

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И СТРАТЕГИЯ ИММУНОТЕРАПИИ

Махмудов Ф.А., Латипов И.И.

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Иммунопатогенез атопического дерматита (АД) характеризуется аномальной регуляцией цитокинового профиля Т-хелперов, увеличением числа высокочувствительных IgE-рецепторов на клетках Лангерганса, циркуляцией атопенчувствительных IgE и наличием их в коже. Терапевтические меры при АД включают экстраиммунную терапию и эфферентные методы, применение иммуностимулирующих средств и некоторые виды иммуносупрессивных воздействий, а также противовоспалительные, детоксицирующие, антиаллергические средства.

Ключевые слова: Атопический дерматит, иммуногенез, атопены иммуноглобулины, антиген представляющие клетки, цитолейкины, иммуносупрессивные средства.

АТОПИК ДЕРМАТИТ: ИММУНОГЕНЕЗИ ВА ИММУНОТЕРАПЕВТИК СТРАТЕГИЯСИ

Махмудов Ф.А., Латипов И.И.

Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Атопик дерматитнинг иммунопатогенезида Т-хелпер ҳужайралари профилидаги цитокинларнинг аномалияли регуляцияси, Лангерганс ҳужайраларидаги юқори сезувчан IgE-рецепторлар шунинг билан бирга циркуляциядаги ва теридаги атопен сезувчан IgE миқдорининг ошиши характерли бўлиб ҳисобланади. Атопик дерматитда терапевтик чора тадбирлар экстраиммун терапия ва эфферент усуллар, иммуностимулятор воситаларини қўллаш ва шунингдек иммуносупрессив таъсирга эга воситалар, ҳамда яллиғланишга қарши, аллергияга қарши ва детоксикация каби хусусиятларга эга бўлади.

Калит сўзлар: Атопик дерматит, иммуногенез, атопен иммуноглобулин, антигенлик намоён қилувчи ҳужайралар, цитокинлар, иммуносупрессант хусусиятли воситалар.

THE IMMUNOPATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS AND STRATEGY OF IMMUNOTHERAPY

Maxmudov F.A., Latipov I.I.

Bukhara State Medical institute.

✓ Resume,

The immunopathogenesis of atopic dermatitis (AD) is characterized by the abnormal regulation of the cytokine profile of T-helper cells, by a greater number of highly sensitive cell IgE receptors, by the circulation of atopene-sensitive IgE and their presence in the skin. Therapeutic measures for AD include extraimmune therapy and efferent methods, the use of immune-stimulating agents, and some immunosuppressive exposures, as well as antiinflammatory, detoxifying, and antiallergic agents.

Key words: Atopic dermatitis, immunogenesis, atopens immunoglobulins, antigen presenting cells, cytoleukins, immunosuppressive agents.

Актуальность

Атопический дерматит (АД) - наследственная болезнь, имеющая хронически рецидивирующее течение с определенной возрастной динамикой, характеризующаяся зудящими экзематозными и лихенифицированными высыпаниями, аномалиями клеточного иммунитета в коже с дисрегуляцией Т-клеточного звена и гиперчувствительностью ко многим иммунным и неиммунным стимулам.

Этиология

АД относят к мультифакторной патологии, которая рассматривается с позиции гипотезы полигенного аддитивного наследования с пороговым эффектом. Генетическая компонента в этиологии АД велика, о чем свидетельствует факт значительно более частого совпадения по идентичному заболеванию обоих близнецов из пары однояйцовых (конкордантность по АД 80%) по сравнению с двуяйцовыми (20%). По-

средством молекулярно-генетических исследований в хромосомах 11 (11q13) и 5 (5q31.1) выявлены гены, имеющие отношение к аномальной гиперпродукции IgE и образованию высокочувствительных рецепторов к этим антигенам. Правда, эти исследования проводились в группах, в которых пробандами были больные бронхиальной астмой. В полигенной системе предполагается наличие главного гена, детерминирующего поражение кожных структур у больных АД, и дополнительных генов. Пороговый эффект, приводящий к манифестации болезни, достигается при их аддитивном действии, а также дополнительном влиянии многочисленных триггеров и средовых факторов риска. Экзогенные факторы, участвующие в реализации генетической информации в фенотипе больного, провоцируют дебют и последующие обострения и обуславливают хроническое течение болезни. Восприимчивость к средовым воздействиям зависит от возраста больного, его эндогенных конститу-

циональных особенностей, состояния других органов. В грудном и раннем детском возрасте преобладают нарушения питания, пищеварения и всасывания. Важную роль играют избыток продуктов, богатых гистаминолибераторами, пищевая аллергия, незрелость некоторых ферментных систем и дисбактериоз, нарушения функций печени и метаболизма. В более старшем возрасте среди провоцирующих агентов все большее место занимают аэроаллергены и психоэмоциональные нагрузки, переутомление, нерациональный режим. Их воздействие усиливается на фоне постинфекционной астенизации, остаточной микросимптоматики врожденного характера, гидроцефального синдрома, дисэнцефальной патологии, синдрома эндогенной интоксикации. Развитию рефрактерных форм АД и его осложнений также способствуют конституциональные особенности общего иммунитета, вторичные иммунодефицитные состояния, хронические фокальные инфекции, конституциональные обменные нарушения. Те или иные факторы риска актуализируются в соответствующие возрастные периоды в различной степени у разных больных, влияя на формирование определенных клинических форм, разнообразие которых свойственно АД, так же как и другим мультифакторным болезням. Внешние различия клинических форм (экзематоидной, эритематозно-сквамозной с умеренной лихенификацией, лихеноидной и пруригоподобной) дают возможность врачу дифференцировать и предполагать актуальные для обследуемого больного факторы риска. Так, при лихеноидной форме ("истинное пруриго Бенъе") наибольшее значение имеют неблагоприятные психоэмоциональные воздействия, неврогенные триггеры, а при пруригоподобной форме чаще выявляются паразитозы (кожные и кишечные).

Патогенез

Поскольку определяющее значение в этиологии АД имеют полигенная система и главный ген, детерминирующий органную локализацию этой атопической болезни, начальное звено патогенеза, связанное с первичным продуктом гена, должно быть единообразным при всем разнообразии клинических форм АД и проявлений его возрастной эволютивной динамики. Однако первичный продукт гена при этом заболевании еще не определен. Были попытки рассматривать в качестве первичного повреждения врожденный дефект супрессорных Т-лимфоцитов, повышенную активность цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы, аномалию энзима, катализирующего десатурацию линолевой кислоты, нарушение конверсии β -6-жирных кислот в простагландин (ПГ) E₁, нарушения протеинкиназ, а также дефекты, вызывающие генерализованную дисфункцию вазоактивных медиаторов. Предполагали, что к базисным дефектам близки выявленные при атопии функциональные нарушения в системе циклических нуклеотидов и активации клеточных мембран. Это было отражено в концепции блокады α -адренорецепторов с гиперчувствительностью α -адренорецепторов и холинергических рецепторов на мембранах клеток. На основе этой концепции гиперчувствительность больных АД ко многим раздражителям трактовали как результат повышенной реактивности кожи, инфильтрующих ее базофилов и тучных клеток при избыточной чувствительности к сигнальным веществам, вызывающим дестабилизацию клеток, и пониженной активности циклических ферментов в ответ на сигна-

лы, необходимые для стабилизации. В ряду таких раздражителей указывались, кроме нейромедиаторов и гормонов, различные аллергены, токсины, реактины, биологически активные вещества, высвобождающиеся из клеток в ответ на иммунные и неиммунные стимулы, направленные на клетки-мишени. С нарушениями мембранной рецепции связывали такие звенья патогенеза, которые проявляются нарушениями функции клеток, участвующих в иммунных реакциях, функциональными изменениями кожных сосудов (белый дермографизм, аномальные сосудосуживающие эффекты при введении ацетилхолина или эфиров никотиновой кислоты), нарушения холинергического и α -адренергического тонуса, вегетативного обеспечения кожи, сна и пр. Отмечена корреляция повышенной продукции интерлейкина-4 - ИЛ-4 (повышающего продукцию IgE) стимулированными мононуклеарными лейкоцитами с повышением активности фосфодиэстеразы, связанной с цАМФ и соответственно со снижением его уровня. Однако оказалось, что функциональные нарушения циклических нуклеотидов и мембранной рецепции неспецифичны для АД и наблюдаются при других заболеваниях.

В настоящее время специфические и основные звенья патогенеза АД связывают с генетически обусловленной дисфункцией иммунной системы и прежде всего клеточной системы иммунитета кожи (главным образом Т-хелперов и антигенпредставляющих клеток). Этой дисфункцией объясняют две важные клинические черты АД: гиперчувствительность кожи к ряду антигенных стимулов, особенно к атопенам; снижение резистентности кожного барьера к патогенной и условно-патогенной резистентной флоре с развитием частых приступов вторичных микробных эпидермодермитов, осложняющих атопические высыпания.

Клинические и некоторые лабораторные проявления измененной иммунной реактивности у больных АД были отмечены уже в самых ранних наблюдениях и исследованиях. У больных выявляли снижение реакции бласттрансформации лимфоцитов на растительные митогены и кожной реакции на облигатный аллерген динитрохлорбензол, на некоторые бактериальные антигены, снижение хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, отмечали нарушения фагоцитоза, уменьшение субпопуляции Т-супрессоров, транзитное снижение содержания IgA, повышенный уровень IgE (у 50 - 80% больных), наличие специфических IgE к пищевым, грибковым, пыльцевым, бытовым, клещевым аллергенам, снижение активности естественных киллеров и т. д. (Ю.К. Скрипкин, и соавт., 1975; Н.Г. Кочергин и соавт., 1977; Н.В. Шатилова и соавт., 1980; И.Я. Шахтмейстер, М. Ф. Писаренко 1983; Н.С. Потекаев и Ю.В. Сергеев, 1985; И.А. Горланов, 1985).

Иммуноглобулины класса E

Многие годы при изучении иммунитета у больных АД основное внимание привлекала избыточная продукция IgE, хотя у больных клинически обнаруживались признаки аллергии не только I, но и IV типа (замедленная гиперчувствительность), а также иммунокомплексного типа. При кожном тестировании IgE-опосредованные реакции I типа на пищевые и ингаляционные аллергены выявлялись чаще у больных с сопутствующей респираторной атопией. Было отмечено также, что не все вещества вызывают реакции ги-

перчувствительности у этих больных. Выделили определенный круг веществ, провоцирующих IgE-реакцию; эти вещества назвали атопенами. К ним относятся домашняя пыль, домашняя акарофауна (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*) и некоторые другие аэроаллергены (плесени, шерсть и перхоть животных), живые антигенные вещества некоторых типов стафилококков, колонизирующих кожу, питироспоров, некоторые виды пищевых продуктов. Но помимо атопенов воспалительные поражения кожи могут инициировать или обострять экзогенные гистаминолибераторные вещества, вызывающие псевдоаллергические реакции, как предполагается, без участия IgE. Такие вещества содержат многие продукты (клубника, земляника, малина, грибы, пряности, копчености, алкоголь, животные и растительные пигменты), некоторые медикаменты, токсины и т. д. Кроме того, микрофлора кожи, проявляющая патогенные свойства и проникающая в эпидермис и глубже в дерму, может действовать непосредственно на клетки, выделяющие биологически активные вещества и провоспалительные субстанции в ответ на их экзотоксины без предварительной сенсибилизации.

На основании подобных фактов стали выделять иммунные и неиммунные, аллергические и псевдоаллергические варианты АД. Тем не менее во многих диагностических схемах повышение уровня IgE относят к важным диагностическим критериям АД. Однако теперь известно, что повышение общего уровня IgE не является специфическим для АД, так как обнаруживается и при других болезнях, например при паразитозах, некоторых инфекциях, у ряда больных с чесоткой, псориазом, Т-клеточной лимфомой, фотодерматозами. Кроме того, не у всех больных АД выявляют повышенный общий уровень IgE. С другой стороны, имеются данные о повышении у больных АД экспрессии к маркеру В-лимфоцитов СВ40, активация которых приводит к усилению синтеза IgE. Патогенная роль повышенного уровня IgE при АД у большинства авторов не вызывает сомнения. Гиперпродукция IgE может вызывать аутоиммунные явления, особенно в активной фазе болезни. Считается, что более информативные сведения для клинической практики дает выявление у больных АД атопен-специфических IgE, свидетельствующих о сенсибилизации к определенным аллергенам, даже при отсутствии существенного повышения общего уровня IgE.

Антигенпредставляющие клетки

В эпидермисе специализированными высокопроцентными антиген представляющими клетками являются клетки Лангерганса (дендритные клетки костномозгового происхождения). У больных АД значительное количество молекул IgE обнаруживается на мембранах клеток Лангерганса, на которых имеются высокочувствительные (FcεRI) и низко чувствительные (FcεRII) IgE-связывающие структуры. Эти рецепторы связывают экзогенные аллергены, комплексованные с IgE. Образующийся комплекс IgE – рецептор – атопен значительно облегчает дальнейшее взаимодействие антигена с Т-лимфоцитами. Поэтому экспрессия высокочувствительных рецепторов FcεRI на антиген представляющих клетках у лиц с генетически детерминированной склонностью к преобладанию высокочувствительных FcεRI обеспечивает более активную презентацию Т-лимфоцитам даже минимального количества антигена.

В неповрежденном эпидермисе только на клетках Лангерганса появляются антигены гистосовместимости II класса (Ia-антигены, HLA-DR), ассоциированные с иммунным ответом. Но при воспалительных повреждениях кожи кератиноциты эпидермиса также могут экспрессировать HLA-DR и производить цитокины, участвующие в воспалительных и иммунных процессах. При воспалении клетки эндотелия экспрессируют HLA-DR. И на мембранах моноцитов крови у больных атопическим дерматитом выявляются HLA II класса, определяющие их способность представлять антиген. У больных с тяжелой формой АД обнаруживаются также некоторые особенности в экспрессии HLA-DR на мембранах клеток Лангерганса и моноцитов, связанные с тяжестью осложнений и характером терапии. Н.А. Гасич [7] связывала с постоянной стимуляцией антигенами вирусов и бактерий (персистирующих в организме больных АД при осложнениях пиодермией, паразитозами, болезнями пищеварительных органов и пр.) повышенную экспрессию молекул HLA-DR на мембранах моноцитов крови, что способствовало активизации Т-хелперов, плазмочитов и гипериммуноглобулинемии. В то же время у длительно болеющих пациентов, леченных гормональными мазями, на клетках Лангерганса в коже отмечалось снижение экспрессии антигенов гистосовместимости II класса, а также уменьшение числа клеток Лангерганса. Объясняя этот факт, Н.А. Гасич допускает связь с неблагоприятным побочным действием наружной терапии и длительной антигенной стимуляцией клеток кожи, что приводит к уменьшению числа клеток Лангерганса ниже критического уровня, вследствие чего нарушается иммунный надзор и ухудшается дальнейшее течение АД. D. Schnyder и соавт. [8] также отмечали, что кортикостероидные мази и ультрафиолетовое облучение кожи способствуют уменьшению плотности экспрессии и числа клеток Лангерганса в коже.

Т-хелперы и цитокины

Клетки Лангерганса, играющие решающую роль в инициации первичного иммунного ответа, представляют антиген, оказавшийся в эпидермисе, лимфоцитам Т-хелперам. Среди Т-хелперов выделены субклассы первого и второго порядка (Th1 и Th2). Т-хелперы первого порядка синтезируют α-интерферон и ИЛ-2. α-Интерферон модулирует иммунный ответ и подавляет рост кератиноцитов, он может тормозить синтез IgE и стимулировать синтез защитных антител, а ИЛ-2 индуцирует пролиферацию активированных антигеном зрелых Т-клеток, активирует естественные киллеры и цитотоксические лимфоциты, является хемоаттрактантом для эозинофилов.

Т-хелперы второго порядка синтезируют ИЛ-4 и ИЛ-5. ИЛ-4 стимулирует В-клеточную пролиферацию, синтез IgG и IgE, индуцирует экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, активирует Т-хелперы, может проявлять себя как фактор роста для тучных клеток и некоторых Т-клеток. ИЛ-5 стимулирует синтез IgE, IgM, IgG, IgA, индуцирует пролиферацию и активность эозинофилов.

Обычно стадия связывания Т-хелперов с антигенпредставляющими клетками Лангерганса завершается образованием активированных Т-хелперов первого порядка, которые начинают продуцировать α-интерферон. При его воздействии кератиноциты экспрессируют HLA-DR и продуцируют эпидермально-

клеточный фактор, превращающийся в другие медиаторы (простагландины, ИЛ-1 и пр.) и активирующий новые Т-хелперы.

При АД инициация иммунного ответа протекает на фоне измененной дифференцировки Т-хелперов. В ряде исследований показано, что при АД антигенные воздействия и повреждения выявляют нарушенный профиль цитокиновой продукции. У больных АД находят снижение продукции α -интерферона, повышенную продукцию ИЛ-4 и редукцию фенотипической экспрессии Th1, синтезирующих α -интерферон. Полагают, что вторичным мессенджером для стимуляции синтеза ИЛ-4 является ПГЕ2, дифференцированно модулирующий цитокиновый профиль секреции Т-хелперов. У больных АД ПГЕ2 продуцируется в повышенном количестве моноцитами и, возможно, другими антигенпредставляющими, а также тучными клетками.

Допускают, что у больных с атопией повышенный уровень ПГЕ2 способствует дифференцировке нулевых Т-хелперов (Th0) в направлении Th2. С другой стороны, не исключается и патогенная роль недостатка ПГЕ1, и при этом даже высказывается мнение, что базисный дефект атопии может быть связан с дефектом ПГЕ1-зависимого созревания Т-лимфоцитов.

Лабораторные исследования показали, что атопеннаправленные иммунные реакции прежде всего осуществляются Т-хелперами второго типа. Так, при воздействии антигена домашних клещей *in vitro* лимфоциты от больных АД продуцируют ИЛ-4, тогда как лимфоциты здоровых доноров - α -интерферон. В то же время было показано, что многие другие аллергенные белки не вызывают у больных АД атопеннаправленных реакций; так, в ответ на антигены кандиды и столбняка лимфоциты пациентов с атопией *in vitro* продуцируют α -интерферон, т. е. цитокины хелперов первого типа.

Ранее в число диагностических критериев АД многие авторы включали повышение иммунорегуляторного индекса, т. е. отношения Т-хелперов (количество которых повышено) к Т-супрессорам (уровень которых снижен). Однако при обследовании разных групп больных обнаружилось разные результаты; у многих пациентов (при хронических паразитозах и инфекциях, осложняющих течение АД, в группах ослабленных и часто болеющих детей) выявлялось не повышение, а даже снижение количества Т-хелперов.

Обнаруженный при иммунофенотипировании клеток дисбаланс между субклассами Т-хелперов и установление его роли в развитии атопических поражений кожи изменили представление о диагностическом значении повышения числа Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса, так как свидетельствуют о том, что иммунопатогенез АД характеризует прежде всего не количество Т-хелперов и Т-супрессоров, а нарушение дифференцирования Th0 и профиля их цитокиновой секреции. Стимулированное после кооперации с антигенпредставляющими клетками увеличение числа Т-хелперов второго порядка, продуцирующих важные для аллергического воспаления ИЛ-4 и ИЛ-5, индуцирующих продукцию В-лимфоцитами CD40 аллерген специфических IgE и активирующих тканевые базофилы и эозинофилы, приводит в то же время к подавлению активности Т-хелперов первого порядка, а следовательно, к подавлению адекватно-

го ответа на микробные антигены, снижению активности естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, а также их тормозящего действия на синтез IgE. Продолжающаяся в дерме стимуляция антигенами, проникающими через кожу или кровь, поддерживает или периодически обостряет воспалительный процесс в очагах АД.

Кроме Т-хелперов с их аномальной дифференцировкой при стимуляции атопенами и клеток Лангерганса, экспрессирующих большое число высокочувствительных рецепторов IgE, в формировании атопических поражений кожи участвует много других типов клеток и гуморальных факторов, однако четкий порядок их взаимодействия и участия в специфическом патогенезе АД еще не определен. Безусловно, важную роль играют нейропептиды и лейкотриены, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, кератиноциты, нарушения кожного барьера. В хронических очагах поражения кожи у больных с атопией количество тучных клеток существенно увеличено и еще больше повышается при экспозиции к атопенам. Тучные клетки (выделяющие при дегрануляции важные для аллергического воспаления вещества - серотонин, ПГЕ2, гистамин) расположены вблизи окончаний чувствительных нервов в коже и стимулируются не только ИЛ-4, но и нейропептидами, и при этом прослеживается возможность психического влияния на манифестацию АД. Эти факты рассматриваются как особо важные в патогенезе АД [9]. Имеются сообщения о том, что базофильные лейкоциты играют существенную роль при первичном обострении АД. Патогенную роль может играть избыточно повышенное количество эозинофилов (стимулированное цитокинами Т-хелперов второго и первого порядка): выделяемые ими токсические протеины (эозинофильный катионный протеин) могут усиливать воспалительный процесс и модулировать иммунный ответ.

Стратегия терапии

Лечение и реабилитация больных АД представляют сложную задачу. Этот вопрос требует отдельного подробного рассмотрения. Здесь мы отметим лишь основные направления иммунотерапии, которые рекомендуются в настоящее время для больных АД. Они включают экстраиммунную терапию и эфферентные воздействия, применение иммуностимулирующих средств, некоторые виды иммуносупрессивных воздействий.

Первое направление предполагает традиционное лечение текущей манифестации и профилактики обострений. Необходимо исключить контакт с атопенами, уменьшить возможность воздействия других аллергенов, выявить для конкретного пациента наиболее актуальные провоцирующие факторы (используя данные анамнеза, наблюдения, пищевого дневника, радиоаллергосорбентного теста и пр.). Снижение антигенной нагрузки достигается посредством не только разобщения с аллергенами, но и их выведения из организма с помощью сорбентов и инфузионной терапии. В рамках традиционной для дерматологии детоксифицирующей терапии применяют гипосульфат натрия, пантотенат кальция, гепатопротекторы, средства, улучшающие микроциркуляцию. В тяжелых случаях используют гемосорбцию или плазмаферез, эфферентное лечение аутоотрансфузиями УФ-облученной крови. При этом выводятся циркулирующие иммунные комплексы, временно снижается содержа-

ние IgE. Для уменьшения гиперчувствительности и снижения остроты реакции при дальнейших контактах с аллергенами предлагается использовать кетотифены или другие мембраностабилизаторы.

Второе направление предусматривает использование иммуотропных средств для коррекции вторичных нарушений иммунитета у больных АД, длительно страдающих сопутствующими соматическими поражениями, особенно органов пищеварения, дыхательной системы, мочевыводящих органов, или часто болеющих простудными заболеваниями. Лечение в случаях такой фоновой патологии (в том числе иммуотропными средствами) проводят специалисты соответствующего профиля - педиатры, терапевты, инфекционисты, оториноларингологи, пульмонологи. Дерматологи проводят лечение иммуностимулирующими препаратами при рецидивирующих осложнениях АД вторичной кожной инфекцией, частой импетиализации, фурункулезе, упорных пиитероспоральных и кандидозных осложнениях. Кроме наружной антимикробной терапии (реже возникает необходимость системного назначения антимикробных средств), в ряде случаев назначают нуклеинат натрия, метилурацил или инъекции спленина. Больным с атопией с особенно упорными микробными осложнениями и показателями иммунограммы, свидетельствующими о вторичном иммунодефиците, предлагают и другие иммуотропные средства - милдронат, миелипид, диуцифон, мипровит, тимические пептиды, продигозан, рузам, ксимедон и т. д. Разработан метод индивидуального подбора иммунокорригирующих препаратов путем исследования хемилюминесценции индуцированных нейтрофилов. Благоприятные результаты отмечены при использовании интерферонов и интерлейкинов. Сообщалось о применении α -интерферона, рекомбинантного α -интерферона, ИЛ-1, ИЛ-2, лейкинферона. Использование этих иммуномодуляторов считается целесообразным не только при инфекционных осложнениях АД, но и по поводу основного заболевания, так как у больных с атопией отмечена аномальная цитокиновая секреция. Некоторые иммунокорректоры (нуклеинат натрия, продигозан, пирогенал, неовир, препараты тимуса) индуцируют синтез эндогенного интерферона.

Третье направление давно используется в лечении тяжелых форм АД. Оно связано с применением иммуносупрессивных средств, которые считаются агрессивными для организма и при неумелом использовании могут давать тяжелые побочные эффекты. К их числу относятся глюкокортикостероиды, многолетний опыт применения которых при АД свидетельствует о нецелесообразности их системного назначения этим больным, хотя они и обладают сильными противовоспалительными свойствами. Их иммуносупрессивное действие связывают с лимфотическими свойствами. Они способствуют лизису Т-хелперов и Т-супрессоров, угнетают фагоцитоз, снижают эффект комплемента и ИЛ-2, экспрессию антигенов HLA-DR на мембранах антигенпредставляющих клеток, способность распознавать чужеродные антигены, повышают катаболизм антител. Допускается возможность их кратковременного назначения лишь в крайне тяжелых случаях, при диффузных и экссудативных формах, не купирующихся другими средствами [10]. С конца 80-х годов в качестве иммуносупрессанта при АД пытались использовать циклоспорин А - антибиотик

с иммуномодулирующим действием, уменьшающий стимуляцию и пролиферацию Т-клеток. Клинические наблюдения показали, что в упорных случаях он дает более выраженный терапевтический эффект, чем другие лекарства [11, 12]. Рекомендованные зарубежными авторами дозы циклоспорина А составляли 3 - 5 мг/кг в сутки с последующим снижением до 1 мг/кг в сутки или переходом на интермиттирующую терапию с приемом лекарства 1 раз в 5 дней. Кроме противовоспалительного действия, во время приема циклоспорина А наблюдалось заметное уменьшение зуда. Возможность тяжелых и иногда необратимых побочных эффектов (нефротоксическое и гепатотоксическое действие, артериальная гипертензия, тремор) исключает широкое применение сандиммуна при АД, но в особенно тяжелых и рефрактерных случаях его рекомендуют как один из препаратов выбора 3-го ряда (то есть для высоко активных случаев). У нас нет опыта применения этого препарата при АД. Предлагаются также методики наружной терапии с использованием иммуномодуляторов. Отмечена клиническая эффективность крема с циклоспорином А и мазей с иммуносупрессивными макролидами - такролимусом, FK 506 [13,14]. Умеренное иммуносупрессивное действие оказывает фототерапия. Используют УФ-Б (старые методы - облучение кварцевыми лампами с коротковолновыми УФ-лучами), фотохимиотерапию (PUVA с использованием длинноволнового УФ-А и медикаментов-фотосенсибилизаторов), селективную фототерапию, лазертерапию. В литературе была отмечена целесообразность применения методов лечения, способствующих преобладанию шеддинга, т.е. сброса молекул HLA-DR, над их экспрессией на антигенпредставляющих клетках, что ведет к снижению процессинга антигена и иммунного ответа. К таким методам относят аутоотрансфузии УФ-облученной крови. Все более широкое внедрение получают методы акупунктурной фототерапии. Предлагаются разнообразные методики использования медикаментов со слабым иммуносупрессивным действием как для наружного, так и для внутреннего применения, иногда в виде комбинированной системной терапии в комплексе с другими иммуотропными средствами. Например, О.В. Грабовская [15] отмечала положительные результаты и часто излечение больных АД после сочетанной терапии слабым иммуносупрессором индометацином с неспецифическим иммунокорректором продигозаном или пирогеналом. Ряд авторов отмечают иммуносупрессивный эффект при применении плазмафереза, лимфафереза, лейкофереза.

Заключение

Иммунопатогенез АД характеризуется аномальной регуляцией цитокинового профиля Т-хелперов, увеличением числа высокочувствительных IgE-рецепторов на клетках Лангерганса, циркуляцией атопически-специфических IgE и наличием их в коже. Нарушение кожного барьера за счет экскориаций и сухости кожи способствует большему проникновению чужеродных антигенов и снижению резистентности к микрофлоре, вторичной кожной инфекции, что усугубляет воспалительный процесс в очагах АД. Большинство исследователей не относят АД к иммунодефицитным состояниям [16]. Возможен сопутствующий вторичный иммунодефицит за счет интеркуррентных соматичес-

ких и простудных заболеваний или неадекватно леченных и нераспознанных инфекций. Специфических ингибиторов Th2 и подходящих корректоров дифференцировки Th0 в арсенале лечебных средств для АД нет. В терапии АД при легких и умеренно выраженных формах используются методы традиционной противовоспалительной и детоксицирующей терапии. При осложнениях вторичной инфекцией и сопутствующих заболеваниях с вторичным иммунодефицитом применяют иммуностимулирующие средства, а при тяжелых рефрактерных формах - иммуносупрессивную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Skripkin Yu.K., Somov B.A., Butov Yu.S. Allergicheskie dermatozы. - М.: Meditsina, 1975. (In Russ)
2. Shatilova N.V., Frolov E.A., Kalamkaryan A.A. Osnovnye proyavleniya immunologicheskix narusheniy u bolnix rasprostranennimi dermatozami i ix patogeneticheskoe znachenie. // Vestnik dermatologii i venerologii - 1980; 8: 26-33. (In Russ)
3. Kochergin N.G. Immunologiya atopicheskogo dermatita // MRJ, razd. XI - 1975; 12: 17-21. (In Russ)
4. Pisarenko M.F. Immunokorreksiya T-aktivinom v kompleksnom lechenii bolnix neyrodermitom // Akt. vopr. praktich. zdravooxraneniya - Stavropol, 1984; 246. (In Russ)
5. Potekaev N.S., Sergeev YU.V. Atopicheskiy dermatit: metod. ukazaniya. - М., 1986. (In Russ)
6. Gorlanov I.A. Znachenie immunologicheskoy reaktivnosti v otsenke klinicheskogo techeniya neyrodermita u detey // Voprosy detskoy dermatologii. L., 1985; 6-9. (In Russ)
7. Gasich N.A., Izmenenie immunnogo statusa i optimizatsiya terapii bolnix atopicheskimi dermatitom // Diss. kand. - Krasnoyarsk - 1996. (In Russ)
8. Schnyder D.S. - sit. Po Gasich N.A., 1996.
9. Amon E.U. Immunopathology der atopischen Dermatitis // Dtsch. MedWschr. - 1991; 116: 120-107. (In Russ)
10. Zverkova F.A. Bolezni koji detey rannego vozrasta. S.-P., 1994. (In Russ)
11. Van Joot J., Stolz E., Heule F. Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. // Arch. Dermatol. - 1987; 123: 166-167.
12. Sowden J.M., Berth-Jones J., Ross J.S., Motley R.J. et al. Double-blind, controlled, crossover study, of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis // Lancet - 1991; 338: 137-140.
13. Nakagawa H., Etoh J., Ishibashi Y. et al Tacrolimus ointment for atopic dermatitis // Lancet - 1994; 344: 883.
14. Meingassner J.Y., Stutz A. Immunosuppressive macrolides of the type FK506, a novel class of topical agents for treatment of skin diseases? // J. Invest Dermatol. - 1992; 98: 851-855.
15. Grabovskaya O.V., Uovershenstvovanie immunokorrigiruyushix metodov terapii atopicheskogo dermatita // Diss. kand. - М., 1996. (In Russ)
16. Bos J.D., SillevsSmitt J.H. Atopic dermatitis // EADV - 1996; 7: 101-114.

Поступила 09.09. 2019