

УДК 616.521-039:612.017.1:575

DOI: 10.22141/2306-2436.7.3.2018.148352

Літус В. І., Деркач Н. В., Літус О. І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Клінічні та імуногенетичні особливості перебігу атопічного дерматиту

For cite: Zdorov'a suspil'stva. 2018;7(3):142-149. doi: 10.22141/2306-2436.7.3.2018.148352

Резюме. Актуальність. На atopічний дерматит (АД) страждає 10-20% педіатричного та 1-3% дорослого населення. Поширеність АД протягом останніх 30 років зростає в усьому світі, що включає близько п'ятої частини населення розвинутих країн. Atopічний дерматит або atopічна екзема є хронічним запальним захворюванням шкіри, що становить серйозну проблему громадського здоров'я у всьому світі. Ця хвороба має істотний соціально-економічний тягар частково через відсутність ефективного лікування, здатного контролювати хворобу в довгостроковій перспективі. **Метою дослідження** став аналіз сучасних уявлень патогенезу та особливостей перебігу atopічного дерматиту. **Матеріали та методи.** У процесі дослідження були використані методи семантичного оцінювання наукових документів, а також методи структурного та логічного аналізу. В дослідженні використано матеріали планування і виконання дисертаційної роботи за фахом 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби та 14.03.08 – імунологія та алергологія. **Результати.** В статті представлені результати аналізу огляду сучасних наукових досліджень патогенезу та особливостей перебігу atopічного дерматиту. Проаналізовані останні напрямки наукового пошуку, наукова новизна, теоретичне та практичне значення досягнень наукових досліджень у практичній охороні здоров'я. Висвітлені підходи до сучасної профілактики і лікування atopічного дерматиту. **Висновки.** Наше теперішнє розуміння про АД різко змінилося протягом останніх років, головним чином, через значний прогрес у епідеміології та генетиці, величезний прорив у розумінні концепції atopічного маршу, а також розкриття нових аспектів щодо анамнезу хвороби та вивчення форм АД, які персистують впродовж усього життя. Чітке визначення різних клінічних фенотипів, з одного боку, та потенційних біомаркерів з іншого є ключовими елементами для успішного розвитку нових та персоналізованих терапевтичних підходів у хворих на АД.

Ключові слова: atopічний дерматит; запалення; біомаркери; генотип; інтерлейкіни; поліморфізм; лімфоцити; пробіотики

Вступ

Atopічний дерматит (АД) або atopічна екзема є хронічним запальним захворюванням шкіри, що становить серйозну проблему громадського здоров'я у всьому світі. На АД страждає 10-20% педіатричного та 1-3% дорослого населення [1].

Ця хвороба має істотний соціально-економічний тягар частково через відсутність ефективного лікування, здатного контролювати хворобу в довгостроковій перспективі.

Поширеність АД протягом останніх 30 років зростає в усьому світі, що включає близько п'ятої частини населення розвинутих країн. Частота розвитку цього захворювання у дітей оцінюється в межах від 15% до 30%, тоді як у дорослих – від 0,3% до 14,3%, хоча більшість авторів погоджуються, що вона становить від 1% до 3% [2]. Відомо, що частота

випадків у літніх людей (> 65 років) також зростає в промислово розвинених країнах.

Використання в повсякденній діяльності науково обґрунтованих інновацій та визнаних у практичній охороні здоров'я підходів є важливим в соціальному і економічному аспектах роботи лікаря.

Метою дослідження став аналіз сучасних уявлень патогенезу та особливостей перебігу atopічного дерматиту.

Матеріали та методи

У процесі дослідження були використані методи семантичного оцінювання наукових документів, а також методи структурного та логічного аналізу.

В дослідженні використано матеріали планування і виконання дисертаційної роботи за фахом 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби та 14.03.08 – імунологія та алергологія.

© «Здоров'я суспільства» / «Здоровье общества» / «Health of Society» («Zdorov'a suspil'stva»), 2018

© Видавці Міжнародна громадська організація «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», Заславський О.Ю. / Издатели Международная общественная организация «Международная ассоциация «Здоровье общества», Заславский А.Ю. / Publishers International Public Organization «International Association «Health of Society», Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Літус Віктор Іванович, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nmapo@immun.gukr.net

For correspondence: Viktor Litus, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nmapo@immun.gukr.net

Результати та обговорення

Епідеміологія та клінічні фенотипи атопічного дерматиту

Розповсюдженість на атопічний дерматит (АД, L 20) в Україні за (2003-2012 рр.) щорічно збільшується (149,6 – 2003 р.; 151,7 – 2004 р.; 159,5 2005 р.; 172,5 – 2006 р.; 174,4 – 2007 р.; 172,3 2008 р.; 184,3 – 2009 р.; 186,1 2010 р.; 190,9 – 2011 р.; 194,9 – 2012 р.). На фоні зростання розповсюдженості на АД фактично половина хворих складають зареєстровані вперше в житті.

Розвиток АД може початися в будь-якому віці, хоча, приблизно у 60 % випадків, симптоми проявляються на першому році життя. У 60–74 % випадків при досягненні 16 років може наступити ремісія, а у інших симптоми АД залишаються на протязі всього життя.

Серед дорослих, в яких розвивається АД, пікова захворюваність виникає у віці 20–40 років, хоча після цього віку виникнення АД не зникає. Що стосується статі, то АД у дорослих виникає переважно у жінок, хоча ця тенденція змінюється у осіб старше 65 років, коли діагностується більше у чоловіків.

Клінічна картина АД у значній мірі залежить від віку пацієнта. З урахуванням даного критерію виділяють щонайменше 4 різних клінічних фенотипів АД: у дітей грудного віку (від 3 місяців до 2 років), у дітей дошкільного та шкільного віку (від 2 до 12 років), у підлітків та дорослих (від 12 до 60 років) та у літніх людей (більше 60 років) [3].

Важливе значення має початок розвитку дерматиту. Так, за допомогою ретроспективного дослідження було ідентифіковано 6 фенотипів АД [3].

Дуже ранній початок (від 3 місяців до 2 років). Залежно від епідеміологічних досліджень, частота цього фенотипу становить від 60 % до 80 % від усіх форм АД. У значній частини пацієнтів може наступити ремісія до 2 років. Ще одна частина, яка оцінюється, приблизно, на рівні 40 %, продовжує хворіти протягом тривалого періоду часу і може представляти частку з найбільшим ризиком розвитку атопічного маршу.

Ранній початок (від 2 до 6 років). Пацієнти даного фенотипу мають високий ризик розвитку хронічної форми АД.

Підлітковий тип (від 14 до 18 років). Початок розвитку АД у підлітків становить, приблизно, 10 %. Для даної категорії пацієнтів існують лише обмежені епідеміологічні дані про долю захворювання.

Початок у дорослих (від 20 до 60 років). Частота даного фенотипу становить близько 20 % від загальної кількості пацієнтів і спостерігається переважно у пацієнтів жіночої статі з досить м'яким клінічним фенотипом та дуже обмеженим спектром сенсibiliзації та, зазвичай, супроводжується нормальним рівнем загального IgE.

Дуже пізній початок (> 60 років). Фенотип з пізнім початком розвитку АД представляє собою когорту пацієнтів, яка в останні роки інтенсивно до-

сліджується. У межах цієї групи можна визначити, принаймні, 2 додаткових підгрупи: ті, хто раніше мав АД з більш тривалим періодом ремісії, та ті, у яких захворювання настає дуже пізно [4]. Часто у цих пацієнтів спостерігається дуже важка форма захворювання та високий рівень загального IgE.

Для дитячого віку характерні гострі ураження шкіри, а для більш пізнього, як правило, хронічні, у тому числі з ліхеніфікацією та вузловими інфільтраціями. Хронічна форма АД визначається як пуріго фенотип [3].

АД може асоціюватися з розвитком іхіозу, фолікулярного кератозу та важкої екземи (нульовий генотип філагрину). До морфологічних варіантів АД відносять нумулярну екзему, пруріго Бенє, лишайподібний дерматит та себорейну екзему. Крім цього виділяють локальні форми АД: екзема рук, синдром долонно-підоншовної еритродизестезії, дерматит повік, хейліт та дерматит сосків.

Отже, АД – це гетерогенне захворювання, яке може мати різні клінічні фенотипи, що використовуються як діагностичні критерії. У розвинутих країнах та в Україні використовуються діагностичні критерії Hanifin and Rajka. На додаток до класичних діагностичних критеріїв, визначення тяжкості захворювання, в основному, проводиться з використанням шкали SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis).

Наше теперішнє розуміння про АД різко змінилося протягом останніх років, головним чином, через значний прогрес у епідеміології та генетиці, величезний прорив у розумінні концепції атопічного маршу, а також розкриття нових аспектів щодо анамнезу хвороби та вивчення форм АД, які персистують впродовж усього життя.

Ризик розвитку АД вищий у дітей, що ростуть у малих сім'ях та з вищим соціально-економічним становищем. Усі ці фактори вказують на гігієнічну природу розвитку цього захворювання.

Гігієнічна гіпотеза була сформульована наприкінці 80-х років, виходячи з спостереження, що АД та сіпна лихоманка були менш поширені серед дітей Великобританії, які зростали у сім'ях з більшою кількістю старших братів і сестер.

Спочатку ця гіпотеза була пояснена тим, що у великих сім'ях більш висока контамінація з вірусними та бактеріальними патогенами. На моделях тварин було показано, що алергічні хвороби виникають, коли дозріваюча імунна система позбавляється обов'язкової стимуляції мікробними антигенами, особливо, якщо це відбувається безпосередньо після пологів або навіть внутрішньо матково [5].

У когортних та інтервенційних дослідженнях у країнах, що розвиваються, було показано, що гельмінти, зокрема нематоди і шистосоми, можуть захищати від розвитку АД, особливо, якщо такі експозиції з'являються вже під час вагітності [6].

Захисний ефект від розвитку АД може бути пов'язаний із споживанням непастеризованого

фермерського молока та експозицією ендотоксину грамнегативних бактерій. Час, як і ступінь впливу, швидше за все, має важливе значення, як це, наприклад, було показано для ендотоксину, де тільки високий рівень експозиції в ранньому віці має протекторні властивості.

З точки зору імунології, ця гіпотеза пояснюється наявністю дисбалансу між імунною відповіддю 1 та 2 типу. Мікробна стимуляція дендритних клітин через Toll-подібні рецептори на рівні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту або інших лімфоїдних тканин у ранньому віці може стимулювати регуляторні Т-клітини, які, у свою чергу, через виділення інтерлейкіну 10 та трансформуючого фактору росту β захищають від розвитку алергії [7].

Чітке визначення різних клінічних фенотипів, з одного боку, та потенційних біомаркерів з іншого є ключовими елементами для успішного розвитку нових та персоналізованих терапевтичних підходів у хворих на АД.

Роль імунного запалення в патогенезі атопічного дерматиту

Для атопічного дерматиту характерні різні типи запалення, які в літературі позначаються як ендотипи або субтипи. Ендотипи при АД мають значні варіації. Вони базуються на визначенні рівня IgE (ендогенний/екзогенний АД), стану мутації гену філагрину (FLG – Filaggrin), раси та віку.

Екзогенний АД характеризується збільшенням загального і алерген-специфічних IgE рівнів, еозинофілією та сімейною історією атопічних захворювань. Навпаки, для ендогенного АД характерно нормальний рівень IgE, і пацієнти, як правило, не мають особистої або сімейної історії атопії. Як ендогенний, так і екзогенний ендотипи демонструють сильну активацію Т-хелперів 2 типу, що підтверджується однаковою ефективністю при лікуванні дупілюмабом [8]. Однак, ендогенний АД демонструє білан сильну активацію Т-хелперів 17 та 22 типів, корелюючи з тяжкістю хвороби.

У хворих на IgE-залежну форму АД не спостерігається посилення спонтанної та індукованої продукції *in vitro* клітинами IL-10 як у гострому, так і в хронічному періоді захворювання. У свою чергу, у пацієнтів з IgE-незалежною формою АД спостерігається достовірне посилення індукованої продукції клітинами IL-10 у хронічному періоді захворювання. Крім цього, було показано, що у хворих з IgE-залежною формою АД, на відміну від IgE-незалежної, спостерігалася достовірне зниження показників спонтанної та індукованої продукції TGF- β клітинами *in vitro* в умовах загострення алергічного запалення, що ймовірно пов'язано із пригніченням функцій Treg-лімфоцитів [9].

Клінічна картина атопічного дерматиту у хворих під час загострення не завжди корелює з підвищенням рівня загального IgE. IgE-незалежна АД може проявлятися тільки рідкомаксиліарною шкірною дер-

женою ліхеніфікацією, екскоріаціями та інфільтрацією шкіри, стійкою алергічною реакцією на зовнішні подразники у різних вікових групах.

Було досліджено, що підвищення рівня загального імуноглобуліну Е корелює зі збільшенням концентрації CD22+лімфоцитів у крові у пацієнтів, де діти та їх батьки хворі на АД.

Мутації в гені FLG призводять до дефіциту філагрину, що викликає виникнення більш тяжкої та персистуючої форми АД, у порівнянні з диким генотипом цього гену. При мутації в гені відбувається імунна дисрегуляція, яка характеризується високою активністю інтерферону 1 типу, IL-1, частими шкірними інфекціями та присутністю алергії. Мутації FLG виявляються, приблизно, у 30 % хворих (рідко зустрічаються в афроамериканських популяціях). У пацієнтів з мутацією FLG може наступати ремісія в дорослому віці. Також було доведено, що ефективність дупілюмаба не залежить від статусу мутації FLG [10].

В українській популяції було виявлено, що частота мутації R501X та 2282del4 в гені філагрину зустрічається в 20,6 % випадків.

При початку запалення при АД відбувається різке підвищення рівнів Т-хелперів 2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, CCL1) та Т-хелперів 22 типів (IL-22, SI100A) [32]. Медіатори цих клітин супресують синтез білків тісних контактів кератиноцитів, таких як клаудини, що призводить до пошкодження бар'єрної функції епідермісу [11].

Нещодавно було продемонстровано, що вроджені лімфоїдні клітини 2 типу також можуть продукувати цитокіни Т-хелперів 2 типу. Незважаючи на те, що вони присутні набагато менше, ніж інші Т-клітини, вміст вроджених лімфоїдних клітин 2 типу в уражених ділянках шкіри є значно більшим, у порівнянні з контролем, тим самим, можливо, приводячи до додаткової активації Th-2 клітин [12].

Досліджено, що у дітей з хронічним безперервно-рецидивуючим перебігом АД, резистентним до традиційної терапії у 88,6 % випадків відмічається стафілококова колонізація шкіри, як в ізольованому вигляді, так і у вигляді мікет інфекції (стафілокок + гриби та стафілокок + інша бактеріальна флора) [13].

Активация Т-хелперів 2 типу полегшує зв'язування та колонізацію шкіри *Staphylococcus aureus*. IL-4 та IL-13 інhibують вироблення антимікробних пептидів (AMP), що призводить до розвитку бактеріальної інфекції та втрачає бар'єрної функції шкіри.

Медіатори (IL-17A, інгібітор пептидази 3/еллафін, CCL20), які асоційовані з активацією Т-хелперів 17 типу, постійно підвищуються у пацієнтів з гострими та хронічними формами АД, але на більш низьких рівнях, ніж у пацієнтів з псоріазом.

Цікаво, що при хронічному ураженні шкіри, IL-2 та IL-22 ефективно індукують Т-хелперів 1 типу (IFN- γ , CXCL1 та CXCL10), а не переміщують мутацію в ретинацію [14].

Song PI та інші виявили, що кератиноцити людини експресують рецептори CD14 та TLR4. Зв'язування ліпополісахариду (ЛПС) з рецепторним комплексом CD14/TLR4 на кератиноцитах призводить до вираженої секреції прозапальних цитокінів та хемокінів.

Після приєднання ЛПС до TLR4 відбувається активація внутрішньоклітинної сигналізації через MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) залежний шлях. MyD88-залежний шлях передачі сигналів призводить до активації мітоген-активованої протеїн-кінази (MAPK – mitogen-activated protein kinases) та ядерного фактору κ B (NF κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), з подальшою індукцією синтезу прозапальних цитокінів.

Більше 85 % пацієнтів з АД є сенсibilізованими до домашнього кліща, що підтверджується детекцією специфічних IgE до його алергенів. Алерген пилового кліща Der p2 імітує LPS-зв'язуючий сайт і призводить до активації MyD88, TLR2 та TLR4.

Було показано, що рівень експресії TLR4 на моноцитах крові у пацієнтів з АД був достовірно вищим, в порівнянні з контролем як в період загострення так і через 4 місяців після нього [14]. Також відомо, активація TLR2 та TLR4 може сприяти підвищенню активності T α -17 клітин, що призводить до посилення синтезу IL-17a та IL-22.

Таким чином, можна припустити, що ендотоксини грамнегативних бактерій має дуальний ефект. З однієї сторони в грудному віці він стимулює T-регуляторні клітини, які супресують розвиток алергії, з іншої сторони у пацієнтів, у яких вже розвинувся atopічний дерматит, він призводить до активації як T-хелперів 1 типу так і T-хелперів 2, 17, 22 типів. Такі дані, очевидно, пов'язані з гепатитом, які відповідають за біологічні ефекти ендотоксини.

Молекулярно-генетичне прогнозування розвитку та перебігу atopічного дерматиту

Як показують різні дослідження, частота виникнення АД становить 72-86 % в однозиготних та 21-23 % у дизиготних близнюків. Повногеномний пошук асоціацій та дослідження однонуклеотидних поліморфізмів виявили величезну кількість локусів, які відповідають за ризик розвитку та перебігу АД.

Умовно ці гени можна поділити на 7 груп: 1) філагрини; 2) SPINK5 (serine protease inhibitor Kazal-type 5) та LEKT1 (lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor); 3) MHC; 4) гени вродженого імунітету (NOD1, NOD2, CD14, MBL2 – mannose-binding lectin, TLR2, TLR4, TLR6, TLR 9, DEFB1 – human β -defensin 1); 5) гени адаптивного імунітету (IL-1 α , IL- β gene, IL1RN – gene interleukin 1 receptor antagonist, IL1RL1 – interleukin 1 receptor-like 1, IL-4, IL-4R α , IL-8, IL-6, IL-9, IL-9R, IL-10, IL-12 p35, IL12R β 1 – IL-12-18, TNF- α , TNF- β , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3); 6) гени регуляції імунітету (CTLA-4, GITR, HVEM, VISTA, HVEM-1, HVEM-2, HVEM-3, HVEM-4, HVEM-5, HVEM-6, HVEM-7, HVEM-8, HVEM-9, HVEM-10, HVEM-11, HVEM-12, HVEM-13, HVEM-14, HVEM-15, HVEM-16, HVEM-17, HVEM-18, HVEM-19, HVEM-20, HVEM-21, HVEM-22, HVEM-23, HVEM-24, HVEM-25, HVEM-26, HVEM-27, HVEM-28, HVEM-29, HVEM-30, HVEM-31, HVEM-32, HVEM-33, HVEM-34, HVEM-35, HVEM-36, HVEM-37, HVEM-38, HVEM-39, HVEM-40, HVEM-41, HVEM-42, HVEM-43, HVEM-44, HVEM-45, HVEM-46, HVEM-47, HVEM-48, HVEM-49, HVEM-50, HVEM-51, HVEM-52, HVEM-53, HVEM-54, HVEM-55, HVEM-56, HVEM-57, HVEM-58, HVEM-59, HVEM-60, HVEM-61, HVEM-62, HVEM-63, HVEM-64, HVEM-65, HVEM-66, HVEM-67, HVEM-68, HVEM-69, HVEM-70, HVEM-71, HVEM-72, HVEM-73, HVEM-74, HVEM-75, HVEM-76, HVEM-77, HVEM-78, HVEM-79, HVEM-80, HVEM-81, HVEM-82, HVEM-83, HVEM-84, HVEM-85, HVEM-86, HVEM-87, HVEM-88, HVEM-89, HVEM-90, HVEM-91, HVEM-92, HVEM-93, HVEM-94, HVEM-95, HVEM-96, HVEM-97, HVEM-98, HVEM-99, HVEM-100); 7) гени регуляції клітинного циклу та апоптозу (p53, p21, p27, p29, p30, p33, p35, p37, p39, p40, p42, p44, p46, p48, p51, p53, p55, p57, p59, p61, p63, p65, p67, p69, p71, p73, p75, p77, p79, p81, p83, p85, p87, p89, p91, p93, p95, p97, p99, p101, p103, p105, p107, p109, p111, p113, p115, p117, p119, p121, p123, p125, p127, p129, p131, p133, p135, p137, p139, p141, p143, p145, p147, p149, p151, p153, p155, p157, p159, p161, p163, p165, p167, p169, p171, p173, p175, p177, p179, p181, p183, p185, p187, p189, p191, p193, p195, p197, p199, p201, p203, p205, p207, p209, p211, p213, p215, p217, p219, p221, p223, p225, p227, p229, p231, p233, p235, p237, p239, p241, p243, p245, p247, p249, p251, p253, p255, p257, p259, p261, p263, p265, p267, p269, p271, p273, p275, p277, p279, p281, p283, p285, p287, p289, p291, p293, p295, p297, p299, p301, p303, p305, p307, p309, p311, p313, p315, p317, p319, p321, p323, p325, p327, p329, p331, p333, p335, p337, p339, p341, p343, p345, p347, p349, p351, p353, p355, p357, p359, p361, p363, p365, p367, p369, p371, p373, p375, p377, p379, p381, p383, p385, p387, p389, p391, p393, p395, p397, p399, p401, p403, p405, p407, p409, p411, p413, p415, p417, p419, p421, p423, p425, p427, p429, p431, p433, p435, p437, p439, p441, p443, p445, p447, p449, p451, p453, p455, p457, p459, p461, p463, p465, p467, p469, p471, p473, p475, p477, p479, p481, p483, p485, p487, p489, p491, p493, p495, p497, p499, p501, p503, p505, p507, p509, p511, p513, p515, p517, p519, p521, p523, p525, p527, p529, p531, p533, p535, p537, p539, p541, p543, p545, p547, p549, p551, p553, p555, p557, p559, p561, p563, p565, p567, p569, p571, p573, p575, p577, p579, p581, p583, p585, p587, p589, p591, p593, p595, p597, p599, p601, p603, p605, p607, p609, p611, p613, p615, p617, p619, p621, p623, p625, p627, p629, p631, p633, p635, p637, p639, p641, p643, p645, p647, p649, p651, p653, p655, p657, p659, p661, p663, p665, p667, p669, p671, p673, p675, p677, p679, p681, p683, p685, p687, p689, p691, p693, p695, p697, p699, p701, p703, p705, p707, p709, p711, p713, p715, p717, p719, p721, p723, p725, p727, p729, p731, p733, p735, p737, p739, p741, p743, p745, p747, p749, p751, p753, p755, p757, p759, p761, p763, p765, p767, p769, p771, p773, p775, p777, p779, p781, p783, p785, p787, p789, p791, p793, p795, p797, p799, p801, p803, p805, p807, p809, p811, p813, p815, p817, p819, p821, p823, p825, p827, p829, p831, p833, p835, p837, p839, p841, p843, p845, p847, p849, p851, p853, p855, p857, p859, p861, p863, p865, p867, p869, p871, p873, p875, p877, p879, p881, p883, p885, p887, p889, p891, p893, p895, p897, p899, p901, p903, p905, p907, p909, p911, p913, p915, p917, p919, p921, p923, p925, p927, p929, p931, p933, p935, p937, p939, p941, p943, p945, p947, p949, p951, p953, p955, p957, p959, p961, p963, p965, p967, p969, p971, p973, p975, p977, p979, p981, p983, p985, p987, p989, p991, p993, p995, p997, p999).

transcription 6, GM-CSF – granulocyte macrophage colony-stimulating factor); 6) хемокіни (CCL5 C-Cmotif ligand 5, CCL11, CCL17, CCR3 – C-Cmotif receptor 3, CCR4 – C-Cmotif receptor 4, CMA1 – Mast cell chymase 1); 7) ферменти, які відповідають за метаболізм ліків (GST – glutathione S transferase, NAT-2 – N-acetyl transferase 2); 8) інші молекули (CTLA-4 – Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, KLK – kallikrein, RUNX1 – runt-related transcription factor 1, IRF2 – interferon regulatory factor 2, FCER1B – high affinity IgE receptor beta chain, PHF11 – plant homeodomain Zink finger 11) [15].

У рамках нашої роботи необхідно сфокусуватися на ролі поліморфізму рецепторів CD14 та TLR-4 в ризику розвитку та патогенезі АД.

Ген CD14 рецептору локалізується в хромосомі 5q31.1, має 2 екзона та 3900 нуклеотидів. У тих самих локусах знаходяться гени, які відповідають за синтез IgE. Вивченню C-159T поліморфізму (rs2569190) CD14 рецептора приділяють велику увагу [16]. Для цього поліморфізму характерне заміщення цитозину (C-цитозин) на тимін (T-тимін) у 159 позиції промоторної ділянки, що призводить до присутності в популяції гомозиготи по цитозину і тиміну (CC, TT) і гетерозиготи цитозин-тимін (CT).

Ген TLR4 розташований в хромосомі 9q32-33. Поліморфізм Asp299Gly (rs4986790) гену TLR4 призводить до однонуклеотидної заміни аденіну (A) на гуанін (G) у положенні +896 екзона 4, що призводить до заміщення аспарагінової кислоти на гліцину в 299 положенні поліпептидного ланцюга рецептора. При поліморфізмі Thr399Ile (399C>T, T399I, rs4986791) відбувається заміна тиміну на цитозин у ділянці 1,196 bp, що викликає заміщення ізодейніну на треонін у 399 положенні позаклітинного домену рецептору TLR-4.

У першому дослідженні по вивченню C-159T поліморфізму було показано, що у дітей з алергією та генотипом CC рівень загального IgE був достовірно вищим, у порівнянні з генотипом TT. Кількість позитивних шкірних тестів була достовірно більшою у пацієнтів з генотипом CC, в порівнянні з TT. В українській популяції був вивчений поліморфізм гену рецептора CD14 (C159T) у 275 пацієнтів з atopічним та 56 пацієнтів з неatopіческим фенотипом бронхіальної астми. У пацієнтів з неatopічною астмою частота розподілу генотипів достовірно відрізнялася ($\chi^2 = 14,86$, $p = 0,00012$) від atopічної. Результати дослідження показали, що протективні властивості по відношенню до розвитку неatopічної бронхіальної астми пов'язані з переважанням алеля T, а ймовірність захворюти на неatopічну астму – з перевагою алеля C [16].

В іншому дослідженні було встановлено, що у пацієнтів з T алелю спостерігається достовірно більша кількість позитивних шкірних алерготестів у порівнянні з C алеллю. Це в результаті дослідження було показано, що у пацієнтів з гомозиготами CC та CT частота захворюти на atopічний дерматит була вищою, ніж у пацієнтів з гомозиготами TT та CT.

Також у цих хворих з СТ та ТТ генотипом рівень IgE був достовірно вищим в порівнянні з СС.

При дослідженні поліморфізму Asp299Gly, було встановлено, що у пацієнтів з алелем G спостерігається більш важкий перебіг atopічної астми, у порівнянні з носіями алелю А. В дослідженні, яке проводилось в Полтавській області було показано, наявність мутантного алеля G більш ніж у 4 рази збільшувала ймовірність неконтрольованого перебігу atopічної бронхіальної астми [17].

В українській популяції поліморфізм Asp299Gly був вивчений у 275 пацієнтів з atopічним і 56 з не-atopічним фенотипом бронхіальної астми. У контрольній групі частота розподілу генотипів достовірно відрізнялася ($p = 0,037$) від atopічної бронхіальної астми. У пацієнтів з не-atopічною астмою частота розподілу генотипів достовірно не відрізнялася ($p = 0,423$) від контролю. Результати дослідження показали, що ризик розвитку atopічної бронхіальної астми пов'язаний зі збільшенням частоти алелю G і зменшенням А (ВШ = 1,634, $\chi^2 = 6,08$, $p = 0,014$) гена TLR-4 [18]. Вивчення генотипних частот поліморфізму TLR4 (Thr399Ile) показало, що гомозиготний СС генотип у пацієнтів з астмою (84,8 %) був достовірно вищим, у порівнянні з контролем (79,5 %). Частота гетерозиготного генотипу СТ була більшою в контрольній групі (19,0 %), у порівнянні з пацієнтами на atopічну астму (14,1 %). Також гомозиготний мутантний (ТТ) генотип більше зустрічається у контрольних суб'єктах (1,5 %), ніж у пацієнтів з астмою (1,1 %). Також виявлено, що генотип СС в порівнянні з СТ + ТТ має ВШ = 0,69, 95 % ДІ (0,49-0,98) зі значенням $P = 0,038$ [19]. Хоча, в іншому дослідженні не виявило взаємозв'язку між генетичними варіантами TLR4 399 та atopічними станами або астмою, а також не спостерігалось суттєвого зв'язку між цими генетичними варіантами та тяжкістю астми. Нещодавно проведений мета-аналіз також не виявив зв'язку поліморфізму Thr399Ile TLR-4 з ризиком розвитку atopічних захворювань.

Як підсумок, треба зазначити, що генетичний поліморфізм рецепторів CD14/TLR-4 у пацієнтів з atopічними захворюваннями має високу різноманітність. Хоча, більшість даних свідчить про зв'язок IgE з генотипами СС (C159T) CD14, AG (Asp299Gly) TLR-4 та СС (Thr399Ile) TLR-4.

Модифікація хронічного запалення під впливом місцевого та системного лікування. Роль пробіотиків

Ефективність лікування хворого з дерматитом залежить від адекватності підбраної лікарської речовини і форми препарату з урахуванням активності процесу, його глибини та індивідуальних характеристик пацієнта. Комбінація топічного глюкокортикоїду з антисептиком на гідрофільній основі забезпечує потрібний ефект препарату для лікування при запальних захворюваннях шкіри, може бути рекомендована як препарат вибору у пацієнтів із

дерматитом середньої тяжкості, із приспаною вторинною інфекцією та порушеною картиною первинного захворювання за умови неефективності або недостатньої ефективності топічних глюкокортикоїдів І-го класу активності [20].

Застосування емолієнтів у хворих на АД у період лікування є обов'язковою складовою терапії і значно впливає на регрес об'єктивних і суб'єктивних ознак захворювання. У міжрецидивний період емолієнти є основною базовою зовнішньою терапією.

Системне лікування рекомендують проводити при важких, хронічних та стійких формах АД та після ретельної оцінки в спеціалізованих центрах. Довготривале лікування з пероральною імуносупресивною терапією, зазвичай, призначають, коли місцеве лікування з використанням 3-го та 4-го класу кортикостероїдів та/або інгібіторами кальциневрину не є успішним. Циклоспорин є найбільш широко використовуваним препаратом, який призначається як для короткочасного лікування, так і для підтримуючої терапії у дорослих та дітей. Крім того, інші імуносупресивні засоби, такі як азатиоприн, мікофенолат мофетил та метотрексат, мають високу ефективність для лікування рецидивуючих та важких форм АД [21]. Також важливим є поєднувати ці імуносупресивні методи лікування з місцевими препаратами, що дозволяє краще контролювати запалення при АД.

Вузькосмугова (NB-UVB) та середньодозова (UVA1) ультрафіолетова терапія ефективна при резистентності до топічних кортикостероїдів, або коли присутні побічні ефекти системної терапії [22].

Біологічні препарати, особливо дупіліумаб, представляють собою перспективне лікування для дорослих пацієнтів з АД, оскільки вони пропонують більш зручні режими дозування ніж інші системні препарати, а також мають менше побічних ефектів. Уstekінумаб має також високу ефективність при залученні в патогенезі Т-хелперів 17, 22, 1, 2 типів. Хоча, дослідження по ефективності та безпечності цього препарату ще вивчаються. Апреміласт – це новий пероральний препарат, який модулює декілька протизапальних шляхів, спрямованих на інгібування фосфолієстерази IV типу (PDE4). Наразі проходять клінічні дослідження, по вивченню ефективності цього препарату.

Слід зазначити, що на сьогоднішній день практично відсутні препарати для лікування АД, які можуть модифікувати хронічне запалення або активувати природні супресорні імунні механізми, зокрема шляхом активації регуляторних Т-лімфоцитів. Хоча, саме пробіотики можуть мати такі властивості.

Найбільш часто використовуються *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pronionibacterium* і деякі дріжджі, такі як *Saccharomyces boulardii*. Їх користь доведена при лікуванні діареї після прийому антибіотиків, синдрому подразненого кишечника та запального захворювання кишечника.

Пробіотики модулюють місцеву мікробіоту шлунково-кишкового тракту та імунні реакції за

допомогою багатьох механізмів, включаючи пряме інгібування активності кишкових патогенів, зниження рН, індукцію механізму захисту епітелію та модифікацію імунорегуляції за рахунок зменшення прозапальних медіаторів.

Позитивний ефект від призначення пробіотиків виникає з кількох можливих імунологічних механізмів, включаючи модуляцію активації Тх-клітин, індукцію регуляторних Т-лімфоцитів (Treg) та поліпшення відновлення бар'єрної функції. Було показано, що пробіотичні бактеріальні штами інгібують реакцію клітин Тх-2 та стимулюють продукцію цитокінів Т-хелперами 1 типу. Крім того, застосування пробіотиків збільшує кількість популяції Т-регуляторних лімфоцитів в експериментальних моделях алергічних захворювань, включаючи АД, найбільш імовірно, індукуючи регуляторні дендритні клітини.

Пробіотики окрім імунної модуляції диференційовано співвідносяться з наявністю довголанцюгових насичених жирних кислот та коротколанцюгових жирних кислот. Ці кислоти можуть стимулювати Toll-подібні рецептори 4 типу або модулювати функцію регуляторних Т-клітин.

У рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали клінічну ефективність прийому пробіотичного штаму (*Lactobacillus salivarius* LS01) у лікуванні дорослих пацієнтів з АД. Було включено 38 хворих на АД, які приймали пробіотики на протязі 16 тижнів. Пацієнти, які отримували пробіотики, показали статистичне зниження індексів SCORAD ($p < 0,0001$) та DLQI ($p = 0,021$) наприкінці лікування у порівнянні з групою плацебо. Також було доведено, що лікування *L. salivarius* LS01 зменшує вироблення цитокінів Тх-2 типу, зберігаючи стабільну концентрацію Тх-1 цитокінів. У кінці лікування також спостерігалось статистично достовірне зниження стафілококів у фекаліях пацієнтів, які приймали пробіотики.

На мишиній моделі АД було показано, що міграція Т-регуляторних клітин в місця ураження знижувала активність запалення. Зменшення регуляторних Т-лімфоцитів в крові характерно для пацієнтів з загостренням АД в порівнянні з контролем. Треба зазначити що в цьому дослідженні рівні ІФ- γ , загального ІgЕ та еозинофілів не відрізнялись в контрольній та дослідній групі.

Штам BB-12 *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* має нерегулярну паличкоподібну форму і є одним з найбільш поширених бактерій, що входять до складу пробіотиків. У пацієнтів, які споживали йогуртний коктейль з BB-12, спостерігалось достовірне ($p = 0,0186$) зниження рівня експресії TLR-2 на CD14 + HLA-DR + клітинах та зменшення секреції ФНП- α , в тому числі і ЛПС-стимульованого в порівнянні до початку прийому.

Дисфункція шкірного бар'єру є одним з основних факторів, які обумовлюють розвиток АД. Використання штаму *Lactobacillus paracasei* в експерименті

ex vivo показали, що лактобацили здатні посилюти відновлення порушеної бар'єрної функції. Було досліджено, що лізати *Bifidobacterium longum* можуть знижувати реактивність та запалення шкіри.

У мета-аналізі, проведеному Кім та ін., було показано, що призначення пробіотиків призводить до достовірного зниження індексу SCORAD у дітей від 1 до 18 років та у дорослих. Ще в одному дослідженні було зафіксовано покращення індексу SCORAD при зниженні рівнів ІgЕ, ФНП- α та збільшення концентрації ІФ- γ , TGF- β в групі пробіотиків. У дослідженні Йошида та співавт. призначення штаму YY *Bifidobacterium breve* дорослим з АД на протязі 8 тижнів також привело до достовірного зниження індексу SCORAD.

Аналізуючи огляд літератури, можна заключити, що стимуляція імунної відповіді ендотоксеном грам-негативних бактерій через активацію рецепторного комплексу CD14/TLR4 має різні ефекти, які залежать від клінічного, імунологічного та генетичного поліморфізму атопічного дерматиту.

Ендотоксин у період вагітності та в ранньому віці має протекторні властивості щодо розвитку атопічного дерматиту шляхом активації регуляторних Т-лімфоцитів та Т-хелперів 1 типу. У пацієнтів, в яких уже розвинувся АД, ендотоксин стимулює активацію Т-хелперів 1, 17 та 22 типів. Крім цього при сенсibiliзації до алергенів кліщів домашнього пилу можлива стимуляція рецептора CD14/TLR4 антигеном Der p2. На генетичному рівні доведений зв'язок атопії з приналежністю до генотипів CC (C159T) CD14, AG (Asp299Gly) TLR-4 та CC (Thr399Ile) TLR-4.

Пробіотики володіють антагоністичними властивостями щодо активаційних механізмів запалення, в тому числі і ендотоксин-залежного. Так пробіотики стимулюють регуляторні Т-лімфоцити, збільшують синтез ІФ- γ та TGF- β , інгібують функцію Т-хелперів 2 типу, знижують секрецію ФНП- α та еозинофільного катіонного білку, знижують концентрацію загального та специфічних ІgЕ, зменшують колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* та відновлюють бар'єрну функцію шкіри.

ВИСНОВКИ

Наше теперішнє розуміння про АД різко змінилось протягом останніх років, головним чином, через значний прогрес у епідеміології та генетиці, величезний прорив у розумінні концепції атопічного маршу, а також розкриття нових аспектів щодо анамнезу хвороби та вивчення форм АД, які персистерують впродовж усього життя.

Чітке визначення різних клінічних фенотипів, з одного боку, та потенційних біомаркерів з іншого є ключовими елементами для успішного розвитку нових та персоналізованих терапевтичних підходів у хворих на АД.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Bieber T. Atopic dermatitis / T. Bieber // *The New England Journal of Medicine*. — 2008. — Vol. 358, No. 14. — P. 1483–1494.
2. Deckert S. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews / S. Deckert, C. Kopkow, J. Schmitt // *Allergy*. — 2014. — Vol. 69, No. 1. — P. 37–45.
3. Bieber T. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? / T. Bieber, A. M. D'Erme, C. A. Akdis [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2017. — Vol. 139, No. 4S. — P. S58–S64.
4. Tanei R. Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology / R. Tanei, Y. Hasegawa // *Geriatrics & Gerontology International*. — 2016. — Vol. 16 Suppl 1. — P. 75–86.
5. Bach J.-F. The protective effect of infections on immune disorders / J.-F. Bach // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2005. — Vol. 40 Suppl 1. — P. S8.
6. Flohr C. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited / C. Flohr, L. Yeo // *Current Problems in Dermatology*. — 2011. — Vol. 41. — P. 1–34.
7. Kantor R. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis / R. Kantor, J. I. Silverberg // *Expert Review of Clinical Immunology*. — 2017. — Vol. 13, No. 1. — P. 15–26.
8. Beck L. A. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis / L. A. Beck, D. Thaçi, J. D. Hamilton [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2014. — Vol. 371, No. 2. — P. 130–139.
9. Курченко А. І. Функціональна активність мононуклеарних клітин *in vitro* у хворих на atopічний дерматит за продукцією цитокінів (іІ-10 і іgf-β) у гострому і хронічному періоді захворювання / А. І. Курченко // *Імунологія та алергологія: наука і практика*. — 2013. — No. 3. — P. 24–28.
10. Hamilton J. D. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis / J. D. Hamilton, M. Suárez-Fariñas, N. Dhingra [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2014. — Vol. 134, No. 6. — P. 1293–1300.
11. Nomura T. Advances in atopic dermatitis in 2015 / T. Nomura, K. Kabashima // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2016. — Vol. 138, No. 6. — P. 1548–1555.
12. Halim T. Y. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive t helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation / T. Y. Halim, C. A. Steer, L. Mathä [et al.] // *Immunity*. — 2014. — Vol. 40, No. 3. — P. 425–435.
13. Попова І. Б. Аналіз структури мікробіоценозу шкіри у дітей, хворих на atopічний дерматит / І. Б. Попова, М. О. Дудченко, А. Ф. Артеменко, К. В. Васильєва // *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. — 2014. — No. 1–4. — P. 165–167.
14. Tsybikov N. N. Expression of tlr2 and tlr4 on peripheral blood monocytes during exacerbation of atopic dermatitis / N. N. Tsybikov, I. Petrisheva, E. V. Fefelova [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. — 2015. — Vol. 36, No. 6. — P. e140–145.
15. Al-Shobaili H. A. Molecular genetic of atopic dermatitis: an update / H. A. Al-Shobaili, A. A. Ahmed, N. Alnomaif [et al.] // *International Journal of Health Sciences*. — 2016. — Vol. 10, No. 1. — P. 96–120.
16. Бисюк Ю. А. С159Г поліморфізм гену рецептора cd14 у вірослих болюних с atopіческим и неatopіческим фенотипом бронхіальної астмої в популяції крима / Ю. А. Бисюк, В. А. Белоглазов, А. И. Дубовой, Л. К. Знаменская // *Імунологія та алергологія: наука і практика*. — 2013. — No. 4. — P. 9–15.
17. Крючко Т. А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой atopіческой бронхіальної астмої у дітей / Т. А. Крючко, Ю. А. Вовк, О. Я. Ткаченко // *Журнал «Здоровье ребенка»*. — 2012. — Vol. 5, No. 40. — P. 58–62.
18. Бисюк Ю. А. Поліморфізм (asp299gly) гену tlr-4 у вірослих болюних бронхіальної астмої с atopіческим и неatopіческим фенотипом в популяції крима / Ю. А. Бисюк // *Пульмонологія*. — 2014. — No. 3. — P. 68–72.
19. Sinha S. Role of tlr4 c>1196t (thr399ile) and tlr4 a>896g (asp299gly) polymorphisms in a north indian population with asthma: a case-control study / S. Sinha, J. Singh, S. K. Jindal [et al.] // *International Journal of Immunogenetics*. — 2014. — Vol. 41, No. 6. — P. 463–471.
20. Калюжна Л. Д. Місце топічних глюкокортикоідів у лікуванні дерматитів різної етіології / Л. Д. Калюжна // *Здоровья женщины*. — 2016. — Vol. 114, No. 8. — P. 33–36.
21. Védie A.-L. Long-term use of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a monocentric retrospective study / A.-L. Védie, K. Ezzedine, E. Amazan [et al.] // *Acta Dermato Venereologica*. — 2016. — Vol. 96, No. 6. — P. 802–806.
22. Saeki H. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016 / H. Saeki, T. Nakahara, A. Tanaka [et al.] // *The Journal of Dermatology*. — 2016. — Vol. 43, No. 10. — P. 1117–1145.

Отримано 17.09.2018

Литус В. И., Деркач Н. В., Литус С. И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени И. А. Шумкина, г. Киев, Украина

Клинические и иммуногенетические особенности течения atopіческого дерматита

Резюме. Актуальность. Atopіческим дерматитом (АД) страдает 10–20% педиатрического и 1–3% взрослого населения. Распространенность АД в течение последних 30 лет выросла во всем мире, включая около пятой части населения развитых стран. Atopіческий дерматит и не atopіческая экзема

является хроническим воспалительным заболеванием кожи, представляет серьезную проблему общественного здоровья во всем мире. Эта болезнь имеет существенный социально-экономическое бремя частично из-за отсутствия эффективного лечения, способного контролировать болезнь, вплоть до

срочной перспективе. **Целью исследования** стал анализ современных представлений патогенеза и особенностей течения атопического дерматита. **Материалы и методы.** В процессе исследования были использованы методы семантического оценивания научных документов, а также методы структурного и логического анализа. В исследовании использованы материалы планирования и выполнения диссертационной работы по специальности 14.01.20 - кожные и венерические болезни и 14.03.08 - иммунология и аллергология. **Результаты.** В статье представлены результаты анализа обзора современных научных исследований патогенеза и особенностей течения атопического дерматита. Проанализированы последние направления научного поиска, научная повизна, теоретическое и практическое значение достижений научных исследований в практическом здравоохранении. Освещены

подходы к современной профилактике и лечению атопического дерматита. **Выводы.** Наше настоящее понимание о АД резко изменилось на протяжении последних годов, главным образом, из-за значительного прогресса в эпидемиологии и генетике, огромный прорыв в понимании концепции атопического марша, а также раскрытия новых аспектов анамнеза болезни и изучения форм АД, которые перенестируются в течение всей жизни. Четкое определение различных клинических фенотипов, с одной стороны, и потенциальных биомаркеров с другой являются ключевыми элементами для успешного развития новых и персонализированных терапевтических подходов у больных АД.

Ключевые слова: атопический дерматит; воспаление; биомаркеры; генотип; интерлейкины; полиморфизм; лимфоциты; пробиотики

V. I. Litus, N. V. Derkach, O. I. Litus

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Clinical and immunogenetic features of an atopic dermatitis course

Abstract. Background. Atopic dermatitis (AD) affects 10-20% of pediatric and 1-3% of adult population. The prevalence of AD has grown worldwide over the past 30 years, which includes about one fifth of the population of developed countries. Atopic dermatitis or atopic eczema is a chronic inflammatory disease of the skin, which is a major public health problem worldwide. This disease has a significant socio-economic burden, partly due to the lack of effective treatment that can control the disease in the long run. The purpose of the study was to analyze modern concepts of pathogenesis and features of the atopic dermatitis. **Materials and methods.** In the process of research, methods of semantic evaluation of scientific documents, as well as methods of structural and logical analysis were used. The research used materials for planning and implementation of dissertation work on specialty 14.01.20 - skin and venereal diseases and 14.03.08 - immunology and allergology. **Results.** The article presents the results of the analysis of the review of modern scientific re-

searches of pathogenesis and features of the course of atopic dermatitis. The last directions of scientific research, scientific novelty, theoretical and practical significance of achievements of scientific researches in practical health care have been analyzed. Illuminated approaches to modern prevention and treatment of atopic dermatitis. **Conclusions.** Our current understanding of AD has changed dramatically over recent years, mainly due to significant progress in epidemiology and genetics, a huge breakthrough in understanding the concept of atopic march, as well as revealing new aspects of the history of disease and the study of forms of AD that persist throughout life. Clear definition of various clinical phenotypes, on the one hand, and potential biomarkers on the other, are key elements for the successful development of new and personalized therapeutic approaches in patients with AD.

Keywords: atopic dermatitis; inflammation; biomarkers; genotype; interleukins; polymorphisms; lymphocytes; probiotics