

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.5-001-002-092:576.31

**АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

Зверева Е.В., Остроухова О.Н., Лущик М.В.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: zvereva.evgenija@gmail.com*

Среди кожных заболеваний огромная роль принадлежит atopическому дерматиту, который встречается как у детей, так и у взрослых. Atopический дерматит является важной медико-социальной проблемой, актуальность которой определяется неуклонным ростом заболеваемости, его хроническим, рецидивирующим течением и сложностью в выборе метода лечения. Цель исследования – провести ретроспективный анализ данных по патофизиологии и морфологии atopического дерматита за последнее время. Обзор проведен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Выбор литературных источников был основан на использовании ключевых слов: atopический дерматит, кожа, аллергическая реакция. Всего в работе было использовано 20 источников из 25. Atopический дерматит развивается в результате воздействия экзогенных и эндогенных факторов. Среди экзогенных наибольшее значение имеют стресс и эмоциональные переживания, которые встречаются особенно часто у лиц взрослого возраста и являются довольно распространенными негативными факторами воздействия, а среди эндогенных значительная роль принадлежит заболеваниям нервной системы. Как известно, в механизме развития atopического дерматита принимают участие Т-клетки памяти и клетки Лангерганса. Клетки Лангерганса обладают уникальными свойствами: перемещаясь по слоям кожи, приобретают новые фенотипы, но самое главное, в случае попадания в кожу антигена, запускают иммунологическую реакцию, а нарушение их функции и взаимодействие с Т-клетками памяти приводит к появлению данной патологии. В результате чего в коже развивается местное воспаление, сопровождающееся патологической инфильтрацией и выработкой цитокинов, усиливающих иммунный ответ организма. Также важно отметить, что при длительно протекающем atopическом дерматите, может произойти его трансформация под воздействием таких факторов, как употребление экзотических фруктов, вакцинация и т.д. Таким образом, изучая современные аспекты патогенеза и морфологии atopического дерматита, полученная новая информация помогает врачам правильно поставить диагноз и вовремя назначить лечение.

Ключевые слова: atopический дерматит, Т-клетки памяти, клетки Лангерганса, кожа, аллергическая реакция, иммунный ответ

**ASPECTS OF THE MORPHOLOGY AND PATHOGENESIS
OF ATOPIC DERMATITIS**

Zvereva E.V., Ostroukhova O.N., Luschik M.V.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: zvereva.evgenija@gmail.com*

Atopic dermatitis plays a huge role among skin diseases, which occurs both in children and adults. Atopic dermatitis is an important medical and social problem, which relevance is determined by the constant increase in the incidence, its chronic, recurrent course and the difficulty in choosing a method of treatment. The goal of the study is to conduct a retrospective analysis of recent data on the pathophysiology and morphology of atopic dermatitis. The review was conducted in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). The choice of literary sources was based on the use of keywords: atopic dermatitis, skin, allergic reaction. In total 20 out of 25 sources were used in the work. Atopic dermatitis develops as a result of exogenous and endogenous factors. Among the exogenous factors the greatest importance are stress and emotional experiences, which occur especially often in adults and are quite common negative factors of exposure, and among the endogenous significant role belongs to diseases of the nervous system. Memory T cells and Langerhans cells are participate in the mechanism of development of atopic dermatitis. Langerhans cells have unique properties: travelling through the skin layers, they get new phenotypes, but most importantly, in case of antigen penetration into the skin, they trigger an immunological reaction, and their dysfunction and interaction with memory T-cells leads to the appearance of this pathology. As a result, local inflammation develops in the skin, accompanied by pathological infiltration and production of cytokines that enhance the body's immune response. It should be also noted that with a prolonged course of atopic dermatitis, there may be its transformation under the influence of factors such as the use of exotic fruits, vaccination, etc. Thus, by studying modern aspects of the pathogenesis and morphology of atopic dermatitis, the new information obtained helps doctors to correctly diagnose and prescribe treatment on time.

Keywords: atopic dermatitis, memory T cells, Langerhans cells, skin, allergic reaction, immune response

Введение

Atopический дерматит – распространенное заболевание, встречающееся в 20% случаев у детей и в 8% случаев – у взрослых. На данный момент считается очень актуальной проблемой в мире, так как со-

гласно последним статистическим данным 25-30% населения мира страдают этим кожным заболеванием, создающим значительную социальную и экономическую проблему в развитых странах мира. Среди людей наиболее часто болеют женщины, чем муж-

чины. В целом, за последние 30 лет наблюдался значительный рост заболеваемости атопическим дерматитом в связи с воздействием на организм человека различных факторов, таких как табачный дым, неправильное и несбалансированное питание, отрицательные эмоции и др.

Цель исследования: провести ретроспективный анализ данных по патофизиологии и морфологии атопического дерматита за последнее время.

Материалы и методы исследования

Обзор проведен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Выбор литературных источников был основан на использовании ключевых слов: атопический дерматит, кожа, аллергическая реакция. Таким образом, были проанализированы медицинские статьи из баз данных "Cyberleninka" и "E-library" за последние 5 лет и проведен обзор научной литературы. Всего в работе было использовано 20 источников из 25. Рассматриваемая в исследовании база данных содержала клиническую и доказательную базы по актуальной информации.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиологические факторы, которые влияют на возникновение атопического дерматита, разнообразны, их, в целом, можно разделить на эндогенные и экзогенные. К эндогенным относят соматические заболевания, преимущественно связанные с нервной системой, но при этом также не исключается роль и других патологий, которые по нейрогенному механизму будут приводить к возникновению кожного заболевания путем воздействия на основные структуры головного мозга. Основная роль принадлежит поражению коры головного мозга под воздействием длительного стресса и негативных эмоций, приводящих к формированию патологической доминанты [1].

Возникновение у детей атопического дерматита можно связать с наследственным фактором, обуславливающим появление у них этого заболевания, а также наличие в анамнезе различных заболеваний центральной нервной системы [2].

Еще одна из причин появления атопического дерматита связана с выработкой в высокой концентрации нейропептидов, способствующих продукции цитокинов, что приводит к нарушениям в работе иммунной системы, сопровождающиеся повышенной продукцией IgE-антител [3].

Наследственный фактор также может оказывать значительное влияние на возникновение атопического дерматита. Повреждение в структуре белка филаггрина, который принимает участие в пролиферации и дифференцировке клеток эпидермиса, приводящее к нарушению защитной функции кожи [4].

Больные атопическим дерматитом имеют очень тонкий роговой слой, значительно тоньше чем у здоровых людей, что возникает в результате нарушения процесса дифференцировки кератиноцитов. Таким образом, нарушенный барьер приводит к повышенной потере воды.

Кератиноциты – это эпителиальные клетки, участвующие в иммунном ответе. Пациенты, страдающие атопическим дерматитом кератиноциты вырабатывают повышенное количество IL-33 и IL-25, активирующие лимфоциты, вырабатывающие в свою очередь IL-4, IL-5 и IL-13 [5].

Опираясь на литературные источники, можно предоставить последние данные о патогенезе заболевания.

Суть заключается в том, что Т-клетки памяти, циркулирующие в кровеносной системе человека по всему организму, имеют свойство оставаться и накапливаться в различных органах и тканях, вызывая там локальное воспаление, особенно в коже. Так называемое «экзематозное извержение» является особенностью синдрома и диагностическим критерием для АтД, оно резко исчезает после успешного трансплантата костного мозга, что предполагает, что иммунная дисфункция непосредственно участвует в патогенезе АтД [6].

Кожа – это важный и в то же время самый большой орган в организме человека. В ее строении выделяют два неразрывно связанных слоя: эпидермис и дерма, а еще в ее состав входят разные многочисленные клетки, например, это клетки Лангерганса, и еще различные вспомогательные структуры [7].

Кожа, выполняющая ряд жизненно важных функций, служит для поддержания оптимального состояния пациента. Среди этих функций наибольшее значение имеет защитная. Суть защитной функции заключается в том, что она препятствует проникновению в организм человека микроорганизмов, химических агентов, также кожа принимает участие в поддержании гомеостаза и определенной температуры тела пациента [7].

Клетки кожи – кератиноциты, продуцируют специальные антимикробные вещества, структура которых представлена низкомолекулярными белками. Главная задача антимикробных веществ – это запуск син-

теза цитокинов, необходимых для иммунной реакции. Стоит подчеркнуть, что кератиноциты также синтезируют интерлейкины, например, IL-1 нужен для активации простагландинов, участвующих в стимуляции процесса дифференцировки и пролиферации кератиноцитов соответственно [8].

Стоит подчеркнуть, что кожа является частью иммунной системы человека за счет клеток Лангерганса, содержащих специальные “гранулы Бирбека”, задачей которых является обнаружение и презентация антигенов. Поэтому аллергены, попадающие в кожу, активируют их, а проникающие через поврежденный эпителиальный барьер Т-клетки памяти вызывают иммунологическую реакцию с клетками Лангерганса.

Немаловажную роль в этом процессе также будут играть цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31, секретируемые клетками Лангерганса. Их основная функция – усилить приток лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления, а также активировать синтез молекул фагоцитами.

Таким образом, согласно последним исследованиям, для возникновения атопического дерматита должны соблюдаться следующие три условия:

1. Сложное сочетанное взаимодействие эндогенных и экзогенных факторов;
2. Наличие генетической предрасположенности к развитию IgE-опосредованного иммунного ответа;
3. Реализация иммунного ответа с формированием основных клинических проявлений заболевания [9].

При гистологическом исследовании кожи с атопическим дерматитом, в острой и хронической стадии заболевания, обнаружено: патологическая инфильтрация эпидермиса клетками Лангерганса, активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Также обнаруживается высокая антигенпредставляющая способность клеток Лангерганса и дегрануляция тучных клеток. Стоит подчеркнуть, что повреждение эпителиального барьера приводит к усилению аллергических реакций [9].

Клиническая картина атопического дерматита также разнообразна, как и этиология и патогенез. К основным проявлениям относятся: экскориации, везикулы, лихенизация, преимущественно поражающие кожу в подколенных складках и локтевых сгибах. Зачастую носят распространенный характер, сопровождаются зудом, усиливающимся по вечерам и ночам. Человек расчесывает пораженный участок до такой степени, что возникают эритематозные папулы [9].

Кровь у некоторых больных атопическим дерматитом претерпевает значитель-

ные изменения, однако повышение количества IgE в крови не наблюдалось [10].

Синдром гипериммуноглобулинемии E (Синдром Джоба) — это наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу, основой которого является иммунодефицит. Для данного синдрома характерно значительное повышение в крови IgE, нарушение процесса фагоцитоза. Проявляется данный синдром типичными проявлениями атопического дерматита, инфекционным поражением легких, рецидивирующими воспалительными, аллергическими заболеваниями [11].

Выделяют несколько типов клинических проявлений. Их всего три:

- Атопический дерматит взрослых
- Рецидивирующий атопический дерматит
- Хронический персистирующий атопический дерматит

Хронический персистирующий дерматит наблюдается у тех пациентов, которые страдали атопическим дерматитом еще в детстве, поэтому начавшись в раннем возрасте, заболевание сохраняется и во взрослом. Чаще всего для него характерно тяжелое течение, но диагностировать его довольно легко. В основном проявляется диффузными эритематозно-сквамозными высыпаниями, которые располагаются симметрично на сгибательных поверхностях конечностей и лице, встречается еще и на туловище [12].

У некоторых пациентов отмечаются признаки хронического течения – выраженная лихенизация, “грязная шея” и витилигоподобные высыпания. Также хронический персистирующий атопический дерматит может сопровождаться гнездой алопецией, что расценивается как признак тяжелого течения. При таком типе также часто возникает хроническая или профессиональная экзема, однако из-за некоторых трудностей постановки дифференциального диагноза, особенно когда нет четких сведений об анамнезе больного, в котором должны быть сведения об атопии в детстве или у родственников, подтвердить затруднительно [12].

Клиника хронической экземы не всегда одинакова. На этой основе выделяют 3 основные формы заболевания: хронический сухой дерматит кончиков пальцев; хроническая форма раздражительного контактного дерматита; острая рецидивирующая дисгидротическая экзема; хронический сухой дерматит кончиков пальцев.

Дисгидротическая экзема проявляется возникновением на коже ладоней и (или) боковых поверхностей пальцев мелких пузырьков, что сопровождается достаточно интенсивным зудом.

Хроническая экзема рук может быть первым или единственным проявлением атопического дерматита, что создает некоторые трудности при постановке правильного диагноза.

Согласно недавним проведенным исследованиям был обнаружено, что в результате вторичной инфекции или изменения питания может возникнуть у человека эритродермическая форма атопического дерматита.

Был описан клинический случай: пациент 14 лет, с отмечающейся наследственной атопией.

После отдыха его госпитализировали по случаю обострения кожного заболевания. В ходе обследования пациента выявлены: множественные поражения практически по всему телу пациента, определяющиеся как пузырьки с вялой крышкой и мутным содержимым [13].

Был описан еще один клинический случай: пациентка 81 лет с трансформацией атопического дерматита в Т-клеточную форму лимфомы. При обследовании: патологический процесс хронического поствоспалительного характера на коже верхних конечностей, туловища и лица. Отмечалось наличие полиморфных высыпаний в виде эритематозных очагов застойной окраски, в пределах которых были множественные точечные и линейные эскориации, покрытые геморрагическими корочками [14].

Такое состояние наблюдается при грибовидном микозе в стадии пятна. После установления точного диагноза – Т-клеточной лимфомы кожи, пациентка наблюдалась в онкогематологии. Обострение, случившееся у пациентки, она связывала с вакцинацией против гриппа и стрессом. При последующих обследованиях диагноз подтвердился. Повторный осмотр: поражения на коже носили распространенный острый воспалительный характер. Процесс представлен высыпаниями в виде округлых папул ярко-розового цвета, диаметром 0,3-0,7 см с участками кровоизлияний [14].

Для того чтобы точно и правильно диагностировать атопический дерматит, необходимо наличие как минимум 3 или 4 основных критериев. К ним относятся: хроническое или рецидивирующее течение; зуд, экзема (острая, подострая, хроническая); типичные клинические и морфологические элементы и локализация, характерные для каждого определенного возраста.

Перпараты моноклональных антител (МкАТ) прочно закрепились в мировой клинической практике. МкАТ на молекулярном уровне препятствуют развитию отдельных звеньев патогенеза, блокируя связывание

провоспалительных агентов с их рецепторами на поверхности иммунных клеток. Высокоспецифичное таргетное действие обуславливает оптимальный клинический эффект при минимизации нежелательных явлений [15].

Лечение атопического дерматита состоит из основных принципов:

- Контроль за состоянием воспалительного процесса;
- Купирование обострений атопического дерматита;
- Профилактика повышенной чувствительности пациентов.

Одним из ключевых этапов в лечении атопического дерматита является коррекция основных нарушений, включая хронические инфекции. Важную роль здесь играет санация очагов хронической инфекции: например, при таких заболеваниях как холецистит, отит, тонзиллит и т.д. При данном варианте патологии необходимо назначить пациентам антибактериальную терапию [16].

Для восстановления нормальной работы нервной системы и нормализации эмоционального состояния применяется нейрофармакологическая терапия: пациенты могут принимать транквилизаторы, антидепрессанты, седативные препараты или нейролептики. Если у пациента имеются проблемы с желудочно-кишечным трактом или желчевыводящими путями, то рекомендуется использовать препараты, которые помогут восстановить нарушенные функции пищеварения. Для этого могут быть применены спазмолитики, ферментные препараты, пребиотики и пробиотики [16].

После купирования острого обострения атопического дерматита больному индивидуально подбирают препараты для дальнейшего продолжения лечения заболевания:

- топические стероиды, которые способны снижать или подавлять воспалительный процесс в коже;
- антигистаминные препараты, тормозящие активацию аллергической реакции;

Беременным женщинам следует во время первого триместра беременности ограничить прием антигистаминных препаратов, однако по последним данным можно принимать H1-блокаторы первого поколения, у которых не выявлено никаких побочных эффектов при беременности [17].

По последним данным произошли значительные изменения в лечении атопического дерматита, которые случились благодаря новым знаниям. Ученые сумели уточнить механизмы и морфологию атопического дерматита, стали разрабатываться препараты и новые подходы в лечении [18].

Базисную терапию назначают как в совокупности с основными методами лечения, так и в качестве профилактики.

Согласно последним данным клинических исследований наружная терапия показана всем пациентам без исключения, однако нужно соблюдать рекомендации врача и не контактировать с внешними факторами, которые могут усугубить течение atopического дерматита. К ним относят пыль, пальца, клещи и т.д.

Пациентам следует придерживаться следующей рекомендаций: перед нанесением увлажняющего крема стоит обработать поверхность кожи средствами очищения.

Наружное лечение назначается в зависимости от клинической картины и стадии atopического дерматита. Для этого используются кремы, противовоспалительные и кератопластические пасты, а также мази. При сильном зуде и воспалительном процессе на определенных участках применяют мази с кортикостероидными препаратами.

Топические кортикостероиды являются основным средством лечения пациентов с atopическим дерматитом в острой фазе заболевания, когда другие препараты не могут справиться с высокой активностью аллергического процесса. Среди современных топических стероидов с внутренним механизмом действия выделяется мометазона фураат.

Пациента показана обработка кожных покровов и прием антибиотиков в случае если возникает пиодермия. При наличии грибковой инфекции дополнительно назначают к антибиотикам фунгицидные препараты. Профилактику проводят для того, чтобы сократить возможный риск резкого возрастания уровня чувствительности пациента.

Назначение препаратов топических ингибиторов кальциневрина следует в самом начале заболевания в момент первых клинических проявлений [19].

В целях профилактики atopического дерматита следует назначить гипоаллергенной диеты беременным, для снижения риска появления atopии у ребенка.

Цель лечения atopического дерматита, направленная на

- поддержание длительного контроля над аллергическим процессом;
- изменение течения заболевания;
- уменьшение степени выраженности симптомов.

Возможны последствия после приема лекарственных препаратов: возникновение у пациентов бронхиальной астмы на фоне atopического дерматита [20].

Заключение

В результате проведенного ретроспективного анализа данных по изучаемой теме было установлено, что для данного генетически обусловленного воспалительного заболевания характерно сложное сочетанное взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов. Однако, в случае хронизации процесса, повторное воздействие факторов внешней среды может привести к трансформации atopического дерматита в другую патологию.

В патогенезе atopического дерматита ведущая роль отводится клеткам Лангерганса и Т-клеткам памяти, взаимодействие которых приводит к возникновению сложной иммунологической реакции, развитию местного воспаления, являющегося характерным гистологическим признаком болезни. Для постановки диагноза используется ряд диагностических критериев, помогающих определить или подтвердить наличие atopического дерматита, таких как зуд, экзема и морфологические проявления.

Таким образом, изучая современные аспекты патогенеза и морфологии atopического дерматита, полученная новая информация помогает врачам правильно поставить диагноз и вовремя назначить лечение.

Список литературы

1. Дворянкова Е., Денисова Е., Пирузян А., Корсунская И. Атопический дерматит взрослых // Врач. 2018. № 3. С. 9-13.
2. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Большакова О.В. Современный патоморфоз atopического дерматита // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2019. № 1. С. 50-53.
3. Потекаев Н., Данилин И., Корсунская И., Косталева А., Невозинская З., Артемьева М. Психосоматические аспекты atopического дерматита // Врач. 2019. Т. 29, № 2. С. 18-21.
4. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Наследственность и atopический дерматит // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023. № 6. С. 62.
5. Дворянкова Е.В., Дениева М.И., Шевченко Г.А. Инфекционные осложнения atopического дерматита // Медицинский совет. 2022 Т.16, № 3. С. 18-24.
6. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к atopическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей // Лечащий врач. 2019. № 4. С. 24.
7. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., Гамалева А.В., Грибакин С.Г. Кожа как орган иммунной системы // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020. № 2. С. 132-136.
8. Бедин П.Г., Ляликов С.А., Басинский В.А., Маршалэк Анджей, Штабинская Т.Т., Алексинский В.С. Клинико-морфологическая характеристика кожи у детей с atopическим дерматитом // Журнал ГрГМУ. 2018. № 4. С. 428-434.
9. Намазова Л.С., Левина Ю.Г., Сурков А.Г., Эфендиева К.Е., Балаболкин И.И., Боровик Т.Э., Вознесенская Н.И., Казначеева Л.Ф., Мазитова Л.П., Яцык Г.В. Атопический дерматит // Педиатрическая фармакология. 2019. № 1. С. 34-40.
10. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., Караулов А.В., Кудрявцева Е.В. Атопический дерматит: от патогенеза к диагностике // Практическая пульмонология. 2020. № 4. С. 35-39.
11. Шамов Б.А., Сафиуллина И.Г., Бешимова А.Б., Шамов Т.Б. Дифференциальная диагностика atopического дерматита // Практическая медицина. 2021. № 49. С. 27-30.

12. Муратова Ж.К. Атопический дерматит – мультифакториальная патология // Медицина Кыргызстана. 2019. № 2. С. 88-90.
13. Гребенюк В.Н., Заторская Н.Ф., Попов И.В., Пузанкова А.А., Рождественская Е.А. // Эритродермическая форма атопического дерматита, осложненная вторичной инфекцией: обзор клинических наблюдения // Клиническая дерматология и венерология 2019. Т. 18, № 4. С. 437-441. DOI: 10.17116/klinderma201918041.
14. Хамаганова И.В., Маляренко Е.Н., Новосельцев М.В., Голубева Ю.М., Лебедева Е.В. К вопросу о трансформации атопического дерматита в Т-клеточную лимфому кожи: клинические наблюдения // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 5. С. 568-571.
15. Сулейманова Р.Р., Иванов М.А. Современные методы лечения атопического дерматита // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019. Т. 9, № 11. С. 517-517.
16. Трофимова И.Б. Атопический дерматит // Лечебное дело. 2018. № 3. С. 9-16.
17. Домбровская Д.К., Кравченко Э.В. Атопический дерматит и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 61, № 5. С. 112-114.
18. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит: новое в лечении // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 2, № 5. С. 80-85.
19. Петрова И.В., Омаров Н.Н., Саргсян М.С., Хамрова С.А., Османова З.С., Прошин С.Н. Поддерживающая фармакотерапия атопического дерматита // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 16, № 1. С. 60-63.
20. Кондюрин Е.Г., Зеленская В.В., Елкина Т.Н., Лиханов А.В., Никитина Т.Ю. Роль терапии атопического дерматита в профилактике атопического марша // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 4, № 1. С. 26-30.