

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
Глава 1. Патоморфология atopического дерматита и спонгиозических дерматозов. Взгляд дерматопатолога (А.А. Сыдинов)	12
Глава 2. Atopический дерматит. Взгляд дерматолога (Д.В. Заславский)	18
Глава 3. 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
Глава 4. 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 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
Глава 5. 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. Иммуноterapia пищевой аллергии	165
Атопический дерматит и бытовая сенсibilизация	169
Алгоритм определения внутреннего типа атопического дерматита	171
Глава 6. 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
Глава 7. Атопический дерматит и органы пищеварения. Взгляд педиатров (В.П. Новикова, Ю.Е. Замятина, А.П. Листопадова)	193
Глава 8. Особенности течения атопического дерматита у пожилых (А.Н. Барина)	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

Глава 9. 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
Глава 10. 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
Глава 11. Atopический дерматит аногенитальной области (И.О. Смирнова)	249
Приложения	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	263
Предметный указатель	266

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достигнуты большие успехи в понимании механизмов патогенеза, диагностике и лечении атопического дерматита. Накоплен большой опыт в применении наружной и системной терапии, восстановлении барьерной функции кожи. На фармацевтическом рынке появляются новые эффективные лекарственные средства, препараты таргетной терапии. Несмотря на все эти достижения, число больных с атопическим дерматитом неуклонно растет, все чаще врач сталкивается с тяжелым, неконтролируемым течением болезни. Если раньше атопический дерматит относили к детской патологии, сейчас это заболевание наблюдается у взрослых, сохранивших симптомы болезни с раннего детского возраста. Сегодня про атопический дерматит говорят: неизлечимое заболевание, возникающее в семьях из высоко-развитых индустриальных стран.

Атопический дерматит — хроническое воспалительное зудящее кожное заболевание, на развитие которого влияют самые разнообразные факторы, и основную роль здесь отводят несостоятельности барьерной функции кожи, иммунологическим нарушениям, росту условно-патогенной флоры, сенсибилизации организма и стрессу.

В ведении больных с атопическим дерматитом принимают участие педиатр (врач общей практики), аллерголог и дерматолог. Первым врачом в дебюте заболевания является педиатр, который передает больного после верификации диагноза дерматологу или аллергологу. Специалисты определяют роль каждого из них в наблюдении пациента в случаях диагностики у него сопутствующих аллергических заболеваний, инфекционных осложнений, ксероза кожи и других состояний. Тревога, стресс и депрессия — психологические проблемы, ведущие к более тяжелому течению болезни. Участие психолога в лечении больного помогает сократить сроки наступления ремиссии атопического дерматита и повысить качество жизни пациента.

Настоящее руководство предлагает взглянуть на проблему атопического дерматита глазами разных специалистов, которые имеют большой опыт работы с такими пациентами. Каждая глава дает исчерпывающие знания всем, кто глубоко интересуется этой проблемой. Искусство диагностики и лечения атопического дерматита — главные составляющие успешной работы врачей со всеми пациентами вне зависимости от течения заболевания, возраста пациента и характера поражения кожи.

Глава 7

Атопический дерматит и органы пищеварения. Взгляд педиатров

Взаимосвязь аллергических заболеваний и органов пищеварения вызывает сегодня большой интерес. Сочетанная патология ЖКТ и кожи объясняется рядом факторов, запускающих развитие заболеваний (питание ребенка, состояние окружающей среды, стресс) [1]. Несостоятельность ЖКТ в раннем возрасте способствует избыточному всасыванию аллергенов и повышенной сенсibilизации организма. В свою очередь аллергический процесс приводит к повреждению кишечного эпителия, в результате чего повышается проницаемость слизистой оболочки кишечника, увеличивается поток антигенов, которые усугубляют течение основного заболевания [1, 2].

В качестве одного из факторов риска развития АД сегодня рассматривают состояние кишечной микробиоты [3–6]. Еще до развития АД у младенцев имеется сниженное бактериальное разнообразие микробиоты кишечника [7, 8]. Показано, что у 80–95% больных АД отмечается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, а также грибов рода *Candida*, при этом существует дефицит лакто- и бифидобактерий. Предполагается, что патогены приводят к снижению индукции регуляторных Т-клеток (Treg), потере иммунной толерантности и повышенной проницаемости кишечника и эозинофильному воспалению [8–10]. В то же время есть сообщения о снижении выявления патогенных *Escherichia coli* в кишечнике детей при АД. Увеличение *Coprococcus eutactus* в кишечнике при АД связывают с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами короткоцепочечных жирных кислот [4, 11]. Наличие в кишечнике *Akkermansia muciniphila* и *Ruminococcus gnavus* связывают с изменениями в функциональных генах, которые влияют на развитие иммунной системы хозяина [2, 4]. Установлено, что микробиом кишечника и его метаболиты могут манипулировать местными иммунными реакциями, реакциями системной иммунной системы при АД, а также генерировать разнообразные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы (триптофан, γ -аминомасляную кислоту, серотонин, кортизол, триптамин, триметиламин), которые связаны с выраженностью симптомов АД через функционирование оси кишечник–кожа, существование которой подтверждено клиническими и экспериментальными работами. В ряде исследований было продемонстрировано, что кишечный микробиом в раннем возрасте связан с возрастом начала, тяжестью, ремиссией, обострениями АД, а также его ассоциацией с IgE [12–14].

Целый ряд исследователей рассматривают ЖКТ как орган-мишень при АтД и пищевой аллергии [15–17]. Американские ученые провели популяционное когортное исследование для оценки риска развития синдрома раздраженной кишки (СРК) у детей с АтД как одним из первых этапов атопического марша, и выявили, что заболеваемость СРК в течение периода исследования была в 1,45 раза выше в когорте детей с АтД. Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных взаимосвязи аллергии и СРК, для выяснения роли АтД в патогенезе СРК необходимы дальнейшие исследования [18, 19].

Как правило, у больных АтД присутствуют сочетанные симптомы поражения как верхних, так и нижних отделов органов пищеварения. Чаще всего дети жалуются на боли или дискомфорт в животе — в 72–92,7% случаев, метеоризм — в 49–63,4% случаев, тошноту — в 22–51,3% случаев, у трети пациентов наблюдаются рвота, запоры, диарея [17, 20]. Эндоскопические исследования у больных АтД показывают выраженные воспалительные изменения, эрозивные и геморрагические изменения слизистых оболочек всего ЖКТ [21] даже у пациентов без гастроэнтерологических жалоб. Однако другие исследования свидетельствуют об отсутствии особенностей эндоскопической картины слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при АтД, кроме выраженных моторных нарушений в виде дуоденогастрального рефлюкса [22]. Описана также более высокая частота гастроэзофагеального рефлюкса при АтД [23].

С помощью периферической электрогастродуоденографии были выявлены нарушения кишечной моторики у детей при АтД, коррелирующие с оценкой по шкале SCORAD и спектром короткоцепочечных жирных кислот [1, 20]. Авторы полагают, что связь между этими показателями осуществляется через вегетативную нервную систему.

В разных работах проводились исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при АтД. Показано, что для хронического гастродуоденита у детей с АтД характерно увеличение числа эозинофильных гранулоцитов, гистамин-продуцирующих клеток и их дегрануляция, большее число эндокринных клеток и усиление экспрессии хромогранина А на фоне субатрофического дуоденита и умеренных расстройств микроциркуляции [24–26]. Следует отметить, что уровень эозинофильной инфильтрации в этих исследованиях не достигал уровня поражений при эозинофильных гастритах и дуоденитах.

Сведения о взаимосвязи основного этиологического фактора хронического гастродуоденита — *Helicobacter pylori* с АтД противоречивы [27].

Считается, что АтД и IgE-опосредованные заболевания играют протективную роль в отношении инфекции *H. pylori* [28]. В то же время имеются сообщения о положительной взаимосвязи *H. pylori*-ассоциированного гастрита и АтД. При хеликобактериозе увеличено содержания IgE-продуцирующих плазмоцитов в слизистой оболочке антрального отдела желудка [29]. Именно поэтому взаимная связь *Helicobacter pylori* в слизистых оболочках ЖКТ и АтД у детей нуждается в дополнительном изучении.

В последние годы активно изучаются методы оценки кишечной проницаемости при АтД [30, 31]. Используются прямые методы оценки [тесты лактулоза/маннит, лактулоза/L-рамноза, хром-51-этилен-диаминтетрауксусная кислота (51 Cr-EDTA)] и косвенные [кишечный жирнокислотный связывающий белок (iFABP), зонулин, липополисахарид (LPS), липополисахаридсвязывающий

белок (LBP), основные антитела к эндотоксину] [32–34]. Наиболее популярным является определение зонулина в стуле. Исследования подтверждают взаимосвязь повышенной проницаемости кишечника и пищевой аллергии.

Немногочисленные исследования указывают на взаимосвязь нарушений гепатобилиарной системы и развитием АтД. Авторы исследований функционального состояния гепатобилиарной системы больных АтД выявили дискинезию желчевыводящих путей, приводящую к функциональным изменениям гепатоцитов, нарушение реологии желчи, а следовательно, и патологические изменения детоксикационной функции гепатобилиарной системы. Исследования показали, что дисбиотические изменения в кишечнике у больных АтД имеют корреляционную связь с ферментативной активностью ЖКТ, которую нельзя считать полноценной при нарушениях подобного генеза. Данный процесс неминуемо приводит к неполному расщеплению белков и других нутриентов с образованием средних молекул, обладающих биологической активностью, а их накопление в крови оказывает влияние на патологические сдвиги гомеостаза и развитие синдрома эндогенной интоксикации [35, 36].

Антигены, легко всасывающиеся через пораженную стенку кишечника, также приводят к циркуляции в крови повышенного количества биологически активных веществ (гистамина, серотонина и др.), которые нарушают кровообращение в большинстве органов, в том числе в поджелудочной железе. Таким образом, аллергия приводит к функциональным нарушениям поджелудочной железы, так как из-за высокой васкуляризации происходят значительные микроциркуляторные нарушения [37].

Отечественные ученые провели исследование, в которое вошли 342 ребенка от 2 мес до 17 лет с АтД. Всем детям выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Полученные данные показывают взаимосвязь АтД и повышенную частоту поражения органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы; реактивный панкреатит наблюдался в $51 \pm 1,9\%$ случаев у детей раннего возраста и у $78 \pm 1,7\%$ детей дошкольного возраста [38].

Иностранцами авторами обследованы 386 детей с АтД в возрасте от 6 мес до 17 лет. Обнаружено, что среди заболеваний ЖКТ наиболее часто встречается хронический панкреатит ($52,9\%$ случаев). Установлена высокая положительная корреляция между интенсивностью высыпания при АтД и болью в животе, наблюдаемой при хроническом панкреатите ($r = +0,9$). Ученые сделали вывод, что коррекция панкреатической недостаточности ферментными препаратами в комплексном лечении АтД приводит к нормализации пищеварения, в результате чего наступает удлинение ремиссии АтД в 2,2 раза [39].

В нашем исследовании принимали участие 90 детей, находившихся на плановом обследовании в Детском диагностическо-консультативном центре со стационаром дневного пребывания при СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 8». В основную группу вошли 60 пациентов, страдающих хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом и АтД. В группу сравнения — 30 детей, страдающих хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом. Верификацию гастрита выполняли морфологически. Верификацию хеликобактерной инфекции всем участникам исследования проводили двумя способами: Хелпил-тестом и гистологическим обнаружением палочковых форм *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка. Критерием диагностики хеликобактериоза являлось совпадение положительного результата Хелпил-теста и гистологического обнаружения микроба в слизистой

оболочке желудка. Клиническую оценку АтД проводили по шкале SCORAD: 9 пациентов (15% случаев) — легкое течение (от 0 до 20 баллов), 51 пациент (85% случаев) — средней степени тяжести (20–40 баллов), среднее значение $23,49 \pm 1,24$.

Средний возраст в обеих группах был примерно одинаков — 13,8 и 13 лет. Значимой разницы по полу в исследованных группах не отмечалось: девочек — 20 (33,3%) и 15 (50%), мальчиков — 40 (72,7%) и 15 (50%). Статистический анализ провели с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. В структуре жалоб у детей основной группы чаще встречались жалобы на изжогу, заболевания слизистой оболочки полости рта, гипоплазию эмали, галитоз (51,7 и 33,3% случаев, $p > 0,05$), метеоризм (10 и 0%, $p < 0,05$). Значимо реже дети с сочетанными АтД и хроническим гастродуоденитом жаловались на рвоту (0 и 16,7%, $p < 0,01$) и тошноту (3,3 и 40%, $p < 0,01$). При этом у детей основной группы значимо реже, чем в группе сравнения, отмечались боли в животе (50 и 16,7%, $p < 0,05$). Абдоминальный болевой синдром у детей группы сравнения чаще характеризовался наличием жалоб на боли в околопупочной области (13,3 и 50%, $p < 0,05$) или по всей поверхности живота (0 и 10%, $p < 0,05$). Оценка раннего анамнеза в обследованных группах выявила следующие различия: дети с АтД и хроническим гастродуоденитом чаще находились на искусственном вскармливании (16,7 и 10%, $p > 0,05$), чаще имели кожные (8,3 и 0%, $p > 0,05$) и гастроинтестинальные (6,7 и 0%, $p > 0,05$) проявления аллергии на первом году жизни.

Анализ наследственной отягощенности по заболеваниям ЖКТ выявил значимо более высокую частоту гастрита у пациентов с АтД и хроническим гастродуоденитом (65 и 36,7%, $p < 0,05$). Значимо чаще встречалась атопия по линии матери (25 и 10%, $p < 0,05$), атопия по двум линиям сразу (8,3 и 0%, $p > 0,05$).

Аллергологическое обследование показало, что дети с сочетанной патологией значимо чаще имеют повышенный уровень IgE.

Специфический IgE к пищевым аллергенам в основной группе показал сенсибилизацию к белку коровьего молока у 19 (31,7%), рыбе — у 28 (46,7%), белку куриного яйца — у 25 (41,7%), курице — у 11 (18,3%) пациентов.

При оценке эндоскопической картины обследуемых детей рефлюкс-эзофагит значимо чаще встречался у детей с АтД и хроническим гастродуоденитом (43,3 и 7,7% случаев, $p < 0,05$), по данным хромогастроскопии гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь также часто встречалась у детей с аллергопатологией (33,3 и 0% случаев, $p < 0,05$). Поверхностный фундальный и эрозивный гастрит не встречался ни в одной из групп (0,0% случаев). Дуоденогастральный рефлюкс примерно одинаково часто встречался в обеих группах (80 и 70%).

У детей с АтД и хроническим гастродуоденитом при морфологическом исследовании антрального отдела желудка значимо чаще встречалось нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке желудка в виде отека (100 и 69,2%, $p < 0,01$) и микрокровоизлияний (100 и 69,2%, $p < 0,01$), а также преобладали умеренная и выраженная лимфоцитарная инфильтрация, умеренная нейтрофильная инфильтрация.

При морфологическом исследовании биоптатов трех отделов пищевода (верхний, средний, нижний) у детей основной группы было выявлено значимое увеличение числа сосочков и удлинение сосочков собственной пластинки слизистой

оболочки пищевода; чаще встречался повышенный уровень тучноклеточной, лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрации во всех трех отделах пищевода.

Оценка клеточного состава инфильтрата слизистой оболочки пищевода (количество клеток на 100 эпителиоцитов) показала значимое различие в количестве тучных клеток в верхней трети пищевода, нейтрофилов — в нижней трети, эозинофилов — в поверхностных и глубоких слоях в верхнем и нижнем отделах. Количество лимфоцитов у детей основной группы значимо ниже во всех трех отделах пищевода, чем в группе сравнения.

Исследование цитокинового статуса, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления показало, что уровень IL-5 и IL-13 значимо ниже в группе детей с АтД и хроническим гастродуоденитом, что может свидетельствовать об истощении регуляторных механизмов при сочетанной патологии. Уровень IL-4, эозинофильного катионного белка, эозинофильного нейротоксина, нейропептида Y и субстанции P достоверных различий в исследуемых группах не имеет.

Анализ взаимосвязи уровня маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления и клеточного состава инфильтрата в слизистой оболочке пищевода в сравниваемых группах показал отрицательную взаимосвязь количества лимфоцитов от уровня IL-4 ($r = -0,538$; $p < 0,01$), положительную взаимосвязь с уровнями IL-13 ($r = 0,763$; $p < 0,01$) и эозинофильного нейротоксина ($r = 0,720$; $p < 0,01$). Уровень нейропептида Y имел положительную корреляционную связь с количеством тучных клеток ($r = 0,486$; $p < 0,01$), эозинофилами в поверхностных ($r = 0,516$; $p < 0,01$) и глубоких ($r = 0,459$; $p < 0,01$) слоях и отрицательную взаимосвязь с количеством лимфоцитов ($r = -0,585$; $p < 0,01$) и нейтрофилов ($r = -0,392$; $p < 0,05$).

Анализ среднего содержания зонулина в кале обследуемых групп не выявил достоверных различий: 99,9 нг/мл (от 77,3 до 133 нг/мл) и 73,5 нг/мл (от 51,8 до 99,6 нг/мл), $p > 0,05$. Однако дети с хроническим *Helicobacter pylori*-индуцированным гастритом в сочетании с АтД чаще имеют повышенный (53,8 и 25%, $p > 0,05$) и высокий (26,9 и 0%, $p < 0,01$) уровень зонулина в кале, чем дети в группе сравнения, что свидетельствует о повышенной проницаемости кишечника, способствующей более высокому проникновению аллергенов в кровь. Уровень зонулина в кале и наличие пищевой аллергии у детей с АтД и хроническим гастродуоденитом имеет положительную корреляционную взаимосвязь ($r = 0,399$; $p < 0,05$).

Таким образом, при АтД имеется частое поражение пищевода, желудка, кишечника, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. При этом поражения кожи и органов ЖКТ взаимно влияют друг на друга, усугубляя течение каждого из коморбидных заболеваний.

Список литературы

