ЗВ'ЯЗОК МІЖ АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ І СТАРІННЯМ: КЛІНІЧНІ ДАНІ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ І ЙОГО ПІДТИП У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Атопічний дерматит (АД) є домінувальною хронічною запальною хворобою шкіри, на початок і прогресування котрої впливають складна взаємодія чинників довкілля, нейроімунні реакції та цілісність шкірного бар'єра. Через рецидивні екзематозні ураження та свербіж АД значно погіршує якість життя. Традиційно при АД виділяли три вікові періоди: грудний вік, дитинство й підлітковий/зрілий вік. Однак існує ще один окремий підтип АД, який уражає людей похилого віку та проявляється ліхеніфікованою екземою навколо типово неуражених згинальних ділянок ліктів і колін. За цього фенотипу ефективним є дупілумаб. Відмінності між класичним і віковим АД наведено в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Відмінності між класичним і віковим АД

	Класичний АД	Віковий АД
Патогенез	Переважає запалення типу Th2	Змішане запалення Th2/Th17/Th22
Висип	Гостра чи хронічна екзема переважно на шкірі голови, обличчя та згинальних поверхонь кінцівок	Рецидиви ліхеніфікованої екземи на шкірі кінцівок, спини та ін.
Ендофенотип	Переважає зовнішній АД (підвищений загальний IgE та/або позитивні специфічні IgE)	Переважає внутрішній АД (нормальний загальний IgE та негативні специфічні IgE)
Кількість еозинофілів периферичної крові	Підвищена	Нормальна чи знижена
Супутня патологія	Атопічні хвороби (алергічний риніт, астма та харчова алергія)	Серцево-судинні, психічні, атопічні хвороби, остеопороз та ін.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ СТАРІННЯМ І АД

Існує біологічний зв'язок АД із процесом старіння. Люди похилого віку, які страждають на АД, мають унікальну імунну відповідь, що характеризується зниженням рівнів IgE й еозинофілів у крові. Ця стаття підсумовує поточні клінічні дані (рис. 1) і механізми, що лежать в основі зв'язку між АД і старінням (рис. 2).

ДАНІ КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

АД і старіння шкіри

Старіння шкіри під впливом внутрішніх (генетичних, ендокринних) і зовнішніх (ультрафіолетове випромінювання, забруднення) чинників клінічно проявляється змінами пігментації, атрофією тканин, зниженням еластичності та порушенням відновлення пошкоджень. Зміни в придатках шкіри призводять до сухості та свербежу через зниження секреції шкірного сала й потових залоз.

Є докази зв'язку старіння шкіри та розвитку АД. Вікові зміни шкіри, як-от ослаблення шкірного бар'єра, посилення колонізації *S. aureus*, дисрегуляція імунної системи та прозапальні реакції Т-хелперів 2-го типу, можуть спричиняти виникнення АД. Тяжкість АД прямо корелює зі зменшенням умісту ліпідів і зниженням еластичності шкіри. Пацієнти з АД сприйнятливіші до порушення мікробіому шкіри, за якого переважають *S. aureus* і пригнічений *S. epidermidis*, тому для них може бути корисною бактеріотерапія.

АД і серцево-судинне старіння

Питання зв'язку АД із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) викликає дискусії стосовно того, що є основним: системне запалення або традиційні чинники ризику, як-от ожиріння, куріння та вживання алкоголю. Дослідження свідчать, що пацієнти з АД не мають вищого ризику ССЗ. Однак у разі тяжкого АД існує сильний позитивний зв'язок із гіпертензією. У пацієнтів із помірним і тяжким АД рівні біомаркерів серцево-судинного ризику є підвищеними.

АД і старіння крові

Старіння глибоко впливає на систему крові, імунну систему, мікрооточення гемопоетичних стовбурових клітин, спричиняє зниження кількості тромбоцитів і підвищення їх агрегації, а також зсув системи зсідання крові в бік гіперкоагуляції, що підвищує частоту тромботичних станів. Пацієнти з помірним або тяжким АД віком від 45 років мають підвищений ризик венозних тромбозів, що зумовлює доцільність проактивнішого скринінгу та профілактики тромбозу в літніх пацієнтів з АД.

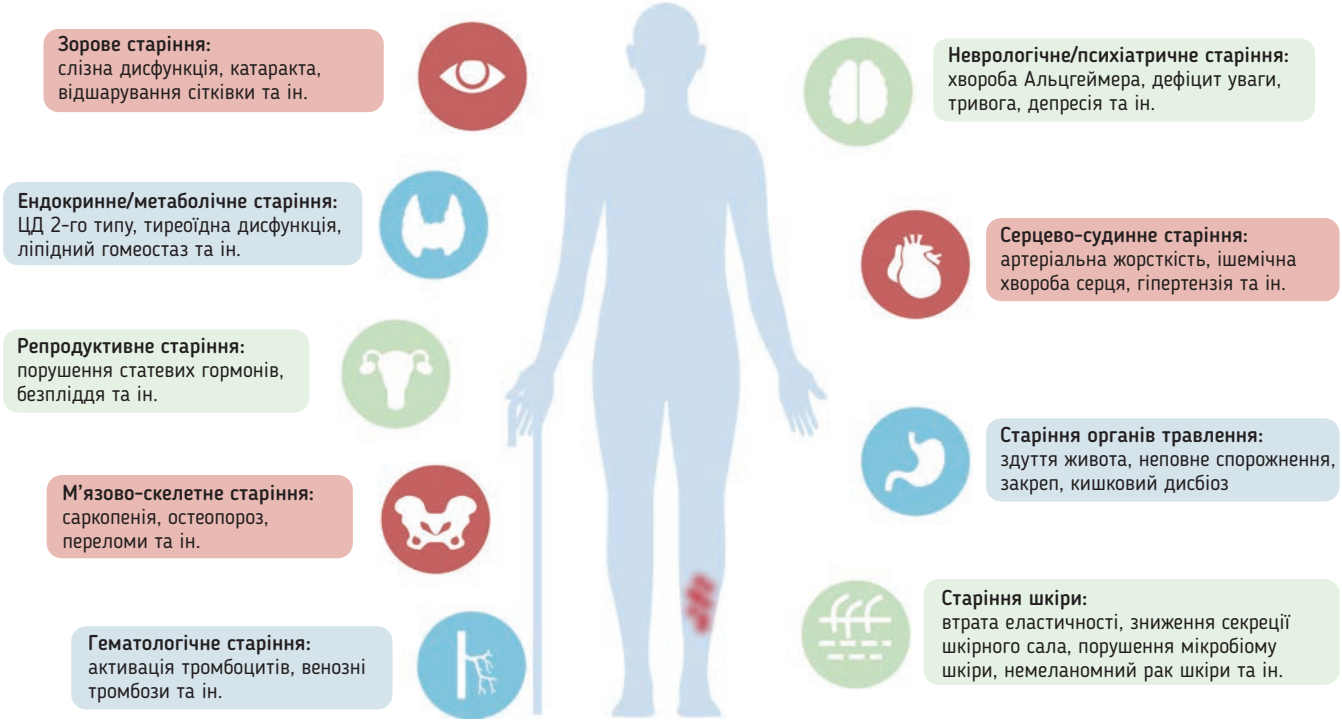

Рис. 1. Клінічні спостереження можливого зв'язку між АД і старінням

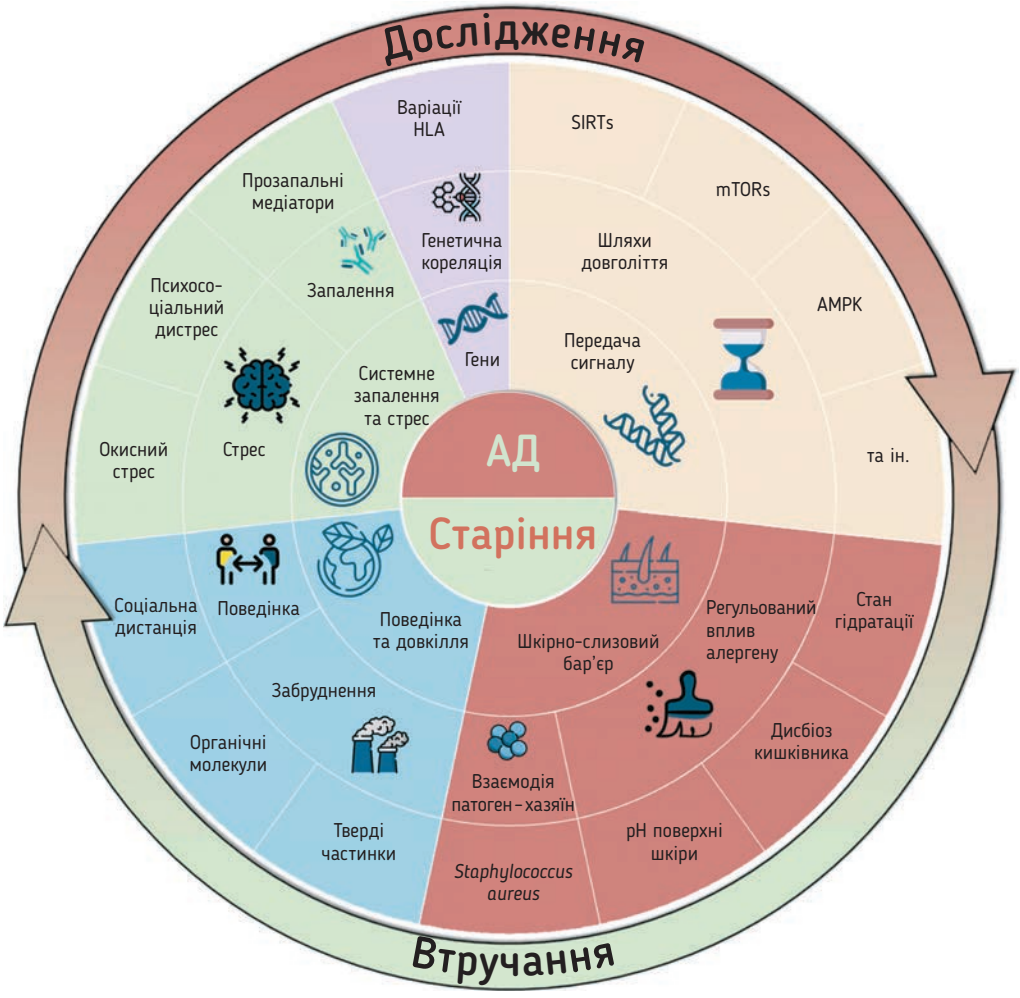

Рис. 2. Потенційні механізми, що лежать в основі зв'язку між АД і старінням

Примітки. SIRTs – NAD⁺-залежні сиртуїни гістондеацетилази; mTORs – механічна мішень рапаміцину; AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа; HLA – головний комплекс гістосумісності.

АД й ендокринне/метаболічне старіння

Процес старіння істотно впливає на ендокринну систему й обмін нутрієнтів. Із віком погіршуються секреція інсуліну та контроль рівня глюкози в крові. Дорослі з АД мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, тому доцільним є ретельний моніторинг рівня глюкози в крові в літніх пацієнтів з АД.

Старіння впливає на метаболізм ліпідів шляхом підвищення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і загальних тригліцеридів у плазмі. Рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності залишаються відносно стабільними або дещо підвищуються в літніх чоловіків, але можуть знижуватися в жінок у постменопаузі. Дослідження свідчать про зворотну кореляцію між рівнями тригліцеридів/ЛПНЩ й АД.

Вікова дисфункція щитоподібної залози пов'язана з підвищеною частотою субклінічного або явного гіпотиреозу. Зв'язок між АД і дисфункцією щитоподібної залози може бути наслідком спільної імунної дисрегуляції та цитокінових шляхів, а також перехресної генетичної схильності.

АД і репродуктивне старіння

Процес старіння призводить до зниження репродуктивної функції. Вважається, що естроген сприяє шкірному бар'єру та потенційно полегшує перебіг АД, тоді як прогестерон і тестостерон мають негативний вплив. Цитокіни, як-от інтерлейкін-4 та -13, можуть сприяти секреції андрогенів у осіб з АД. Дослідження свідчать, що АД є чинником ризику безпліддя.

АД і зорове старіння

Старіння впливає на збільшення частоти хвороб очей, включаючи слізну дисфункцію, вікову макулярну дегенерацію, катаракту, глаукому, відшарування сітківки та загальне погіршення або втрату зору. У пацієнтів з АД можуть відзначатися передчасне старіння зорової системи, дисфункція слізної плівки та підвищений ризик спонтанного відшарування сітківки, потенційно пов'язаного з хронічним тертям очей і проблемами сполучної тканини. Для людей похилого віку з АД може бути доцільним контроль зору та загального стану очей, особливо при ураженні шкіри навколо очей.

АД і старіння органів травлення

При старінні травної системи відбуваються зниження ефективності травлення та всмоктування через недостатність ферментів і атрофію ворсинок тонкої кишки, а також розлади моторики. Склад кишкової мікробіоти зазнає змін зі зменшенням частки корисних мікроорганізмів, як-от біфідобактерії, та відносним збільшенням умісту потенційно запальних бактерій, як-от *Staphylococcaceae, Enterobacteriaceae* й *Enterococcaceae*.

Пацієнти з АД часто страждають від таких симптомів, як здуття живота та закреп. Мікробіота кишківника, ключовий регулятор осі кишківник – шкіра, є невід'ємною частиною взаємодії між АД і здоров'ям травлення. Пацієнти з АД часто мають зменшену різноманітність кишкової мікробіоти, як і при вікових змінах. Прикметно, що здатність *Bifidobacterium* метаболізувати похідні індолу може мати терапевтичний потенціал для АД через сигнальний шлях арил-вуглеводневого рецептора.

АД і старіння опорно-рухового апарату

Старіння призводить до атрофії скелетних м'язів, дисбалансу метаболізму кальцію та фосфору, саркопенії й остеопорозу. Пацієнти похилого віку з АД, особливо з більшою тривалістю хвороби, нижчим рівнем вітаміну D і системним запаленням, стикаються з вищим ризиком остеопорозу та переломів. Відповідні програми вправ, проактивне втручання при остеопорозі й освіта щодо запобігання падінню є важливими для літніх пацієнтів з АД.

АД і неврологічне/психіатричне старіння

Старіння впливає на незворотне зниження когнітивних здібностей, порушення емоційної регуляції та вегетативної функції, знижує якість життя, соціальну активність і фізичну працездатність. Пацієнти з АД можуть відчувати поступове зниження когнітивних функцій із підвищеним ризиком розвитку деменції, особливо хвороби Альцгеймера. Дорослі пацієнти з АД більш схильні до тривоги та депресії, що свідчить про зв'язок між психологічним дистресом і тяжкістю АД.

МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ

Шкірно-слизовий бар'єр

Бар'єрна функція шкіри та слизових оболонок включає складну взаємодію між різними ланками вродженого й адаптивного імунітету. При АД скомпрометовані епітеліальні клітини вивільняють запальні цитокіни, які активують дендритні клітини. Останні викликають імунну відповідь типу Th2. Ця відповідь включає каскад взаємодій і ще більше порушує шкірний бар'єр. В осіб з АД менш поширений корисний *S. epidermidis*, який сприяє синтезу кераміду та підтримці бар'єру.

Із віком відбуваються порушення цілісності шкірного бар'єра, структури й гідратації рогового шару, збільшення трансепідермальної втрати води, зменшення кількості шкірного сала та філагрину, а також уповільнення загоєння ран. Старіння підвищує pH поверхні шкіри, що збільшує синтез прозапальних цитокінів і сприяє колонізації *S. aureus*. Порушення слизового бар'єра полегшує проникнення алергенів і чинників довкілля та призводить до посилення запалення.

Системне запалення та стрес

В основі зв'язку між алергічними хворобами та старінням є «інфламейджинг» – пов'язаний зі старінням хронічний запальний стан низького ступеня активності. На відміну від гострого запалення, захисної реакції на інфекцію або травму, хронічне запалення бере участь у розвитку різних захворювань, включаючи ЦД 2-го типу, ССЗ та нейродегенеративні розлади.

Стрес також є критичним чинником старіння, оскільки гострі, але несмертельні стресори, як-от окисний стрес і пошкодження ДНК, зумовлюють старіння клітин. При старінні клітини секретують речовини, які спричиняють прогресування АД.

Гени

Старіння, пов'язані з віком хвороби й АД – це складні процеси. З використанням аналізу геномних асоціацій було виявлено спільні локуси сприйнятливості між різними супутніми хворобами, що свідчить про потенційний генетичний зв'язок між астмою, АД й іншими хворобами, пов'язаними зі старінням, і вказує на спільну генетичну схильність. З алергічними хворобами значною мірою пов'язані варіації головного комплексу гістосумісності (HLA).

Передача сигналу

Функції клітин регулюються шляхом передачі сигналів. Деякі сигнальні шляхи, пов'язані з генами, стали ключовими регуляторами старіння та тривалості життя, включаючи інсуліноподібний фактор росту-1, мішень для рапаміцину (TOR), AMP-активовану протеїнкіназу (AMPK) і сиртуїни. Сімейство білків класу гістондеацетилаз, сиртуїни, зокрема сиртуїн-6, впливають на регуляцію AMPK/TOR і цілісність геному. Сигнальні шляхи мають вирішальне значення в старінні шкіри та розвитку свербежу, пов'язаного з гістаміном й інтерлейкіном-31.

Довкілля та поведінка

Міське життя, індустріалізація, підвищена нічна експозиція штучного освітлення, забруднення повітря та сидячий спосіб життя посилюють атопічні стани, включно з АД, а також потенційно впливають на процес старіння. Яскравим прикладом є тверді частинки, що можуть порушувати шкірний бар'єр, впливають на захворюваність на АД, а також причетні до розвитку деменції, зниження когнітивних здібностей і гіпертонії, що свідчить про спільність екологічних чинників ризику між АД і старінням.

Поведінкові чинники також зумовлюють зв'язок між АД, старінням і віковими хворобами. Особи з АД стикаються з труднощами соціальної взаємодії. Цей негативний досвід може призвести до психологічних і поведінкових проблем, які часто пов'язані з віковими хворобами.

Механізми, описані вище, візуально підсумовано на рисунку 3.

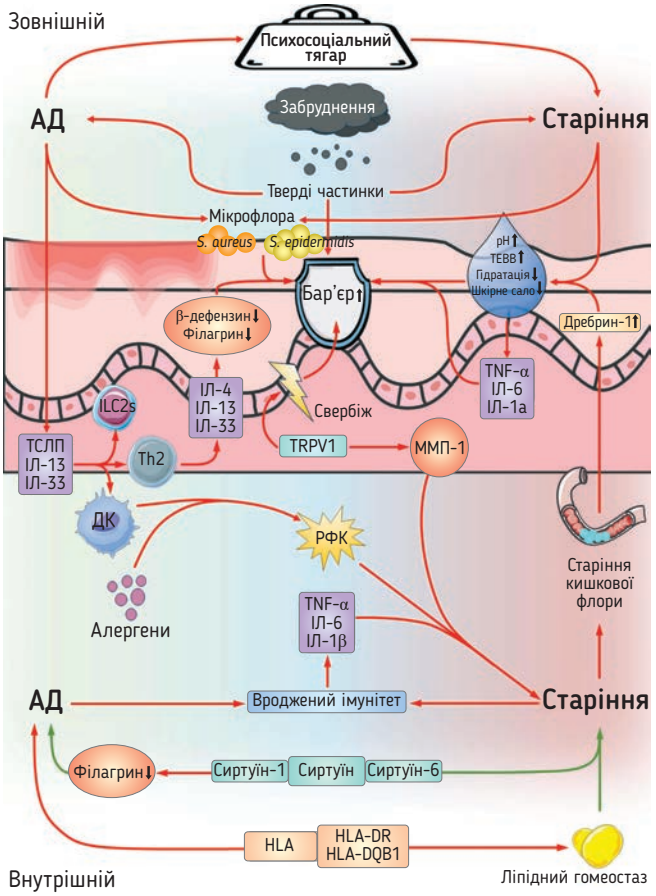

Рис. 3. Механізми зв'язку АД і старіння. Червоні лінії представляють підсилення, зелені – гальмування

Примітки. ILC2s – вроджені лімфоїдні клітини 2-ї групи; TNF-α – фактор некрозу пухлин-α; TRPV1 – транзиторний рецепторний потенціал ванілоїд-1; ДК – дендритні клітини; ІЛ – інтерлейкін; ММП-1 – матриксна металопротеаза-1; РФК – реактивні форми кисню; ТЕВВ – трансепідермальна втрата води; ТСЛП – тимусний стромальний лімфопоетин.

ВИСНОВОК

Зв'язок між АД і старінням є багатогранним, його розуміння є важливим для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування АД серед населення, що старіє, з метою покращення результатів здоров'я людей похилого віку з АД.

Література

Chen P.Y., Shen M., Cai S.Q., Tang Z.W. Association between atopic dermatitis and aging: clinical observations and underlying mechanisms. J. Inflamm. Res. 2024; 17: 3433-3448. doi: 10.2147/JIR.S467099.