

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт последипломного образования

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф.
В.И.Прохоренкова

Зав.Кафедрой:

д.м.н., проф. Карачева Юлия Викторовна

Реферат

Наружная терапия при атопическом дерматите

Выполнила:

Ординатор 1 года обучения

Тамашкова Ангелина Евгеньевна

Проверила

д.м.н., проф. Карачева Юлия Викторовна



Оглавление

Введение	3
Патогенез	3
Лечение	8
Антицитокиновая терапия	13
Вывод	21
Список литературы	23

Введение

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, обусловленное в том числе нарушениями барьерной функции кожи и патологической иммунной реакцией в виде дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов с повышением продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31.

Лечение тяжелых форм атопического дерматита представляет собой нелегкую задачу вследствие вариабельности индивидуального ответа на лечение, кратковременности терапевтического эффекта, а также в связи с нередким развитием нежелательных явлений от применения существующих методов системной иммуносупрессивной терапии.

Изучение патогенеза атопического дерматита позволило выявить спектр молекулярных мишеней, что явилось основанием для поиска альтернативы применяемым ранее методам системной терапии (имеются в виду генноинженерные биологические препараты). В обзоре представлены современные данные о патогенезе атопического дерматита и приводятся потенциальные молекулярные мишени для инновационных биологических препаратов, эффективность которых была оценена в клинических испытаниях.

Патогенез

Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и характерной локализацией. Рост заболеваемости АД в последние годы, дебют заболевания в раннем детском возрасте, наличие атипичных форм течения, тенденция к увеличению частоты резистентных к лечению форм и снижение приверженности пациентов к терапии ставят это заболевание в ряд наиболее актуальных

проблем медицины [1–5]. По данным авторов, в последние десятилетия регистрируется неуклонно увеличивающаяся заболеваемость АД в индустриально развитых странах [6, 7]. Одни из самых высоких показателей заболеваемости регистрируются в Великобритании, Новой Зеландии, странах Латинской Америки [8].

Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 г. в Российской Федерации заболеваемость АД составила 230,2 случая на 100 000 населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АД составила 983,5 случая на 100 000 соответствующего населения, а распространенность – 1709,7 случая на 100 000 всего населения. Заболеваемость АД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100 000 соответствующего населения

Значительным количеством исследований подтверждено участие в развитии АД генетических и иммунологических факторов в сочетании с триггерным влиянием факторов внешней среды [10–14]. Последние играют весьма существенную роль, поскольку способны непосредственно провоцировать начало заболевания и/или негативно влиять на течение уже имеющегося патологического процесса [15–19].

В настоящее время достоверно установлена важная роль нарушений барьерной функции кожи в патогенезе АД, что способствует проникновению и контакту клеток кожи с аллергенами и триггерами [6, 20]. Установлена достоверная связь между риском развития АД и геном филаггрина (FLG), расположенным на длинном плече хромосомы 1q21. Ген FLG кодирует белок филаггрин. Мутации в гене FLG являются наиболее значимыми предикторами АД [21]. К наиболее часто ассоциированным с АД мутациям FLG в европейской популяции относятся R501X и 2282de14. Установлено, что у детей с указанными мутациями значительно повышается риск развития АД и бронхиальной астмы [22–24]. По данным Thyssen, Kezic, снижение барьерной функции кожи, обусловленное уменьшением синтеза филаггрина, отмечается практически у каждого больного АД [25].

Филаггрин представляет собой структурный белок кожи, в норме обеспечивающий связующий контакт между кератиноцитами рогового и зернистого слоев эпидермиса, что является важным фактором в предотвращении трансэпидермальной потери влаги. В процессе дифференцировки клеток зернистого слоя профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кДа), представляющий собой предшественника филаггрина, в результате реакции протеолиза образует мономеры филаггрина массой около 37 кДа [12, 26].

Спектр функций белка филаггрина достаточно широк. Помимо того, что он способствует агрегации и стабилизации тонофиламентов, определяя структуру зернистого слоя клеток [27], продукты его протеолиза пирролидонкарбоновая и транс-уроканиновая кислоты являются компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF, Natural Moisturizing Factor) [28]. При дегидратации внешних слоев эпидермиса активируется протеолиз филаггрина, что ведет к повышению продукции натурального увлажняющего фактора, сохранению защитного барьера кожи, а также к предотвращению потери воды, колонизации патогенов, проникновению токсических веществ и аллергенов в кожу.

Дефицит натурального увлажняющего фактора у больных АД сопряжен со снижением содержания воды в эпидермисе и усилением трансэпидермальной потери влаги [13, 29]. Кроме того, метаболиты филаггрина участвуют в поддержании и регуляции кислотности рогового слоя эпидермиса. Повышение рН при нарушении синтеза филаггрина стимулирует активность сериновых протеаз и калликреинов, что ведет к деградации корнеодесмосом и снижению межклеточной адгезии кератиноцитов. Нарушение баланса рН снижает активность ферментов, участвующих в синтезе церамида, уменьшая его содержание в эпидермисе. Все указанные эффекты дефицита филаггрина приводят к повышению проницаемости кожи для аллергенов и к Th2-опосредованному воспалению [25, 30].

В то же время, по данным авторов, от 30 до 50% больных АД не имеют мутаций в гене FLG [31, 32], что предполагает помимо генетически обусловленной дисфункции кожного барьера участие других факторов [31]. Согласно имеющимся литературным данным, в основе иммунного воспаления при АД лежат повышенная инфильтрация кожи различными субтипами клеток и межклеточные реакции, опосредованные нарушенной цитокиновой секрецией [33–35].

К заинтересованным в патогенезе АД относятся клетки Лангерганса, воспалительные эпидермальные и дермальные дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, а также разнообразный пул субпопуляций Т-лимфоцитов [32]. Выявлено, что высокий уровень Th2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, ИЛ-31, ИЛ22, ИЛ-17 в коже больных АД способствует увеличению содержания сериновой протеазы калликреин 7 (KLK7, kallikrein 7), тимического стромального лимфопоэтина (TSLP, thymicstromallymphopoietin), нарушению структуры липидных компонентов эпидермиса, что также приводит к повреждению барьерной функции [36–39]. Кроме того, TSLP и ИЛ-31 воздействуют на рецепторы нервных окончаний в дерме, запуская механизм зуда, что усиливает повреждающий эффект, направленный на структурные компоненты эпидермиса [40]. К числу агентов, влияющих негативно на экспрессию филагтрина, безусловно относится микробная колонизация кожи [25, 41].

Взаимодействие между микрофлорой и иммунными компонентами кожи одно из звеньев патогенеза АД. Отмечаемое при АД снижение синтеза антимикробных пептидов в коже и повышение рН облегчает колонизацию эпидермиса золотистым стафилококком, что в свою очередь повреждает эпидермальный барьер и способствует дополнительной сенсibilизации и стимуляции иммунных реакций в коже [10, 42–47]. Кроме того, установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-13 предотвращают развитие ответа врожденного иммунитета, в частности, активацию генов ÷-дефензина и кателицидина, тем

самым усиливая восприимчивость кожи к *S. aureus* и вирусу простого герпеса [44].

Несмотря на констатируемую у больных АД сенсibilизацию к различным аллергенам, сопровождающуюся повышением продукции В-лимфоцитами иммуноглобулина Е (IgE) [48–50], вопрос о первичной роли IgE в патогенезе АД до сих пор остается дискуссионным [32]. Современные представления о патогенезе АД подразумевают первостепенное значение в запуске воспалительного процесса антигенпрезентирующих дендритных клеток, инициирующих Th2-опосредованный иммунный ответ [20, 52]. Отличительной особенностью клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток в атопической коже является повышенная экспрессия на их поверхности молекул FcεRI – высокоаффинного рецептора IgE [53, 54]. Установлено, что экспрессия этих рецепторов увеличивается на дендритных клетках в эпидермисе и дерме после аллергенной стимуляции или под влиянием других триггерных факторов [55, 56]. Образующийся комплекс из антигена, IgE и рецептора обеспечивает взаимодействие антигена с Т-лимфоцитами и запуск четвертого типа иммунной реакции – гиперчувствительности замедленного типа. Сенсibilизация при АД, по современным данным, обусловлена не только влиянием экзогенных аллергенов, но и эндогенными протеинами или ауто-IgE, что предполагает наличие у части больных аутореактивности [57]. Клетки Лангерганса и эпидермальные воспалительные дендритные клетки обеспечивают последовательные этапы распознавания и презентации антигена, тем самым инициируя иммунный ответ с привлечением в кожу аллерген-специфических Т-лимфоцитов, экспрессирующих так называемый хоуминговый рецептор кожи [20, 58, 59].

Исследованиями установлено, что основными Т-клетками в инфильтратах кожи в острой стадии АД являются Th2-лимфоциты, в умеренном количестве Th22-лимфоциты и в незначительном – Th17-лимфоциты. В хронической стадии иммунный ответ в коже имеет

смешанный характер и представлен Th2, Th1 и Th22-клетками [60–63]. Известно, что ИЛ-25 (ИЛ-17E), один из представителей семейства ИЛ-17, способствует активации Th2-клеток и повреждению синтеза филаггрина кератиноцитами [64, 65].

В то же время роль Th17 Т-лимфоцитов в патогенезе АД до конца не ясна и требует дальнейшего изучения [66]. Пролиферация Th2 Т-клеток приводит к повышенной экспрессии ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31. Указанные цитокины вызывают таксис эозинофилов и базофилов в участок воспаления, а также стимулируют образование IgE В-клетками. Взаимодействие IgE с рецепторами Fc ϵ 1 на поверхности тучных клеток является ключевым моментом в развитии реакции гиперчувствительности первого типа, обеспечивающей клинические проявления острого воспаления в атопической коже [67, 68].

Островоспалительная картина обусловлена высвобождением внутриклеточных протеаз и воспалительных медиаторов, повышающих проницаемость эндотелия сосудов и усиливающих в свою очередь инфильтрацию кожи лимфоцитами и дендритными клетками. Установлено, что гистамин, высвобождающийся из тучных клеток после аллергенной стимуляции, способен активировать макрофаги и стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов этими клетками через гистаминовые рецепторы на их поверхности [69].

Таким образом, патогенез АД является крайне сложным и многоступенчатым. Развитие очагов воспаления обусловлено нарушением структуры эпидермиса и антимикробных барьерных функций, IgE-опосредованной сенсibilизацией, дисбалансом иммунологических реакций в коже, влиянием микробных агентов.

Лечение

В настоящее время разработано множество терапевтических подходов, которые позволяют контролировать течение заболевания у больных АД.

У большей части пациентов диагностируются легкие формы заболевания, требующие лишь топической терапии, однако около 20% пациентов страдают АД со среднетяжелым и тяжелым течением, лечение которого представляет собой трудную задачу [9, 70, 71].

Согласно рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, всем больным АД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей. При ограниченном поражении кожи, при легком и среднетяжелом течении АД при обострениях болезни назначается преимущественно наружная терапия: глюкокортикостероидные препараты для наружного применения сильной или умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина, не исключая базовую терапию. При среднетяжелом течении атопического дерматита в период обострения дополнительно могут назначаться фототерапия и, по показаниям, антигистаминные и детоксикационные средства.

Терапия больных с тяжелым течением атопического дерматита включает, помимо наружных средств, системную медикаментозную терапию или фототерапию. В качестве системного лечения могут назначаться циклоспорин и/или системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом [9].

В рекомендациях Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology) в качестве методов системной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АД представлены циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил [72]. По данным Roekevich E. и соавт. (2014), в качестве системной терапии тяжелых форм АД препаратом выбора первой линии является циклоспорин, второй – азатиоприн, третьей линии – метотрексат [73]. Такой вывод сделан на основании систематического обзора 34 рандомизированных клинических исследований с общим участием 1653 больных АД.

Несмотря на то, что существующие методы системной терапии относятся к достаточно эффективным, у ряда больных отмечается отсутствие эффекта или его снижение наряду с появлением серьезных побочных эффектов, обусловленных токсическим влиянием препаратов на различные органы и системы больного [3]. Это побуждает к поиску новых методов лечения, позволяющих добиться положительного результата у больных тяжелыми, торпидно протекающими формами АД посредством точно направленного воздействия на отдельные звенья иммунопатогенеза. К подобного рода средствам относятся генно-инженерные, или биологические препараты.

На настоящий момент в мире нет биологических препаратов, зарегистрированных для лечения АД. Тем не менее активно проводимые исследования позволяют судить об эффективности этой группы лекарственных средств.

Омализумаб - препарат гуманизированных IgG1 моноклональных антител, ингибирует связывание IgE с его высокоаффинным рецептором Fc ϵ RI на поверхности тучных клеток и базофилов. Таким образом, омализумаб ингибирует их активацию и дегрануляцию. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы Fc RI, ограничивает высвобождение медиаторов аллергического воспаления, вовлеченных в патогенез АД.

Отмечено, что омализумаб также ингибирует Fc ϵ RI на поверхности дендритных клеток, тем самым нарушая презентацию комплекса антиген-Fc ϵ RI-IgE Т-лимфоцитам. На настоящий момент омализумаб применяется для лечения астмы и идиопатической крапивницы у пациентов старше 6 и 12 лет, соответственно [74].

Учитывая тот факт, что при АД у больных повышен уровень иммуноглобулина E, были предприняты попытки использования омализумаба в терапии этого дерматоза. Однако эффективность лечения значительно варьировала в различных исследованиях. По данным Neil P.M.

и соавт., в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 20 больных с тяжелым течением АД применение омализумаба привело к снижению уровня иммуноглобулина Е в сыворотке крови и облегчению зуда, однако не было замечено значимого улучшения кожных проявлений заболевания [75].

Подобные результаты получены Iyengar S.R. и соавт. [76]. В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование были включены 8 пациентов в возрасте от 4 до 22 лет (средний возраст 11,6 лет), получавшие омализумаб или плацебо с интервалом в 214 недели в течение 24 недель. У всех больных перед началом терапии была проведена оценка индекса SCORAD, уровня сывороточного IgE, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), хемокина TARC (thymusandactivation-regulatedchemokine, TARC) и костимулирующей молекулы OX40 лиганд (OX40L), также участвующих в развитии патологических иммунных реакций при АД.

Несмотря на то, что после лечения в группе больных, получавших омализумаб, уровень TSLP и TARC стал достоверно ниже по сравнению с группой плацебо, снижение значений индекса SCORAD статистически не различалось в обеих группах. Отдельные работы свидетельствуют о неэффективности омализумаба в лечении больных АД [77].

Исследованиями Hotze и соавт. отмечено, что отсутствие значимого терапевтического эффекта омализумаба у пациентов с тяжелыми формами АД может быть связано с наличием мутаций гена филагтрина. Тогда как у пациентов без мутаций FLG при лечении наблюдалась положительная клиническая динамика [78]. Таким образом, роль IgE в патогенезе атопического дерматита значительно шире, чем непосредственно реализация аллергической реакции немедленного типа, но возможности терапевтического использования анти-IgE моноклональных антител требуют дальнейшего изучения.

Ритуксимаб – препарат химерных моноклональных антител против поверхностного антигена В-клеток CD20. Фармакологический эффект ритуксимаба заключается в уменьшении количества В-клеток и подавлении образования ими антител. Успешное применение препарата в терапии таких аутоиммунных заболеваний, как неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз, ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера [79–81], побудило к попыткам применения ритуксимаба в терапии АД. Это казалось обоснованным, с одной стороны, ролью В-клеток в продукции аллергенспецифических антител у больных АД, а с другой – их способностью выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток, активаторов Т-лимфоцитов и продуцентов цитокинов и хемокинов [82, 83]. Тесное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами в коже осуществляется посредством экспрессии костимулирующих молекул или рецепторов и их лигандов. На В-клетках это CD40 и CD80/CD86, а на Т-клетках – CD154 (CD40L) и CD28.

Выявлено, что количество В-лимфоцитов, экспрессирующих CD86, значительно увеличено в коже больных АД [84], а экспрессия CD28 на Т-лимфоцитах влечет за собой повышение секреции ИЛ-5 и ИЛ13 [85]. По данным D. Simon с соавт., у 6 больных тяжелыми формами АД, получивших 2 инъекции ритуксимаба по 1000 мг внутривенно один раз в две недели, значительно снизились показатели индекса EASI (Eczema Area and Severity Index), а также уменьшилась выраженность в коже спонгиоза, акантоза, воспалительной инфильтрации.

Содержание общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови после лечения ритуксимабом не изменилось. Иммуногистохимические исследования показали уменьшение численности В-клеток в коже на 50% с одновременным уменьшением популяции Т-лимфоцитов и секреции ИЛ-5 и ИЛ-13 [86]. Однако в исследовании A. Sediva и соавт. у двух больных с тяжелыми формами АД при лечении ритуксимабом (2 инъекции по 500 мг внутривенно раз в 2 недели) не было замечено

значимого клинического улучшения и снижения уровня иммуноглобулина Е в сыворотке или уменьшения численности В-клеток [87]. Можно предположить, что отсутствие снижения уровня IgE при лечении ритуксимабом может быть связано с недостаточно высокой экспрессией CD20 на поверхности В-клеток у больных АД. Такие клетки остаются рефрактерными к действию препарата и продолжают продукцию иммуноглобулинов. Возможно, для значимого снижения популяции В-клеток и выраженного уменьшения уровня IgE необходимы более продолжительные схемы терапии и длительный период наблюдения [88, 86].

Вышесказанное свидетельствует о неоднозначности выводов об эффективности ритуксимаба в терапии АД. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения роли В-клеток в патогенезе АД и определения потенциальной эффективности биологических препаратов, направленных против CD19 и активирующего фактора В-клеток (BAFF) при АД [40].

Антицитокиновая терапия

Цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-31, продуцируемые Th2-лимфоцитами, играют ключевую роль в патогенезе АД. Так, у генетически модифицированных мышей при моделировании АД наблюдается гиперэкспрессия указанных эффекторных молекул [88]. Опираясь на научные данные, была выдвинута гипотеза о том, что направленное действие против Th2-цитокинов и их патологических сигнальных путей может быть эффективно в лечении АД.

Это послужило стимулом для серии клинических испытаний блокаторов Th2-опосредованных интерлейкинов у больных АД. В очагах атопической кожи как в острой, так и в хронической стадии заболевания определяется увеличение количества CD4- и CD8-положительных клеток и повышение секреции ими провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13. Действие указанных цитокинов опосредовано общим рецептором ИЛ-4Ra,

который запускает сигнальный каскад STAT6/JAK1 [89]. ИЛ-4 взаимодействует с рецепторами 1 типа, состоящими из С-цепи и ИЛ-4Ra, и с рецепторами 2 типа, состоящими из ИЛ-4Ra и ИЛ4Ra1. Действие ИЛ-13 опосредовано преимущественно рецепторами 2 типа [90].

На модели АД, воспроизведенной на генетической линии мышей, экспрессирующей постоянно активный STAT6, наблюдается ремиссия заболевания в ответ на введение антител против ИЛ-4 и ИЛ-13, что может свидетельствовать в пользу эффективности ингибиторов ИЛ-4 и ИЛ-13 в терапии больных АД [91]. ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами в активации Th2-звена лимфоцитов. В ряде работ было показано стимулирующее влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на экспрессию TARC (thymus and activation-regulated chemokine), являющегося одним из маркеров Th2-клеток, и эотаксина-3, участвующего в таксисе клеток воспалительного инфильтрата, в том числе эозинофилов и Th2-лимфоцитов [90, 92, 93].

Проведенные клинические испытания 1 и 2 фазы продемонстрировали эффективность и безопасность применения в терапии атопического дерматита дупилумаба [90].

Дупилумаб – препарат полностью человеческих антител, направленный против субъединицы α -рецептора ИЛ-4R α . В биоптатах кожи, взятых у больных после лечения дупилумабом, определялось значительное снижение экспрессии генов, кодирующих секрецию Th12-, Th22- и Th17-ассоциированных цитокинов, хемокинов IP3, S100A12 и генов кератиноцитов, ассоциированных с гиперплазией эпидермиса. По данным авторов, снижение экспрессии генов Th2-ассоциированных хемокинов CCL26 и CCL13 и маркера эпидермальной пролиферации K16 коррелирует с выраженностью клинической эффективности препарата [94].

По данным Beck L.A. с соавторами, 2b-фаза клинических испытаний дупилумаба показала, что при еженедельных инъекциях препарата у 85% пациентов наблюдалось снижение индекса EASI не менее чем на 50% после 12 недель терапии. Площадь очагов поражения уменьшилась на 60%. При

приеме дупилумаба у больных наблюдалось У 40% пациентов была достигнута клиническая ремиссия на 85 день лечения. В группе больных, получавших лечение дупилумабом, была отмечена низкая частота кожных инфекций: 0,05 случаев на 1 пациента против 0,2 случаев на 1 пациента (в группе сравнения) [95]. Среди целого ряда исследуемых биологических препаратов лишь дупилумаб достиг 3 фазы клинических испытаний эффективности и безопасности применения для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД [90].

В настоящее время дупилумаб – единственный препарат в мире, одобренный для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита у взрослых. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности препаратов, направленных против звеньев патологической оси ИЛ-4/ИЛ-13, при среднетяжелом и тяжелом течении атопического дерматита. Ранее было продемонстрировано участие ИЛ-31 в патогенезе АД как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии [96, 97]. ИЛ-31 – цитокин, экспрессируемый, главным образом, активированными CD4+ Т-лимфоцитами, преимущественно Th2 и в меньшей степени Th1.

По данным Nobbe и соавт., в воспалительном инфильтрате биоптатов кожи больных АД определяется повышенный уровень ИЛ-31 по сравнению со здоровой кожей и кожей больных другими воспалительными заболеваниями [98]. Экспериментальными исследованиями отмечен значимый вклад ИЛ-31 в индукцию кожного зуда у больных АД [99, 100].

В работе Dillon и соавт., у трансгенных мышей на фоне гиперэкспрессии ИЛ-31 развивались кожные высыпания, сходные с таковыми при АД и пруриго [101]. Напротив, введение в течение 7 недель блокатора ИЛ31 мышам линии NC/Nga (мышинная модель АД) привело к значительному снижению интенсивности зуда, однако не оказало существенного влияния на кожные высыпания [97].

На настоящий момент проводятся 1 и 2 фазы рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических испытаний блокатора ИЛ-31

немолизумаба у больных АД. Роль ИЛ-12 и ИЛ-23 при АД изучена не до конца. Ранее было продемонстрировано, что экспрессия ИЛ-17 и ИЛ-22 связана с защитной функцией кожи, в частности, с синтезом антимикробных пептидов [102]. Известно, что ИЛ-23 стимулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток в Th17, которые в свою очередь продуцируют ИЛ-17. ИЛ-12 обладает способностью к регуляции дифференцировки наивных Т-клеток в Th1, а также дифференцировки CD8⁺ Т-клеток в зрелые цитотоксические Т-клетки [103, 104]. ИЛ-17 и ИЛ-22 относятся к эффекторным цитокинам, обладающим провоспалительным действием. Они определяются в повышенном количестве у больных АД и другими воспалительными заболеваниями, хотя точная их функция в патогенезе АД пока до конца не изучена. Так, в исследовании Batista и соавт. статистически значимое повышение уровня ИЛ-17 наблюдалось в коже и циркулирующей крови у 33 больных АД по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о присутствии нарушений в оси Th1/Th2/Th17 при АД [105, 106], возможно, стимулируемой дисбалансом секреции ИЛ-12 и ИЛ-23.

Устекинумаб – препарат из класса биологических агентов, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, обладающие высоким сродством к субъединице p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Показанием к применению устекинумаба в настоящее время являются тяжелые формы псориаза и псориатического артрита [107]. Fernandez-Anton M. и соавт. изучил эффективность устекинумаба на примере 4 пациентов с тяжелыми формами АД, не отметивших эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами и фототерапии.

Устекинумаб назначался по 45 мг на нулевой, четвертой неделях и затем каждые 12 недель. У всех пациентов наблюдалось выраженное клиническое улучшение после 2–3 введений препарата. Полный регресс

высыпаний и зуда наблюдался у двух пациентов через 1 и 4 месяца после начала лечения устекинумабом, соответственно. В обоих случаях ремиссия сохранялась в течение 12 месяцев после первого введения препарата [108]. В настоящее время продолжают исследования эффективности устекинумаба в лечении больных тяжелыми формами АД.

Одним из активных участников межклеточных взаимодействий является молекула LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1), представляющая собой мембранный белок подсемейства β 2-интегринов. LFA-1 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и других активированных клеток и взаимодействует со множеством потенциальных мишеней, включая молекулу межклеточной адгезии ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1). ICAM-1 обнаруживается на мембранах эндотелиальных и антигенпрезентирующих клеток и играет важную роль в миграции Т-клеток в очаг воспаления, а также в формировании иммунологического синапса – комплекса молекул иммунной системы, обеспечивающих взаимодействие мембран антигенпрезентирующих клеток и эффекторных антигенспецифических Th-лимфоцитов [109, 110].

Эфализумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, специфически связывающийся с белковой структурой CD 11a (субъединицы адгезивной молекулы LFA-1). Эфализумаб ингибирует связывание LFA-1 с ICAM-1, тем самым препятствуя активации Т-клеток и их миграции через эндотелий в очаге воспаления. Показаниями к применению эфализумаба являются среднетяжелые и тяжелые формы бляшечного псориаза у взрослых. Но к настоящему времени доступны результаты исследований его применения в терапии АД. В экспериментальной работе Ohmura и соавт. была отмечена положительная динамика кожных проявлений АД у 24 мышей-моделей после введения антител против LFA-1 [111]. Позже в исследовании Takiguchi и соавт. было отмечено снижение индекса EASI на 50% и более у 6 из 10 пациентов с тяжелой формой АД на фоне приема эфализумаба.

Препарат был предложен авторами в качестве возможной альтернативы существующей системной терапии [112]. Однако полученные результаты противоречили данным Ibler и соавт. Их ретроспективное исследование 11 случаев применения эфализумаба у больных АД констатировало отсутствие клинического эффекта или прогрессирования АД у 9 пациентов [113]. Более того, с 2009 г. эфализумаб не рекомендуется к применению Европейским медицинским агентством и управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов МЗ США (FDA) и был отозван с рынков США и стран Европы в связи с рядом случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии вследствие приема препарата [114].

Принимая во внимание роль адгезивных молекул в развитии воспаления, исследователи продолжают проводить работы по изучению этой группы белков. LFA-3 (Lymphocyte function-associated antigen 3) представляет собой адгезивный мембранный белок, экспрессирующийся на поверхности антигенпрезентирующих клеток. LFA-3 связывается с Т-клеточным поверхностным рецептором CD2 и обеспечивает адгезию Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, инициируя дальнейшую активацию и пролиферацию Т-клеток [115].

Основываясь на данном механизме, был синтезирован препарат Алефацепт, рекомбинантный белок, содержащий фрагмент антигена клеточной адгезии LFA-3 и Fc-фрагменты иммуноглобулина.

Алефацепт близок по механизму действия к эфализумабу, поскольку также воздействует на адгезию лейкоцитов [116]. Алефацепт связывается с рецептором CD2 посредством домена LFA-3 и, таким образом, воздействует на все клеточные популяции, экспрессирующие CD2. К ним относятся преимущественно Т-клетки и натуральные киллеры, а также небольшие популяции CD14⁺ дендритных клеток. По данным авторов, прием алефацепта приводит к неспецифическому снижению численности Т-клеток в коже и уменьшению выраженности воспаления [117]. Moul и соавт. провел

исследование с участием 9 больных тяжелой формой АД, получавших алефацепт внутримышечно в дозе 30 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель. Лечение переносилось больными хорошо, однако лишь у двух пациентов наблюдался выраженный клинический эффект [118].

Напротив, в исследовании Simon D. и соавт. у всех наблюдаемых 10 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, получавших алефацепт в дозе 15 мг в неделю в течение 12 недель, наблюдалось значительное клиническое улучшение, которое сохранялось до окончания периода наблюдения в течение 22 недель. Кроме того, в биоптатах кожи больных регистрировалось выраженное снижение количества Т-клеток, В-клеток и эозинофилов, а также уменьшение экспрессии мРНК ИЛ-5 на 75%, ИЛ-31 – на 50%, ИЛ-10 и IFN γ – на 25% [119]. В 2003 г. алефацепт был одобрен FDA для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза в США, однако в 2011 г. был отозван с рынка в связи с появившимися данными о небезопасности лекарственного средства [115].

Одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний, в том числе дерматозов, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [120]. Однако вопрос применения блокаторов ФНО- α в терапии АД остается спорным. В доступной литературе имеется ограниченное количество публикаций, описывающих эффективность этанерцепта и инфликсимаба у больных АД. Более того, есть данные о развитии АД, индуцированного блокаторами ФНО- α [121, 122].

Этанерцепт представляет собой рекомбинантный препарат растворимого рецептора к ФНО- α с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1, который препятствует связыванию ФНО- α с рецептором. Количество исследований применения этанерцепта у больных АД ограничено, а их результаты противоречивы. Rullan и соавт. отметил клинически значимое улучшение у двух больных АД, получавших этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг два раза в неделю [123]. Эти результаты не

согласовываются с данными Вука и соавт., который не отметил положительной динамики у двух пациентов с еженедельным приемом этанерцепта в дозах 50 и 25 мг, в связи с чем лечение было прекращено на 8 и 12 неделях, соответственно [124].

Мировой опыт применения инфликсимаба, препарата химерных моноклональных антител против ФНО- α , при АД более широк по сравнению с этанерцептом. Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела IgG1 с постоянным фрагментом молекулы IgG1 человека и вариабельной областью мышиных моноклональных антител. В исследовании Jakobі и соавт. у 9 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, которые получали инфликсимаб, наблюдалось значительное клиническое улучшение. Так, снижение показателей индекса EASI и шкалы оценки зуда на 2 неделе лечения составило в среднем 53% и 50%, соответственно. Однако, несмотря на успешность терапии на начальных этапах испытания, лишь у двоих пациентов сохранился клинический эффект до конца периода наблюдения. У остальных 7 пациентов лечение было приостановлено на 10, 14 и 30 неделях. При этом в 6 случаях из 7 было принято решение о прекращении приема препарата в связи со снижением его эффективности.

По мнению авторов, применение инфликсимаба в комбинации с низкими дозами другого иммунодепрессанта может повысить эффективность препарата и продлить ответ на терапию [125]. Такая методика успешно зарекомендовала себя в терапии других воспалительных заболеваний [126].

Одним из современных подходов к терапии хронических воспалительных заболеваний является применение ингибиторов малых молекул, в частности, фосфодиэстеразы 4 (PDE4). PDE4 – это фермент, участвующий в гидролизе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активно влияющего на сигнальную трансдукцию провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в клетке. Ранее было показано, что

в лейкоцитах больных АД определяется повышенная активность PDE4 по сравнению со здоровыми людьми.

Препарат апремиласт специфически блокирует PDE4, что ведет к повышению уровня цАМФ, повышению синтеза противовоспалительных цитокинов и частичному снижению экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , ИФН γ , ИЛ-12p70, ИЛ-17, ИЛ-23 [127]. Апремиласт ингибирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис и адгезию к клеткам эндотелия. Препарат показан для лечения псориазического артрита и бляшечного псориаза средней степени тяжести [128].

В пилотном исследовании 2012 г. введение апремиласта в дозе 30 мг два раза в день 16 больным с АД привело к значительному снижению кожного зуда, улучшению показателей дерматологического индекса качества жизни и индекса EASI. Были отмечены хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных эффектов [129]. В клинических испытаниях второй фазы у 10 пациентов с атопическим или аллергическим контактным дерматитом под влиянием введения премиласта в дозе 20 мг два раза в день определялось значительное снижение индекса IGA (Investigators Global Assessment) у 20% пациентов. У 10% больных снижение индекса EASI превысило 75% и у 10% пациентов – 50% [130].

Вывод

Отсутствие ответа на стандартную иммуносупрессивную терапию и невозможность ее длительного применения обуславливают необходимость более глубокого и ясного понимания патогенеза АД с целью обнаружения новых терапевтических мишеней и внедрения фармакологических препаратов, которые отвечали бы требованиям безопасности и эффективности. К настоящему времени было предпринято значительное количество попыток разработки эффективной и безопасной альтернативы

традиционной системной терапии АД среднетяжелого и тяжелого течения. Однако результаты проведенных работ неоднозначны и редко демонстрируют выраженный и стойкий клинический эффект.

Различная по степени выраженности и нестойкая эффективность биологических препаратов, направленных против различных воспалительных патологических путей, отражает сложность патогенеза АД и указывает на необходимость прицельного поиска новых фармакологических генно-инженерных агентов. По мнению авторов, к наиболее перспективным в лечении АД среди биологических препаратов можно отнести блокатор субъединицы I-рецептора ИЛ-4R α – дупилумаб. Для введения в клинические рекомендации по АД биологических препаратов требуются дальнейшие клинические испытания. Высокая стоимость, потенциальные нежелательные явления и часто детский возраст целевой популяции при АД являются главными ограничивающими факторами в проведении исследований новых препаратов. Присутствие больных, «не отвечающих» на терапию дупилумабом, предполагает дальнейший поиск новых потенциальных мишеней для биологической терапии АД.

Клиническая гетерогенность атопического дерматита подразумевает сложный многоступенчатый патогенез с участием большого количества разнообразных биологически активных молекул.

Список литературы

1. Самсонов В. А., Знаменская Л. Ф., Резайкина С. Ю. и др. Патогенетические подходы к лечению atopического дерматита. *Materia Medica*. 2000;(1):50–59. [Samsonov V. A., Znamenskaya L. F., Rezajkina S. Yu. i dr. Patogeneticheskie podhody k lecheniyu atopicheskogo dermatita. *MateriaMedica*. 2000;(1):50–59.]
2. Кубанова А. А., Прошутинская Д. В., Текучева Л. В., Авдиенко И. Н. Интегральный подход к наружной терапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(1):20–26. [Kubanova A. A., Proshutinskaya D. V., Tekucheva L. V., Avdienko I. N. Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(1):20–26.]
3. Аксенова О. И., Марченко В. Н., Монахов К. Н. Состояние вегетативной нервной регуляции у больных atopическим дерматитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(4):15–17. [Aksenova O. I., Marchenko V. N., Monahov K. N. Sostoyanie vegetativnoj nervnoj regulyacii u bol'nyh atopicheskim dermatitom. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2014;7(4):15–17.]
4. Мельников В. Л., Рыбалкин С. Б., Митрофанова Н. Н., Агейкин А. В. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты течения atopического дерматита на территории Пензенской области. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-5):936–940. [Mel'nikov V. L., Rybalkin S. B., Mitrofanova N. N., Agejkin A. V. Nekotorye kliniko-ehpidemiologicheskie aspekty techeniya atopicheskogo dermatita na territorii Penzenskoj oblasti. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;(10-5):936–940.]
5. Bissonnette R., Papp K. A., Poulin Y., et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902–911.