

- Зв'язок між алергічним ринітом і алергічним кон'юнктивітом
- Навігація в мінливому ландшафті atopічного дерматиту: виклики та майбутні перспективи згідно з четвертою Давоською декларацією
- Дефіцит вітаміну D у пацієнтів з алергічним ринітом і його корекція

Бепантен® Сенсідерм

ЗАСПОКОЮЄ ТА ВІДНОВЛЮЄ ШКІРУ

При легкому та помірному ступені atopічного дерматиту та для шкіри, схильної до atopії

- Допомогає відновити порушений шкірний бар'єр¹
- Заспокоює свербіж вже через 30 хвилин¹
- Не містить стероїдів
- Для немовлят¹, дітей та дорослих



1. Stettler H et al. Improved itch relief with new product formulation for topical treatment in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: results from an exploratory trial. Key Opin Med – Dermatol News 2016;11:1-7

Реклама медичного виробу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Бепантен® Сенсідерм. Сертифікат відповідності №108/24/MD від 28.05.2024. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал, 4-а. СН-20241022-106

Олена Сергіївна НЯНЬКОВСЬКА, докторка медичних наук, професорка кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; Інститут наук про здоров'я, Медичний коледж Жешувського університету, м. Жешув, Польща

Сергій Леонідович НЯНЬКОВСЬКИЙ, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; Інститут наук про здоров'я, Медичний коледж Жешувського університету, м. Жешув, Польща

Марта Ігорівна ГОРОДИЛОВСЬКА, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Наталія Василівна КАМУТЬ, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

СУЧАСНІ ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ Й ОСОБЛИВОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ

Атопічний дерматит (АД) – це хронічне запальне захворювання шкіри, що характеризується порушенням епідермального бар'єра та шкірного мікробіому, свербезем у контексті аномальної імунної відповіді [1, 2].

АД має складну етіологію, включаючи генетичні, імунологічні й екологічні фактори, які спричиняють аномалії шкірного бар'єра й імунні дисфункції (рис. 1), що вважаються вирішальними для патогенезу АД [3, 4]. Тривають дослідження щодо тісного зв'язку між генетичними мутаціями та виникненням АД. Основні фактори, що мають важливий вплив на патогенез аномалій шкірного бар'єра при АД, включають зниження рівнів філагрину (FLG), керамідів і протимікробних пептидів, підвищення серинової протеази (SP), зниження інгібіторів SP і невпорядковані щільні контакти [5]. Патогенез, пов'язаний з імунною дисфункцією при АД, включає підвищення рівня сироваткового імуноглобуліну E (IgE), сенсibilізацію до алергенів, переважання цитокінів Th2, збільшення Т-клітин, що експресують шкірний лімфоцит-асоційований антиген, підвищення експресії високоафінного рецептора до Fc-фрагменту IgE (FcεRI) в запальних дендритних клітинах епідермісу та клітинах Лангерганса, а також експресії стромального лімфопоетину тимуса (TSLP) (рис. 1). Нещодавно як у шкірному бар'єрі, так і в імунологічному аспекті було виявлено генетичні мутації, пов'язані з АД. Що стосується шкірного бар'єра, то зазвичай є мутація в гені FLG. Існують також одонуклеотидні поліморфізми в інгібіторі SP SPINK5 і SP KLK7, мутації в білку щільного з'єднання клаудин-1 (CLDN1). Що стосується імунологічних реакцій, то існують мутації в рецепторі IgE FcεRb, генах, пов'язаних зі вродженим імунітетом, NOD1 і -2 та TLR2, -4 й -9, генах набутого імунітету IL-4, -5, -9, -10, -12, -13, -18, -31 і TSLP [5].

ІМУННА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

АД супроводжується імунним дисбалансом за участю клітин Th1, Th2 і регуляторних Т-клітин (Treg), що спричиняє зміни Th1- і Th2-опосередкованої імунної відповіді й IgE-опосередкованої гіперчутливості [6]. Рівні експресії цитокінів Th2 інтерлейкіну-4 (IL-4) й IL-13 підвищені при АД. Дупі-лумаб, моноклональне антитіло проти рецептора IL-4/IL-13, було ефективним для лікування АД у клінічних дослідженнях, що свідчить про вирішальну роль Th2-цитокінів за цієї патології [7]. У моделі АД на мишах популяція Treg-клітин із профілем цитокінів Th2 збільшується, показуючи, що патогенні Treg-клітини зростають, щоб посилити симптоми АД [8]. Імунна система при АД стає більш гетерогенною та складною з активацією інших імунних клітин, як-от клітини Th22 і Th17 [9].

TSLP – регуляція імунної відповіді при атопічному дерматиті

TSLP належить до сімейства цитокінів, тісно пов'язаний з IL-7 й експресується переважно епітеліальними клітинами шкіри, шлунково-кишкового тракту та легенів [10]. Кератиноцити в шкірі при АД експресують високі рівні TSLP, зумовлюючи ініціацію та загострення імунних відповідей у шкірі (рис. 2) [10]. TSLP індукуює активацію дендритних клітин для взаємодії з рецептором TSLP й α-субодиницею рецептора IL-7 (IL-7Rα), що призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів,

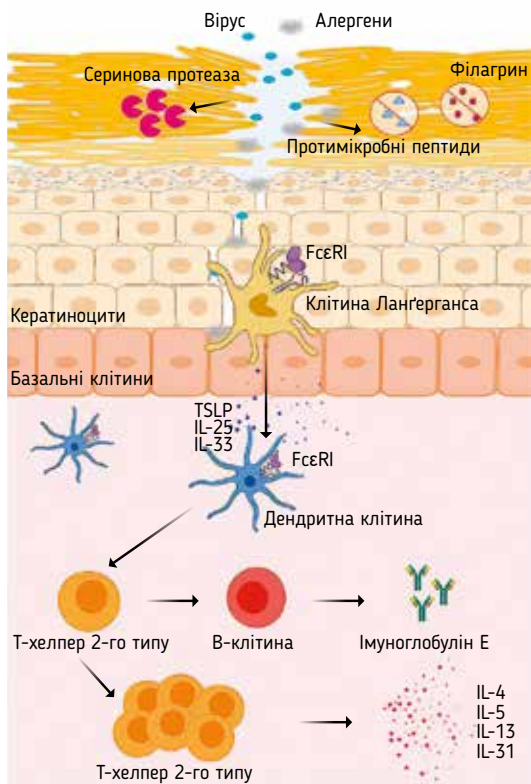


Рис. 1. Порушення шкірного бар'єра й імунна дисфункція при АД [4]

як-от перетворювач сигналу й активатор транскрипції-5 (STAT5) [4, 11]. TSLP індукує експресію ліганду OX40 (OX40L) у дендритних клітинах, що, своєю чергою, стимулює диференціацію наївних CD4⁺ Т-клітин у клітини Th2 для генерації цитокінів Th2 IL-4, IL-5 та IL-13 зі зниженням регуляції IL-10 й інтерферону-γ (IFNγ) [12-14]. Відповіді Th2, спричинені TSLP/OX40L, є критичними для розвитку АД. Крім того, було показано, що TSLP активує інші вроджені імунні клітини, як-от природні Т-клітини-кілери та базофіли, і модулює дозрівання В-клітин [15]. Отже, TSLP вважається ефективною терапевтичною мішенню для лікування АД (рис. 2). Пригнічення експресії TSLP дієколом, сполукою флоротаніну, добре підтверджується його ефективністю в покращенні шкірних симптомів, схожих на АД, у моделі АД, індукованого кліщем домашнього пилу, в мишей NC/Nga (рис. 2) [16]. Подібним чином флоксин О, косметичний барвник, знижував експресію TSLP у кератиноцитах і шкірі мишей, що корелювало з полегшенням симптомів, подібних до таких при АД, і зниженням рівнів IgE та гістаміну в сироватці крові в мишей (рис. 2) [17]. Ці результати демонструють позитивний зв'язок між зниженням експресії TSLP та лікуванням симптомів АД.

Участь ILC2 у патогенезі atopічного дерматиту

Вроджені лімфоїдні клітини (ILC) походять від звичайних лімфоїдних клітин-попередників і належать до лімфоїдної лінії. Однак ILC не експресують антигеноспецифічних рецепторів або маркерів

мієлоїдних чи дендритних клітин. ILC відіграють важливу роль у вроджених імунних реакціях на інфекцію та регуляції запалення й метаболізму. ILC включають природні клітини-кілери, нецитотоксичні групи ILC та клітини-індуктори лімфоїдної тканини. ILC класифікуються на підставі профілів транскрипції, ефекторних цитокінів і потенційних ефекторних функцій. Серед ILC група 2 (ILC2) нещодавно привернула велику увагу, оскільки вона бере участь в імунітеті 2-го типу. ILC2 реагують на місцеві антигени Th2, отримані від гельмінтів і вірусної інфекції, та виробляють цитокіни 2-го типу, як-от IL-4, -5, -9 і -13, що призводить до алергічного запального процесу [18, 19]. ILC2 розподіляються в різних тканинах, включаючи шкіру, легені, печінку, тонку кишку, кістковий мозок, селезінку та жирову тканину, сприяючи регуляції імунних відповідей Th2, гомеостазу й відновленню тканин і метаболізму.

Порушення регуляції або хронічна активація ILC призводить до загострення алергічних запальних захворювань, у тому числі АД. Хоча ILC2 присутні в здоровій шкірі людини, популяція ILC2 збільшується в шкірі пацієнтів з АД [20]. У трансгенних мишей, які експресують IL-33 із симптомами АД, ILC2 були значно збільшені в ураженій шкірі, регіональних лімфатичних вузлах і периферичній крові [21]. ILC у шкірі активуються TSLP, IL-33 й IL-25, які значно експресуються при АД. Ці результати свідчать про критичну роль ILC2 в алергічних захворюваннях шкіри, зокрема АД.

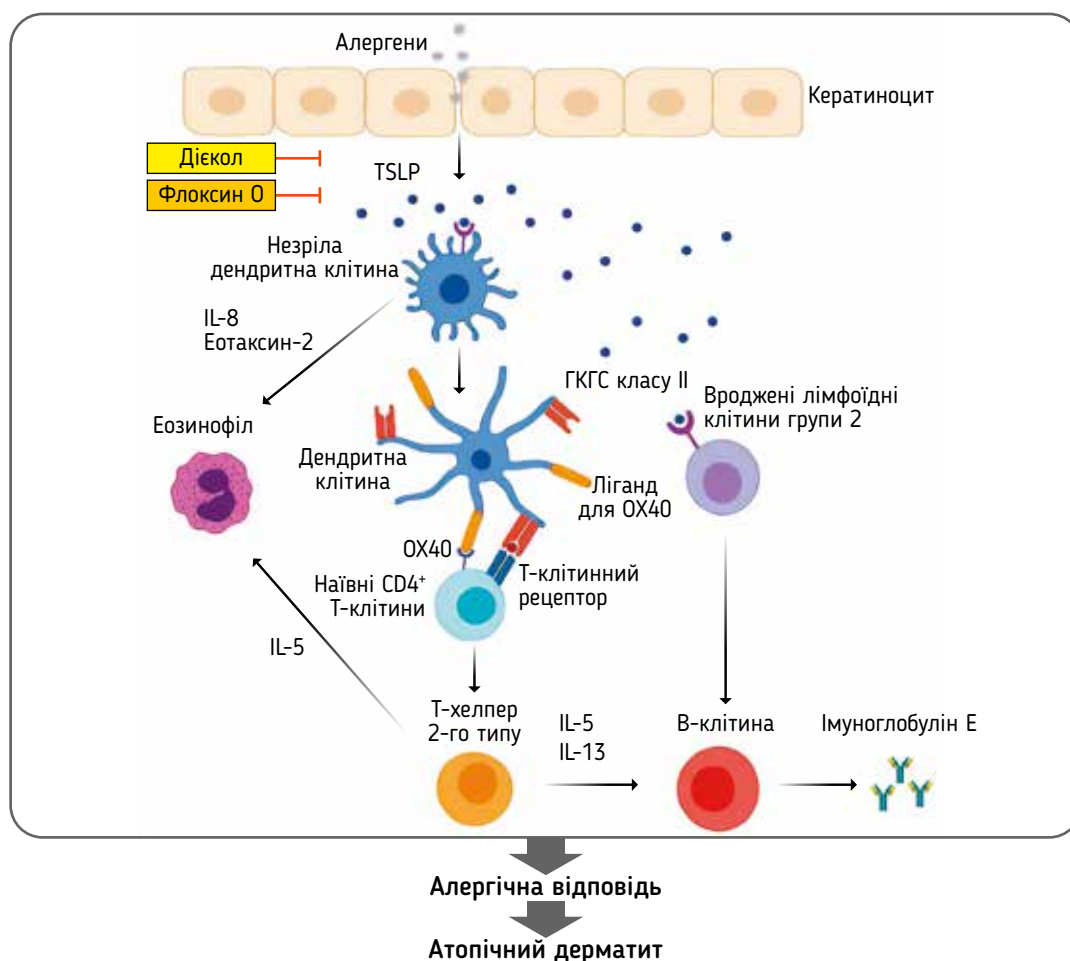


Рис. 2. Стромальний лімфопоетин тимуса (TSLP) ініціює вроджену та набуту фази алергічних імунних реакцій шкіри. TSLP індукуює дозрівання дендритних клітин для експресії OX40L, який, своєю чергою, диференціює наївні CD4⁺ Т-клітини в Th2-клітини для вироблення цитокінів Th2, як-от IL-4, -5 і -13, що призводить до секреції IgE з В-клітин. Разом з активацією вроджених лімфоїдних клітин групи 2 (ILC2) TSLP ініціює вроджені та набуті імунні відповіді АД.

Дієкол і флоксин О зменшують симптоми запалення, схожі на АД, пригнічуючи вироблення TSLP [4]

Toll-подібні рецептори й атопічний дерматит

Було припущено, що Toll-подібні рецептори (TLR) пов'язані з патологією та тяжкістю імунних реакцій при АД. Дисфункція TLR2 в ураженій шкірі пацієнтів з АД порушує нормальну імунну відповідь на *Staphylococcus aureus*, коменсальну бактерію в шкірі, тим самим збільшуючи колонізацію *S. aureus* в ураженій ділянці шкіри в пацієнтів з АД. Крім того, рівні TLR2 були знижені в макрофагах або мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC), які були виділені в пацієнтів з АД. Стимуляція лігандом TLR2 індукуює меншу продукцію цитокінів Th1/Th17, як-от IFN γ , IL-12 та IL-17F, і більшу продукцію цитокіну Th2 IL-5 у макрофагах або PBMC пацієнтів з АД, ніж у макрофагах і PBMC у пацієнтів, які не страждають на АД. Хоча передача сигналу TLR2 у відповідь на *S. aureus* є важливою для захисних імунних

реакцій під час гострої та початкової фаз АД, безперервна активація TLR2 сприяє імунній відповіді Th1, що призводить до загострення запалення на пізній стадії АД [4].

Певні штами видів *Candida* перебувають в атопічній шкірі, а віруси (як-от вірус простого герпесу) можуть загострити інші інфекції, чим погіршують запальні симптоми АД. TLR1, -2, -6 і -9 відповідають за розпізнавання інвазії патогенів й активацію імунних відповідей господаря, що свідчить про можливу роль TLR в імунних відповідях при ураженнях шкіри АД.

Генетичні поліморфізми в TLR змінюють уроджену імунну відповідь на інфекції, роблячи шкіру з АД чутливою до бактеріальних або вірусних інфекцій. Моноцити пацієнтів з АД з гетерозиготним поліморфізмом R753Q у TLR2 продемонстрували вищу продукцію IL-6 та IL-12 у відповідь на TLR2, ніж моноцити без мутації [22]. Частота R753Q у TLR2 була

значно вищою в італійських дітей з АД (16%), ніж у контрольних (6%), з тяжчим фенотипом [23]. Однак існує протилежний звіт, який демонструє відсутність кореляції між мутацією R753Q у TLR2 і тяжкістю АД у дітей у Туреччині [24].

Значення інфламасоми в розвитку atopічного дерматиту

Алергени кліщів домашнього пилу та *S. aureus* активують білок-3 (NLRP3) інфламасом, який містить NOD-, LRR- і піриновий домен, що свідчить про можливу роль запалення NLRP3 у патогенезі АД. *Dermatophagoides pteronyssinus* індукує активацію каспази-1 і секрецію IL-1 β у кератиноцитах. Збірка інфламасомного комплексу, який складається з NLRP3, асоційованого з апоптозом плямистого білка, що містить CARD (ASC), і каспази-1, була індукована *D. pteronyssinus*. Нокдаун NLRP3, ASC або каспази-1 призводить до пригнічення секреції IL-1 β й IL-18 з кератиноцитів, стимульованих *D. pteronyssinus* [25].

Експресія NLRP3 та каспази-1 знижується в шкірі з АД порівняно зі здоровою шкірою. Експресія каспази-1 по-різному регулюється цитокінами Th1 і Th2. Цитокіни Th1 посилюють, а цитокіни Th2 знижують експресію каспази-1. Отже, моноцити пацієнтів з АД мають порушення секреції IL-1 β при бактеріальній інфекції [26].

Оскільки IL-1 β індукує експресію TSLP залежним від NF κ B способом [27], цікаво, що активація запалення негативно регулює індуковану дибутилфталатом експресію TSLP у кератиноцитах [28]. Окрім того, IL-33, інший цитокін, що виробляється в шкірі при АД для

сприяння відповіді Th2, інактивується каспазою-1 [29]. Ці результати свідчать про те, що активація інфламасоми може знижувати регуляцію імунної відповіді Th2 через інгібування експресії TSLP та IL-33.

Рецептор AIM2 (білок, задіяний у таких біологічних процесах, як апоптоз, імунітет, уроджений імунітет, запальна відповідь, поліморфізм) дволанцюгової ДНК утворює інфламасоми, котрі продукують IL-1 β . Експресія білка AIM2 підвищена в шкірі, яка уражена АД, що свідчить про його роль у регуляції розвитку АД [30].

Взаємозв'язок між однонуклеотидними поліморфізмами в NLRP3 та сприйнятливості до АД вивчався у шведській популяції [31]. Поліморфізм rs10733113 у NLRP3 пов'язаний зі збільшенням загальних антитіл IgE в пацієнтів з АД чоловічої статі, але не жіночої [31]. Значення поліморфізму в NLRP3 і його інфламасомних компонентах потребує подальшого з'ясування.

Взаємозв'язок між шкірним бар'єром та імунною системою при atopічному дерматиті

Нормальний неушкоджений шкірний бар'єр вважається першим механізмом захисту організму від мікробів й алергенів, які пов'язані з АД, і часто є частиною вродженої імунної системи (рис. 3). І навпаки, імунна система господаря та цитокіни взаємопов'язані з експресією й функцією білків шкірного бар'єра. Отже, існує взаємозв'язок між шкірним бар'єром та імунною системою при АД.

Коно та співавт. повідомили, що підвищена активність TLR2 зміцнює щільні з'єднання, тоді

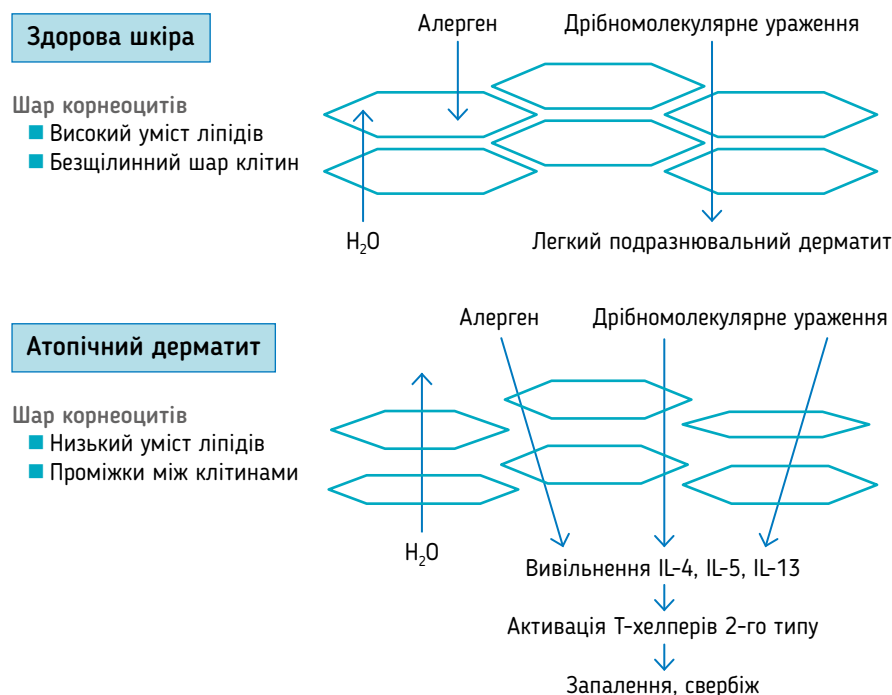


Рис. 3. Відмінність здорової шкіри та шкіри при АД

як активність TLR2 знижується при АД [32]. Посилена активність TLR2 може допомогти відновити функцію шкірного бар'єра шляхом відновлення функції щільних з'єднань у нормальній шкірі. Активація TLR2 індукує експресію білка щільних з'єднань CLDN1 і протимікробних пептидів, β -дефензинів і кателіцидину в нормальних кератиноцитах. Однак експресія та функція TLR2 змінюються в ураженій шкірі пацієнтів з АД, що призводить до зниження експресії білків щільних з'єднань і протимікробних пептидів.

Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що зниження функції щільних з'єднань тісно пов'язане з аномальним шкірним бар'єром при АД. Зменшення експресії CLDN1 при АД пов'язане з підвищеною сприйнятливістю до інфекції вірусу простого герпесу-1, експресію імунних маркерів Th2 і кількістю сироваткових IgE й еозинофілів [33]. Це вказує на те, що CLDN1 також пов'язаний з імунними аномаліями в пацієнтів з АД та їх сприйнятливістю до інфекції.

У відповідь на руйнування бар'єра кератиноцити виробляють медіатори 2-го типу, як-от TSLP, IL-25 та IL-33, які активують базофіли, ILC2 і дендритні клітини [34]. Своєю чергою, ILC2 безпосередньо націлені на щільні з'єднання та знижують цілісність бар'єра кератиноцитів людини [35]. Е-кадгерин, ліганд лектин-інгібіторного рецептора KLRG1, відіграє регуляторну роль в активації ILC2 при АД. Е-кадгерин пригнічує продукцію IL-5 та IL-13 за допомогою ILC2 [36]. Оскільки зниження регуляції Е-кадгерину корелює з недостатністю FLG, активність ILC2 пов'язана з дисрегуляцією цілісності шкірного бар'єра [36].

Дефекти гена FLG порушують цілісність шкірного бар'єра та сприяють колонізації бактерій і впливу

факторів довкілля, включаючи алергени, що призводить до спотвореної поляризації до фенотипу Th2 [37]. Мутація FLG зумовлює втрату бар'єрної функції шкіри та збільшення популяції ILC2, спричиняючи гостре запалення шкіри й розвиток АД. Мутація FLG у мишей призводить до спонтанного запалення шкіри та збільшення популяції ILC2, продукції IL-1 β й інших цитокінів, пов'язаних з АД. Передача сигналів IL-1 β й IL-1R1 відіграє вирішальну роль у хронічному запаленні дерми у FLG-мтованих мишей, оскільки лікування антитілами проти IL-1 β полегшувало симптоми дерматиту [38]. Серед 137 пацієнтів з АД рівні IL-1 β підвищені в кератиноцитах пацієнтів з мутаціями FLG порівняно з такими в пацієнтів з АД без цих мутацій. Мутації FLG корелюють зі зменшенням природних факторів зволоження. Миші з дефіцитом FLG демонструють посилену експресію мРНК IL-1 β й IL-1RA в шкірі та кератиноцитах. Ці результати дають змогу припустити, що існує регуляторний механізм між FLG й активністю інфламасоми при АД [39].

Активованій протеазою рецептор-2 (PAR2) спричиняє запалення Th2 та свербіж, а також знижує цілісність бар'єра щільних з'єднань шляхом руйнування CLDN1 і оклюзійних білків, що свідчить про роль PAR2 у експресії щільних з'єднань і патогенезі АД [40, 41].

Отже, було запропоновано дві гіпотези щодо запальних уражень при АД – імунні порушення та дефект епідермального бар'єра, які тісно пов'язані [42]. Дисбаланс регуляторних Т-клітин і Т-хелперів типу 1, 2, 17 і 22 спричиняє дисбаланс набутої імунної системи. Диференціювання Th2 наївних CD4⁺ (клас-тер диференціювання) Т-клітин переважає, зумовлюючи збільшення вироблення IL-4, IL-5 та IL-13,

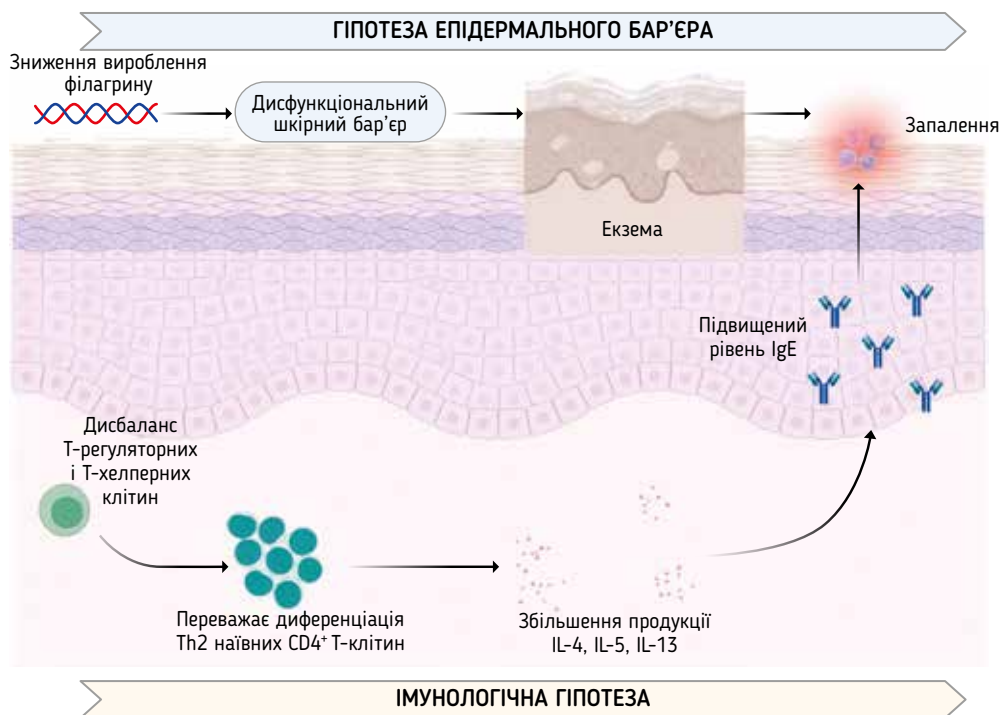


Рис. 4. Взаємозв'язок механізмів виникнення АД [43]

що призводить до підвищення рівня IgE, а диференціювання Th1, відповідно, пригнічується [42]. Порушення епідермального бар'єра виникає внаслідок зниження вироблення FLG та трансепідермальної втрати води (рис. 4). Суха шкіра призводить до збільшення проникнення, спричиняючи алергічну сенсibilізацію [42].

Оскільки АД є хронічним і рецидивним, найважливіша терапевтична стратегія передбачає лікування та запобігання загостренню, а також відновлення шкірного бар'єра в довготривалій перспективі. Серед доступних методів лікування зволожувальні засоби є ключовою вимогою для оптимальної терапії АД незалежно від його тяжкості. Вони зволожують шкіру та відновлюють її бар'єрну функцію. Поточні настанови щодо лікування АД рекомендують використання емоментів як основний крок у терапії АД разом з уникненням тригерів і контролем симптомів запалення [44-48].

Тож головним принципом лікування АД є оптимальний догляд за шкірою, який адекватно усуває дефект шкірного бар'єра. Дисфункція шкірного бар'єра проявляється збільшенням трансепідермальної втрати води, підвищенням проникнення алергенів й інфекційних агентів, що спричиняє запалення та сильний свербіж [49]. До цього також призводить порушення термінальної диференціації епідермісу, що зумовлює дефіцит FLG та зниження природних ліпідів шкіри.

Емоменти відновлюють здатність міжклітинних ліпідних подвійних шарів поглинати, утримувати й перерозподіляти воду [50]. Ці агенти можуть проникати та сприяти реорганізації структури шарів шкіри [51]. Емоменти підвищують гідратацію шкіри, що вимірюється суб'єктивними й об'єктивними параметрами [52, 53].

Тяжкість хронічних захворювань, особливо АД, впливає на якість життя як пацієнта, так і його родини. У пацієнтів з АД зниження якості життя зазвичай пов'язане з розчухуванням і проблемами зі сном [54].

Існує кілька генів, які впливають на типи шкіри та механізми її відновлення, що свідчить про наявність різних фенотипів АД; однак недостатньо відомостей про субстрат (тобто зволожувальний інгредієнт), який є необхідним для вирішення конкретного епідермального дефекту [55]. Отже, вибір зволожувальних засобів у клінічній практиці визначається індивідуальними перевагами, безпекою, ефективністю та відсутністю ароматизаторів, добавок чи інших сенсibilізувальних речовин [56].

Вибір пом'якшувального засобу був основною проблемою для пацієнтів і лікарів. Нещодавні досягнення в розумінні патофізіології АД сприяли розробленню нових зволожувачів, спрямованих на відновлення керамідів і природних зволожувальних факторів у роговому шарі [57].

Крем Бепантен® Сенсідерм має спеціальну формулу без гормонів, яка полегшує симптоми АД легкого та помірного ступенів тяжкості шляхом відновлення пошкодженого шкірного бар'єра.

Крем відновлює шкірний бар'єр трьома способами:

- 1) завдяки спеціальній ліпідно-ламелярній технології (рис. 5) для зняття подразнень і свербіж, що передбачає наявність ліпідів із пластинчастою структурою, подібною до структури власних ліпідів шкіри, як-от кераміди; пластинчасто-орієнтовані ліпіди можуть інтегруватися та зв'язуватися з пошкодженим ліпідним бар'єром рогового шару й таким чином відновлювати його [58];
- 2) містить 3,5% пантенол для покращення зволоження та відновлення шкірного бар'єра;
- 3) за допомогою хумектантів (тип зволожувачів, які складаються з гігроскопічних речовин, що допомагають роговому шару шкіри поглинати воду шляхом залучення води з дерми та вологого середовища в епідерміс) – декспантенолу (провітаміну B₅), гліцерину, пентиленгліколю, натрію піролідонкарбонату, а також природних ліпідів, які зволожують шкіру й посилюють шкірний бар'єр.

Це дає змогу відновити бар'єрну функцію шкіри та полегшити свербіж [58]. На відміну від звичайних кремів Бепантен® Сенсідерм не містить емульгаторів, котрі, як відомо, порушують делікатну структуру ламелярних (пластинчастих) ліпідів шкіри, а також не містить ароматизаторів і консервантів, які можуть спричинити подразнення.

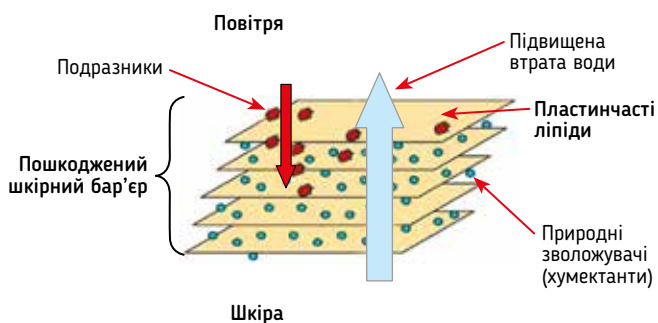


Рис. 5. Ліпідно-ламелярна технологія [59]