction. *J. Invest. Dermatol*. 2011; 131(1): 150–7. doi: 10.1038/jid.2010.277.
8. Снарская Е.С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль Toll-подобных рецепторов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 2: 47–50.
9. Zargari A., Midgley G., Bäck O., Johansson S.G., Scheynius A. IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy*. 2003; 58(4): 306–11.
10. Мокроносова М.А. Аллергия на дрожжи рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом. *Лечащий врач*. 2009; 4: 18–21.
11. Faergemann J.N. The role of *Malassezia* yeast in skin diseases. *Mikol. Lek*. 2004; 11(2): 129–32.
12. Saghazadeh M., Farshi S., Hashemi J., Mansouri P., Khosravi A.R. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, and normal subjects. *J. Med. Mycol*. 2010; 20(4): 279–82.
13. Лыткина Е.А., Потекаев Н.Н., Билалова У.Г., Кочергин Н.Г., Черникова Е.А. Качество жизни больных атопическим дерматитом и приверженность к наружной терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011; 1: 45–8.
14. Мельниченко А.Б., Кочергин Н.Г., Билалова У.Г. Новое в наружной терапии атопического дерматита. *Практическая медицина*. 2011; 2: 36–9.
15. Liu J., Farmer J.D. Jr., Lane W.S., Friedman J., Weissman I., Schreiber S.L. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*. 1991; 66(4): 807–15.
16. Stuetz A., Grassberg M., Meingasser J.G. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)-preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin. Cutan. Med. Surg*. 2001; 20(4): 233–41.
17. Очеленко С.А., Монахов К.Н. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи. *Российский аллергологический журнал*. 2011; 2: 89–95.

18. Sugita T., Tajima M., Ito T., Saito M., Tsuboi R., Nishikawa A. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(6): 2824–9.

Поступила 01.10.13

## REFERENCES

- Kochergin N.G. Atopic dermatitis, sensitive skin and selection of external therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2009; 4: 80–5. (in Russian)
- Kochergin N.G. Key aspects of the pathogenesis, clinical manifestations and current therapy of atopic dermatitis (Osnovnye aspekty patogeneza, kliniki i sovremennoy terapii atopicheskogo dermatita). Dis. Moscow; 2001. (in Russian)
- Salikova T.I., Maksimov V.N., Maksimova Yu.V., Alakhverdyan A.A., Klimov V.V., Denisov A.A., et al. Mutations in the filaggrin gene as a predisposing factor in the development of atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2010; 3: 4–7. (in Russian)
- Sehgal V.N., Srivastava G., Dogra S. Atopic dermatitis: current options and treatment plan. *Skinmed.* 2010; 8(6): 335–44.
- Hultsch T., Kapp A., Spengel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2005; 211(2): 174–87.
- Arnetz B.B., Fjellner B., Eneroth P., Kallner A. Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom. Med.* 1985; 47(6): 528–41.
- Hvid M., Vestergaard C., Kemp K., Christensen G.B., Deleuran B., Deleuran M. IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(1): 150–7. doi: 10.1038/jid.2010.277.
- Snarskaya E.S. Some clinical and immunological aspects of the pathogenesis of atopic dermatitis and the role of toll-like receptors. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2012; 2: 47–50. (in Russian)
- Zargari A., Midgley G., Bäck O., Johansson S.G., Scheynius A. IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy.* 2003; 58(4): 306–11.
- Mokronosova M.A. Allergy to yeast of the genus *Malassezia* in patients with atopic dermatitis. *Lechashchiy vrach.* 2009; 4: 18–21. (in Russian)
- Faergemann J.N. The role of *Malassezia* yeast in skin diseases. *Mikol. Lek.* 2004; 11(2): 129–32.
- Saghazadeh M., Farshi S., Hashemi J., Mansouri P., Khosravi A.R. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, and normal subjects. *J. Med. Mycol.* 2010; 20(4): 279–82.
- Lytkina E.A., Potekaev N.N., Bilalova U.G., Kochergin N.G., Chernikova E.A. Quality of life in patients with atopic dermatitis and a commitment to external therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2011; 1: 45–8. (in Russian)
- Mel'nichenko A.B., Kochergin N.G., Bilalova U.G. New in the topical treatment of atopic dermatitis. *Prakticheskaya meditsina.* 2011; 2: 36–9. (in Russian)
- Liu J., Farmer J.D. Jr., Lane W.S., Friedman J., Weissman I., Schreiber S.L. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell.* 1991; 66(4): 807–15.
- Stuetz A., Grassberg M., Meingasser J.G. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)-preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2001; 20(4): 233–41.
- Ochelenko S.A., Monakhov K.N. Efficacy and safety of calcineurin inhibitors (tacrolimus) in atopic dermatitis and other skin diseases. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2011; 2: 89–95. (in Russian)
- Sugita T., Tajima M., Ito T., Saito M., Tsuboi R., Nishikawa A. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(6): 2824–9.

Received 01.10.13

© ОЛИСОВА О.Ю., АНДРЕЕВА Е.В., 2014

УДК 616.5-003.829.1-008.61-085.262

## Еще раз о проблеме гиперпигментации

Олисова О.Ю., Андреева Е.В.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности сыворотки и крема Неотон в лечении гиперпигментации различного происхождения. Под наблюдением находилось 20 женщин в возрасте от 25 до 74 лет с гиперпигментацией различной этиологии, которым проводилось лечение препаратами Неотон (утром крем Неотон, вечером сыворотка Неотон). У 12 пациенток диагностирована хлоазма, у 5 – поствоспалительная гиперпигментация, у 2 – веснушки, у 1 – фотофитодерматит. Лечение проводилось в течение 3 мес. До, в процессе и после лечения определяли уровень меланина в очагах поражения с помощью системы Multi Skin Test Center MC 750 (Германия). Через 1 мес терапии препаратами Неотон полный регресс очагов наблюдался у 30% пациенток, значительное улучшение – у 30%, улучшение – у 40%. По окончании курса лечения (3 мес) клиническое излечение отмечалось у 60% пациенток, значительное улучшение – у 40%. Объективным доказательством эффективности лечения было снижение уровня меланина, который до начала лечения находился в пределах 90–125 усл. ед. (в нормальной коже 6–40 усл. ед.), через 1 мес терапии он составлял от 30 до 70 усл. ед. и по окончании курса лечения (3 мес) – от 15 до 55 усл. ед. Побочный эффект в виде шелушения отмечался только у 1 пациентки, в течение нескольких дней он самопроизвольно регрессировал. Показана хорошая переносимость и эффективность сыворотки и крема Неотон для лечения гиперпигментаций различной этиологии.

Ключевые слова: меланин; гиперпигментации; крем Неотон Радианс; сыворотка Неотон.

Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна – доктор мед. наук, профессор (olisovaolga@mail.ru); Андреева Евгения Владимировна – врач-дерматовенеролог.