

УДК 616.5-002:615.37

## ІМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПІЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень)

*В.І. Степаненко, К.Є. Іщайкін, П.П. Рижко, І.П. Кайгашев*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ  
Українська медична стоматологічна академія, Київ

**Ключові слова:** atopічний дерматит, патогенез, імуносупресивна терапія, елідел.

Згідно з літературними даними, останніми роками в усіх частинах світу спостерігається зростання рівня захворюваності населення на нейродерматози, серед яких на особливу увагу заслуговує atopічний дерматит (АД) [14, 28].

Досить високий рівень захворюваності на atopічний дерматит в Україні. Зокрема, за даними статистичної звітності, у 2003 році зареєстровано 76 225 випадків АД (159,5 на 100 тисяч), в тому числі у 46 627 дітей (618,9 на 100 тис.). Найвищі показники цього дерматозу зафіксовано в Донецькій області — 8833 (185,6 на 100 тис.), зокрема в 5710 дітей (880,1 на 100 тис.); Львівській — 6136 (236,9 на 100 тис.); 5178 випадків у дітей (1122,2 на 100 тис.); Дніпропетровській — 5669 (160,8 на 100 тис.), 3531 — у дітей (679,0 на 100 тис.). Ці дані свідчать, що atopічний дерматит є важливою медико-соціальною проблемою.

Характерним для АД є хронічний рецидивуючий перебіг, інтенсивний свербіж, типові морфологічні вияви, білий дермографізм, складність лікування.

Атопічний дерматит розпочинається, як правило, у дитячому віці. Виникненню та загостренню сприяє низка провідних чинників: спадкова схильність (алергійні захворювання у батьків), штучне вигодування дитини з перших днів життя, ексудативний діатез у дитячому віці з подальшою трансформацією у екзему, розлади ендокринної системи та обмінних процесів, функціональні розлади центральної і вегетативної нервової системи, порушення функцій внутрішніх органів (травного каналу, печінки) різноманітні інтоксикації, фокальна інфекція.

Крім того, алергенами, що реалізують розвиток клінічних виявів АД, можуть бути лікарські засоби, харчові продукти, побутовий пил, домашні кліщі тощо.

Атопічний дерматит часто поєднується з іншими алергійними захворюваннями, зокрема з бронхіальною астмою, вазомоторним ринітом, кропив'янкою. Потрібно також зазначити, що в більшості хворих на цей дерматит різнопозитивні імуноалергійні тести, які свідчать про присутність моноалергентних автоантитіл.

Клінічний розвиток АД характеризується нападами виснажливого свербіжу, що охоплює досить великі ділянки спочатку зовсім незміненої шкіри. У

подальшому розвивається дифузна ліхенізація та інфільтрація, шкіра стає сухою, вкривається тонкими лусочками, екскоріаціями, кров'яними кірками. На периферії вогнищ ураження помітні розсіяні або згруповані попігональні папули. Перебіг atopічного дерматиту тривалий, загострення виникає переважно восени та взимку, влітку часто настає спонтанна ремісія.

Зростання рівня захворюваності на АД та достатньо висока резистентність до загальноприйнятої терапії потребує детального розгляду патогенезу цього дерматозу, зокрема з урахуванням новітніх досягнень медичної науки з цієї проблеми. Зважаючи на значні успіхи сучасної імунології, дослідники розглядають АД як імунозалежний дерматоз. Це доведено клінічними спостереженнями щодо цього захворювання після пересадження кісткового мозку від хворих з atopічною схильністю та у хворих з важкими дефектами Т-клітинного імунітету [26].

Відомо, що найважливішим ланцюгом імунних порушень при АД слід вважати Т-клітинний імунітет [5]. Дефект клітинного імунітету виявляється на всіх рівнях: кількісному (зниження кількості Т-клітин) та функціональному (порушення продукції інтерлейкінів (IL) та клітинно-опосередкованих реакцій). Деякі автори вважають, що ступінь порушення показників клітинного імунітету залежить від клінічних особливостей перебігу захворювання [7, 10, 17]. Доведено: в патогенезі АД роль Th<sub>1</sub> та Th<sub>2</sub> типів не рівноцінна на різних етапах процесу — в гостру фазу на клітинах підвищена експресія і — РНК IL-13 (характерно для Th<sub>1</sub> клітин), а в модуляції хронічного процесу більша роль належить IL-12. Відомо, що різні субпопуляції хелперних лімфоцитів істотно змінюють свою активність при АД [16]; важливе значення надають також стану супресорної популяції Т-лімфоцитів [6].

При АД, як і при інших atopічних захворюваннях, встановлено підвищення функціональної активності не тільки Т-, а і В-клітин, що виявляється у реакціях бласттрансформації, по експресії активаційних маркерів та активності деяких ферментів, що пояснює гіперактивацію гуморальної ланки [1].

Таким чином, іншою важливою особливістю патогенезу АД є активація гуморального імунітету,

наприклад, виражена гіперпродукція імуноглобулінів класу E (IgE), патологічне збільшення концентрації сироваткових імуноглобулінів класу M (IgM) та G (IgG).

Наведені вище дані характеризують особливості системної реакції імунітету в розвитку АД. Однак більше патогенетичне значення має оцінка стану імунокомпетентних структур шкіри. Імунокомпетентні клітини шкіри здійснюють свої функції не як фіксована тканина, а як рециркулюючі клітини [2]. Лімфоїдні клітини шкіри мають специфічний антиген (CLA — cutaneous lymphocyte antigen), що визначає їхній хомінг та дає змогу брати участь у формуванні локальних шкірних реакцій [25]. Велику роль у взаємодії клітин шкіри та імуноцитів відіграють IL — найважливіші комунікативні молекули, що реалізують імунологічний вплив на клітини дерми. Експресія CLA посилюється під впливом IL-12, TGF та IL-6 [15]. Бактеріальні суперантигени за рахунок стимуляції IL-12, сприяють експресії CLA лімфоцитами, а за рахунок макрофагальних IL-1 та TNF — E-селектину ендотеліоцитами. Підвищена експресія E-селектину та інших молекул адгезії під впливом IL-1 та TNF, а також активного транспорту лімфоцитів, еозинофілів та макрофагів у вогнище ураження за рахунок дії хемокинів призводить до ушкодження кератиноцитів при шкірному свербіжі [21, 23].

Для розуміння патогенезу АД важливим є питання про лускові механізми патологічного процесу в шкірі. Багато авторів надають вирішального значення у ньому індивідуальним алергенам, що індують IgE-залежну відповідь. При цьому значна роль належить генетичним механізмам регуляції імуногенезу. Відомо близько 20 генів, пов'язаних з atopічною схильністю. Підвищену увагу заслуговує ділянка на 5-й хромосомі (5q 31-33), яка містить кластер генів IL-3, IL-4, IL-5 та GM-KCF (цитокіни, притаманні Th 2 профілю). На усіх стадіях АД T-лімфоцитарна інфільтрація та експресія цитокінів 2 типу IL-4/IL-13 зберігається.

Виявлені імунні порушення при АД є патогенетичним обґрунтуванням для проведення імунокоригувальної терапії цього дерматозу. До препаратів, які володіють такою активністю, належать відомі своїм імуносупресивним впливом глюкокортикостероїди. Разом з тим багаторічний досвід застосування глюкокортикостероїдів при АД свідчить про недоцільність їх призначення цим хворим системно, попри їхні потужні протизапальні властивості та імуносупресивну дію. Глюкокортикостероїди сприяють зниженню кількості T-хелперів і T-супресорів, пригнічують фагоцитоз, зменшують ефекти комплементу й IL-2, експресію антигенів HLA-DR на мембранах антигенпрезентуючих клітин, мають здатність розпізнавати чужорідні антигени, підвищують катаболізм антитіл. Припускається можливість їхнього нетривалого застосування лише в тяжких клінічних випадках, зокрема при дифузних і ексудативних формах АД, резистентних до інших засобів [4]. Слід зауважити, що дітям ці препарати призначати не рекомендується [8].

Наприкінці вісімдесятих років ХХ століття як імуносупресант у лікуванні АД почали використовувати циклоспорин А (сандимун), що зменшує стимуляцію і проліферацію T-клітин. Клінічні спостереження засвідчили, що у тяжких випадках він дає більше виражений терапевтичний ефект, ніж інші ліки [12, 18]. Крім протизапальної дії, під час прийому циклоспорину-А помітно зменшувався свербіж. Можливість складних, а іноді і незворотних побічних ефектів (нефротоксична і гепатотоксична дія, артеріальна гіпертензія, тремор) виключає широке застосування сандимуну при АД, але в особливих випадках його рекомендують як один із препаратів вибору третього ряду [12]. Приймають перорально у дозі до 2 мг/кг на добу, розподіляючи її на 2 прийоми. Якщо через 1 міс поліпшення не настає, то дозу поступово збільшують, але вона не повинна перевищувати 5 мг/кг. Під час лікування у хворих потрібно постійно визначати вміст креатиніну в сироватці крові. Препарат циклоспорину — неорал — використовують у рідкому вигляді, завдяки мірним насічкам можна точно визначати дозу при пероральному застосуванні.

Для лікування АД запропоновано також і інші методики, які передбачають використання лікарських препаратів слабкої імуносупресивної дії. Наприклад, описано досягнення позитивних результатів комбінованим застосуванням імуносупресора слабкої дії індометацину та неспецифічних імунокоректорів продигіозану або пірогеналу [3]. Деякі автори зауважили імуносупресивний ефект плазмаферезу, лімфаферезу, лейкоферезу [9].

До середини вісімдесятих років ХХ століття препарати групи макролідів були відомі тільки як антибактеріальні засоби, але під час досліджень з пошуку природних імуносупресантів з культури *Streptomyces tsukubaensis* виділено речовину з макролідною структурою, що володіє сильною інгібувальною дією на T-лімфоцити [14], тож вони набули статусу ще і ефективних імуномодуляторів.

Такролімус (FK 506) став першим імуномодульовальним препаратом, який при зовнішньому застосуванні не призводив до системних ефектів, характерних для сильних імуносупресорів [13]. Ключовими властивостями такролімусу виявились здатність пригнічувати дегрануляцію гладких клітин та синтез ними медіаторів і цитокінів. В експерименті такролімус знижував експресію молекул активації клітин, зокрема рецепторів IL-2, HLA класів 1 і 2. Виявлено, що такролімус майже в 100 разів активніший *in vitro*, ніж бетаметазону валерат у пригніченні стимулювальної функції клітин. Під час шкірної біопсії у хворих з клінічним ефектом після місцевого лікування такролімусом спостерігалось зниження експресії високоафінного рецептора для Ig на клітинах Лангерганса і запальних дендритних епідермальних клітинах. Доведено, що такролімус, на противагу дексаметазону, пригнічує проліферацію, індуквану стафілококовим ентеротоксиком в мононуклеарних клітинах периферичної крові хворих на АД та здорових добровольців. Ці результати можуть пояснити ефект застосування такролімусу у пацієнтів, резистентних до лікування місце-

вими кортикостероїдами. При лікуванні такроліму-сом хворих на АД також виявлено зниження ступеня стафілококової колонізації [22]. Місцево такролімус не змінює функції фібробластів, і за рахунок цього не спричинює атрофії шкіри. Такролімус при місцевому, як і при системному застосуванні не викликає гіпертрихозу, що спостерігається під час прийому циклоспорину системної дії [24].

Разом з тим у разі тривалого застосування на великій поверхні загального покриву такролімус спричинює деякий системний ефект, що накладає певні обмеження на терміни його використання. Такролімус показаний короткими і періодичними середньотривалими курсами в терапії АД середнього і тяжкого клінічного перебігу, а також у випадках, коли традиційна терапія виявилася неефективною.

На відміну від такролімусу пімекролімус (SDZ ASM 981, ріместролімус, елідел) розроблено спеціально як протизапальний зовнішній засіб для лікування дерматитів. Цей препарат також належить до групи макролактамних імуномодуляторів і є похідним асcomedину. Принциповою відмінністю пімекролімусу є більше виражена, ніж у такролімусу, ліпофільність, унаслідок чого елідел розподіляється переважно в шкірі і практично не проникає в системний кровообіг. У клінічних і лабораторних дослідженнях встановлено, що елідел, не володіючи системним ефектом, здатний на місцеву протизапальну дію, співвідносно з дією такролімусу [19]. Пімекролімус вибірково, спрямовано пригнічує активацію Т-клітин та мастоцитів шляхом блокування синтезу і вивільнення запальних цитокінів. Як і такролімус для зовнішнього застосування, не викликає атрофії шкіри й інших побічних ефектів, властивих глюкокортикостероїдам у разі їхнього тривалого застосування. Пімекролімус специфічно зв'язується з цитозольним рецептором, макрофіліном-12 та інгібує кальційзалежну фосфатазу кальціневрин, потрібну для транслокації нуклеарного фактора активованих Т-лімфоцитів у ядро. У результаті, блокуючи транскрипцію ранніх цитокінів, він пригнічує активацію Т-лімфоцитів. Зокрема в наномольних концентраціях пімекролімус інгібує синтез у людських Т-лімфоцитах IL-2, IL-3, IL-4, IL-8, IL-10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  та проліферацію Т-лімфоцитів у відповідь на стимуляцію Т-клітинних рецепторів. Ця речовина також перешкоджає вивільненню з активованих гладких клітин таких медіаторів запалення, як гістамін, триптаза, TNF- $\alpha$ . Особливості структури молекули пімекролімусу додають речовині ліпофільних властивостей, що зумовлює її високу спорідненість зі шкірою і шкірну селективність протизапальної дії [14].

Слід зазначити, що на відміну від пімекролімусу кортикостероїди не мають клітинно-селективного механізму дії, що і лежить в основі розвитку їхніх побічних ефектів. Пригнічення синтезу колагену кортикостероїдами зумовлює атрофію шкіри, а вплив на клітини Лангерганса призводить до зміни місцевих механізмів імунної відповіді. Тоді як пімекролімус (завдяки строгій селективності дії) практично не впливає на місцеві і системні імунологічні реакції, ріст кератиноцитів, фібробластів і ендотеліальних

клітин [13]. Крім того, *in vitro* після взаємодії тканинних базофілів з комплексом антиген/IgE пімекролімус запобігає антиген/IgE-опосередкованому вивільненню цитокінів і медіаторів запалення з гладких клітин. Швидкість проходження пімекролімусу через шкіру в 60—110 разів менша, ніж у кортикостероїдів, що лежить в основі його потужної місцевої дії.

Поява подібних препаратів відкриває, без перебільшення, нову еру в лікуванні алергічного запалення шкіри й у першу чергу при АД. Такий препарат, як пімекролімус, здатний заповнити «білу пляму» в терапії АД, що виникає між застосуванням зовнішніх глюкокортикостероїдів у період тяжкого загострення захворювання і косметичних засобів, які зволожують шкіру протягом ремісії. На сьогодні накопичено достатньо інформації про рандомізовані дослідження ефективності пімекролімусу як у дорослих пацієнтів, так і в дітей. Ці дані доводять, що пімекролімус дає змогу швидко досягти стійкої клінічної ремісії при загостренні захворювання і запобігти прогресуванню загострення до фази виражених клінічних виявів без використання зовнішніх глюкокортикостероїдних препаратів [27]. Але основним призначенням пімекролімусу є тривалий контроль загострень АД, завдяки чому можна починати прийом препарату з появою найперших ознак загострення і викликати ремісію без зовнішніх глюкокортикостероїдів та інших протизапальних засобів, що їх використовують у дерматологічній практиці. Оскільки пімекролімус не має жодного з побічних ефектів глюкокортикостероїдів, його можна застосовувати довго. Він поліпшує перебіг АД за рахунок зниження інтенсивності і тривалості загострень унаслідок можливості раннього початку застосування. Дослідження тривалістю до 1 року в дітей у віці від 3 міс до 17 років засвідчили, що пімекролімус (елідел) у вигляді 1% крему можна використовувати за показниками для раннього лікування перших симптомів загострення дерматиту з метою запобігання прогресуванню загострення АД без обмеження терміну застосування. При цьому спостерігалися вірогідне зменшення кількості тяжких загострень захворювання, збільшення тривалості клінічної ремісії й істотне зниження потреби в прийомі зовнішніх глюкокортикостероїдів [27].

Особливе значення мають результати застосування еліделу в маленьких дітей, хворих на АД. Це пов'язано з тим, що можливість традиційного зовнішнього протизапального лікування у дітей грудного віку досить обмежені.

У дослідженнях деякі автори виявили, що 1% крем пімекролімусу (елідел) ефективно контролює симптоми гострого стану (свербіж, еритема, набряк) у дорослих та дітей, хворих на АД; значне пригнічення симптомів спостерігалось вже протягом першого тижня терапії, причому цей ефект зберігався наступні 6 тиж, а зниження свербежу і поліпшення сну наставало через 2—3 дні від початку терапії [20].

Таким чином, наведене вище вказує, що пошук нових методик лікування АД з використанням препаратів і засобів, які володіють імуносупресивними властивостями, досить актуальний і потребує подальшого поглибленого клінічного дослідження.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бережная Н.М. В-лимфоциты и патогенез атопических заболеваний // Intern J Immunorehab.— 1997.— № 6.— С. 101—108.
2. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Иммунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом // Арх. пат.— 1997.— № 58, Т. 6.— С. 7—12.
3. Грабовская О.В. Усовершенствование иммунокорригирующих методов терапии атопического дерматита на основе изучения динамики свойств циркулирующих иммунных комплексов криоглобулинов и комплемента: Автореф. ...канд. мед. наук: 14.00.11 / ЦКВИ.— М., 1996.— 18 с.
4. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей.— СПб, 1994.— 236 с.
5. Каламкарян А.А., Нурмухамбетов Ж.Н., Самсонов В.А. Изучение субпопуляций Т-лимфоцитов супрессоров у больных нейродерматитом в процессе специфической иммунотерапии. // Всесоюзный съезд дерматовенерологов, 8-й. Тезисы докладов. М., 1985.— С. 94—95.
6. Каложная Л.Д., Безверщенко И.А., Бойко М.Г. Влияние виллозена на слушивание антигенных детерминант T<sub>3</sub>+, T<sub>8</sub>+, T<sub>10</sub>+ в углобулиновой фракции сывороточных белков больных атопическим дерматитом // Вестн. дерматол.— 1994.— № 3.— С. 20—22
7. Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты атопического дерматита. // Вестн. дерматол. и венерол.— 1999.— № 3.— С. 14—17.
8. Лечение кожных болезней / Под редакцией Машкилейсона А.Л.— М., 1988.— 17 с.
9. Пакиргинов А. Б. Плазмаферез в комплексном лечении тяжело протекающих форм псориаза, атопического дерматита и ангиитов кожи: Автореф. ...канд. мед. наук: 14.00.11 / ЦКВИ.— М., 1991.— 16 с.
10. Сергеев Ю.В., Потеев Н.С., Зимин Ю.И. Классификация иммунодефицита и оценка дифференцированной иммунокорригирующей терапии у больных атопическим дерматитом. // Тез. Докл. 4 Всероссийского съезда дерматологов и дерматологов.— Челябинск, 1989.— Р. 285—286.
11. Berth Jones J., Finlay A.Y., Zaky I. et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study // J. Am. Acad. Dermatol.— 1996.— Vol. 34, N 6.— P. 1016—1021.
12. Berth Jones J., Graham Brown R.A., Marks R. et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in severe adult atopic dermatitis // Br. J. Dermatol.— 1997.— Vol. 136, N 1.— P. 76-81.
13. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group // J. Allergy Clin. Immunol.— 1998.— 102 (4 Pt. 1).— P. 637—644.
14. Bornhord E., Burgdorf W., Wollenberg A. // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 45.— N 5.— P. 736—743.
15. Butcher E., Picker L. Lymphocyte homing and homeostasis // Science.— 1996.— Vol. 272.— P. 60—66.
16. Cooper K.D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy // Invest. Dermatol.— 1994.— 102.— P. 1.— P. 128—137.
17. Fabrizi G., Romano A., Vultaggio P. et al. Heterogeneity of atopic dermatitis defined by the immune response to inhaled and food allergens // Eur. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 9.— P. 380—384.
18. Gaid P., Alijotas J., Lopez A. et al. Cyclosporine A in atopic dermatitis // Allergol. Immunopathol (Madr).— 1993.— Vol. 21, N 5.— P. 169—172.
19. Hanifin J.M., Chan S.C. Diagnostic and treatment of atopic dermatitis // Dermatological Therapy.— 1996.— Vol. 1.— P. 9—18.
20. Ho V., Gupta A., Takaoka R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants // J. Pediatr.— 2003.— 142 (2).— P. 155—162.
21. Kupper T.S. Interleukin-1 and other human keratinocyte cytokines: molecular and functional characterization. In: Callen J., Dahl R., Schachner L., Stegman S., editors. Advances in Dermatology. Chicago: Year Book Medical Publishers 1988.— P. 293—307.
22. Leung D.Y.M. Role of staphylococcus aureus in atopic dermatitis. In T. Bieber, D.Y.M. Leung (Eds.) // Atopic dermatitis.— 2002.— Marcel Dekker, New York, p. 401—418.
23. Nickoloff B., Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin // J. Am. Acad. Dermatol.— 1994.— Vol. 30.— P. 35—46.
24. Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V. et al. European/Canadian Tacrolimus Ointment Study Group (2002). Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol.— 109 (3).— P. 539—546.
25. Santamaria L.F. et al. Allergen specificity and endothelial transmigration of T-cells in allergic contact dermatitis and atopic dermatitis are associated with cutaneous lymphocyte antigen // Int. Arch. Allergy Immunol.— 1995.— 107.— 1—3.— P. 359—362.
26. Saurat J.-H. Eczema in primary immune deficiencies: clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome // Acta Derm. Venereol.— 1985.— Vol. 114.— P. 125—128.
27. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Cildren) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // Pediatrics 2002.— 110 (1 Pt. 1) : e2.
28. Williams H.C. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis // Dermatol. Clin.— 1995.— Vol. 13.— N 3.— P. 649—657.

## ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

(Обзор современных литературных данных и обоснование перспективных направлений дальнейших исследований)

В.И. Степаненко, К.Е. Ищейкин, П.П. Рыжко, И.П. Кайдашев

В кратком обзоре литературы рассматриваются взгляды на современное состояние проблемы иммунопатогенеза атопического дерматита, а также рассматриваются возможности использования в лечении иммуносупрессивных препаратов системного и топического действия.

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS  
(Literature review)

V.I. Stepanenko, K.J. Ishcheikin, P.P. Ryszko, I.P. Kaidashev

The views on the immunopathogenesis of atopic dermatitis and the possibility of using in its treatment systemic and topical immunosuppressive medicines are presented.