

Атопический дерматит у детей (клиническая лекция)

Попович Ю. А., Федотов В. П.

Введение

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся высыпаниями, зудом и сухостью кожи. В 80 % случаев его впервые диагностируют у детей первых пяти лет жизни, у $\frac{1}{3}$ больных заболевание персистирует во взрослом возрасте, у остальных – может спонтанно разрешиться.

Современными эпидемиологическими исследованиями установлено, что атопическим дерматитом страдает 10-20 % детей во всем мире; в 2-5 % случаев он начинается во взрослом возрасте; у 60-70 % взрослых пациентов в дальнейшем атопический дерматит трансформируется в экзему рук или профессиональные кожные заболевания.

У детей атопический дерматит нередко является первой клинической манифестацией «аллергического марша»: большинство из них имеют высокий риск развития бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита. Так, 80 % детей с атопическим дерматитом страдают аллергическим ринитом или бронхиальной астмой, и течения этих заболеваний у них более тяжелое.

Кардинальный признак атопического дерматита – зуд кожных покровов, который негативно влияет на все аспекты качества жизни, а также значителен материальный ущерб от этого заболевания.

Представляет трудности и диагностика атопического дерматита, особенно у детей раннего возраста. Здесь имеют значение морфологические особенности кожи и возраст больных.

Современные исследования подтверждают мультифакторный характер атопического дерматита, на инициацию которого существенное воздействие оказывают многочисленные генетические и средовые факторы.

Основные цели лечения атопического дерматита:

- уменьшение симптомов болезни;
- предотвращение обострений;
- обеспечение длительного контроля над течением заболевания.

Это достигается назначением адекватной терапии, а также тесным сотрудничеством между врачом, пациентом и ухаживающими за ним лицами, которых врач и медсестра параллельно изучают по специальной программе.

1 Эпидемиология атопического дерматита у детей

Атопический дерматит – генетически детерминированное заболевание кожи с не ясным до конца этиопатогенезом.

Современные эпидемиологические исследования атопических заболеваний основаны на изучении следующих показателей:

- распространенность – процент лиц в популяции, страдающих заболеванием, расстройством или нарушениями;
- кумулятивная распространенность – общее количество больных, выраженное как процент популяции, в которой развилось расстройство к определенному времени;
- точечная распространенность – процент популяции с расстройствами в определенный момент времени;
- заболеваемость – количество лиц, заболевших в течение определенного периода времени (обычно в течение года), выраженное в процентах от всей популяции;
- болезненность – влияние степени заболевания (госпитализации и др.) на качество жизни человека;
- атопия – склонность, обычно генетическая, к развитию иммуноглобулин-Е-зависимого ответа на воздействие распространенных аллергенов окружающей среды.

За последние полвека в промышленно развитых странах распространенность атопических заболеваний у детей возросла на 30-50 %. Существенный рост заболеваемости атопическим дерматитом отмечен в Японии, США, странах Африки, Великобритании, Италии, Австралии, Северной Европе.

Самый низкий показатель распространенности атопического дерматита характеризует Азию (5 %).

Хотя в развитии атопического дерматита особое значение придают генетической отягощенности, различия в распространенности заболевания как между, так и внутри различных стран доказывают неоспоримое влияние неизвестных внешних факторов окружающей среды. Например, после объединения Германии атопический дерматит чаще встречался среди детей, проживающих в Западной Германии, чем в «загрязненном» Лейпциге. В качестве потенциальных факторов риска, которые могли способствовать более высокой манифестации неаллергического типа атопического дерматита среди детей, ученые рассматривают инфекции, питание, поллютанты. Различия в распространенности атопического дерматита в Великобритании связывают с более высокой температурой и влажностью воздуха в южной части страны, что способствует усиленному размножению клещей и повышению их концентрации в воздухе. Установлено, что дети, проживающие в сельской местности, страдают атопическим дерматитом реже, тогда как дети из маленьких семей с высоким социально-экономическим статусом, напротив, болеют чаще.

При обследовании детей в Москве и Московской обл. в течение трех лет показано рост заболеваемости атопическим дерматитом с 4,9 % в 1997 г. до 6,7 % в 2000 г.

В целом в РФ и Украине отмечается рост заболеваемости атопическим дерматитом, особенно тяжелыми формами.

Ряд авторов указывают на несколько важных концепций в эпидемиологии атопиче-

ского дерматита:

- во-первых, нет убедительных данных, подтверждающих наличие обратной связи между частотой инфекций и риском развития атопического дерматита;
- во-вторых, риск развития бронхиальной астмы у детей с ранним началом атопического дерматита невысок, поскольку при рассмотрении вопроса об «аллергическом марше» важен фенотип заболевания, а не прогрессирование самого «аллергического марша».

Проведение эпидемиологических исследований способствует лучшему пониманию патофизиологических механизмов заболеваний, а полученные результаты могут составить в будущем основу превентивной терапии и разработки профилактических мероприятий.

2 Этиология и факторы риска развития атопического дерматита

Многочисленные исследования показали, что атопический дерматит представляет собой комплексное генетическое заболевание. Риск развития атопического дерматита у ребенка составляет:

- 75 %, – если оба родителя страдают каким-либо атопическим заболеванием;
- 50 %, – если один из родителей страдает каким-либо атопическим заболеванием;
- 10-20 % – если оба родителя здоровы.

Развитие атопического дерматита у ребенка больше связывают с атопическим статусом матери, чем отца. Одним из факторов риска развития атопии у новорожденного ребенка считают низкий уровень *IL-13*, ингибирующего продукцию провоспалительных цитокинов из моноцитов. Кроме того, *IL-13* влияет на пролиферацию *B*-клеток, включая синтез *IgE*, тормозит выработку *IL-12* и активацию *Th1*-лимфоцитов.

Последние исследования в области генетики доказывают связь атопического дерматита с полиморфизмом гена β -цепи рецептора *IgE* и мутацией α -цепи рецептора *IL-4*; изучается также возможная роль хромосомы 3g21. Недавно установлено, что наиболее чувствительный локус атопического дерматита расположен на хромосомах 1g21, 17g25, 20p.

Сенсибилизация организма происходит на уровне кожи. Хотя воспалительный процесс при атопическом дерматите локализован в коже, *IgE*, эозинофилы и *Th2*-клетки в силу своей специфической циркулирующей способности могут перемещаться в очаг воспаления. Экспериментально было доказано, что эпикутанная сенсибилизация аллергеном овальбумин приводит к развитию дерматита у мышей и способствует продукции *IgE*.

Некоторые ученые высказывают мнение об аутоиммунном компоненте атопического дерматита. Считают, что ксероз, зуд, дисгидроз, ихтиоз, бактериальные и вирусные инфекции способствуют высвобождению из поврежденной ткани и кератиноцитов аутоаллергенов, которые являются триггером *IgE*- или *T*-клеточного ответа. *IgE*-антитела к аутоантигенам могут активировать дендритные клетки и индуцировать пролиферацию аутореактивных *T*-клеток. Аутореактивность развивается в первые годы жизни ребенка в виде сенсибилизации к пищевым и респираторным аллергенам. Удалось выделить из сыворотки большинства больных с тяжелой формой атопического дерматита *IgE*-реактивные аутоантигены, направленные против человеческих протеинов, и даже клонировать участок комплементарного ДНК из кератиноцитов кожи; причем уровень *IgE*-

аутоаллергенов снижается в результате успешного лечения атопического дерматита.

Исключительно грудное вскармливание в течение, по крайней мере, первых четырёх месяцев жизни является защитным фактором и находится в обратной зависимости с развитием атопического дерматита у младенцев. Это может длиться до трёх лет.

Атопический дерматит чаще диагностируется у детей, чьи матери имеют высшее образование, в семьях с высоким социальным статусом. Доказано, что внутриутробные инфекции, а также 2-3 курса антибиотиков, принимаемые матерью во время беременности, представляют потенциальный риск возникновения атопического дерматита у ребенка.

В возникновении атопического дерматита играет определенную роль:

- загрязнение окружающей среды;
- экспозиция ингаляционных аллергенов;
- применение центральных отопительных систем;
- двойное остекление окон;
- наличие ковров.

Заболевание «Атопический дерматит» классифицируют как аллергическое, так и неаллергическое. В качестве экзогенных этиологических факторов рассматриваются:

- аллергенные (ингаляционные, пищевые) раздражители, к которым относят:

- 1) бытовые;
- 2) пылевые;
- 3) эпидермальные;
- 4) грибковые;
- 5) бактериальные;
- 6) вакцинальные раздражители;

- неаллергенные раздражители (триггеры), к которым относят:

- 1) психоэмоциональные нагрузки;
- 2) метеоколебания;
- 3) табачный дым;
- 4) пищевые добавки;
- 5) поллютанты;
- 6) ксенобиотики;

- неспецифические раздражители (ирританты), к которым относят:

- 1) климато-географические факторы;
- 2) нарушения характера питания;
- 3) нарушения правил режима и ухода за кожей;
- 4) бытовые условия;
- 5) вакцинацию;
- 6) психологический стресс;
- 7) острые вирусные инфекции.

2.1 Пищевые аллергены. Пищевая аллергия играет важную роль в патогенезе атопического дерматита. До 33 % больных атопическим дерматитом любого возраста по результатам провокационных проб сенсибилизированы к пищевым аллергенам. Такие

пациенты имеют также положительные прик-тесты или повышенный уровень специфических *IgE*-антител к различным пищевым аллергенам. Однако это бывает не всегда. Пищевая аллергия клинически может не отличаться от непереносимости пищевых продуктов. При пищевой аллергии, как известно, реакции опосредованы участием *IgE*.

Роль пищевой аллергии в патогенезе атопического дерматита подтверждают также исследования, в которых ученым удалось из поврежденной и нормальной кожи детей с атопическим дерматитом выделить клон *T*-клеток, специфически взаимодействующих с пищевыми аллергенами.

До сих пор не ясно о влиянии грудного молока на развитие аллергии. Так, в грудном молоке женщин, страдающих атопическими заболеваниями, обнаружено повышение уровней *IL-4*, *IL-5*, *IL-13*, а также арахидоновой кислоты. Содержание *CD14+*-клеток в грудном молоке, напротив, способствует индукции *Th1*-иммунного ответа. Считается, что повышенное содержание спермина и спермидина дает иммунопротективный эффект за счет снижения проницаемости слизистой оболочки кишечника.

В грудном молоке можно обнаружить также некоторые пищевые аллергены (β -лактоглобулин, казеин яиц и пшеницы) из-за приема некоторых этих аллергенов. Однако более углубленные исследования не подтвердили протективного эффекта гипоаллергенного питания матерей в период беременности и лактации.

Наиболее высокоаллергенные продукты: яйцо, коровье молоко, рыба, орехи и пшеница. Однако, и другие продукты могут вызвать аллергические реакции у детей.

Особенно часто возникновение атопического дерматита у младенцев до 12 месяцев отмечено на белки коровьего молока:

- казеины;
- бычий *J*-глобулин;
- *L*- , β -лактоглобулин.

Развившаяся аллергия к коровьему молоку устраняется к 15 годам.

Некоторые авторы считают, что соблюдение элиминационной диеты с исключением высокоаллергенных продуктов из питания детей с атопическим дерматитом может предотвратить обострение заболевания.

Приблизительно у $1/3$ детей, страдающих атопическим дерматитом, имеется выраженная аллергия на один или два пищевых продукта, которая у многих исчезает к школьному возрасту.

С позиции доказательной медицины, эффективность диетотерапии при атопическом дерматите не установлена.

2.2 Бытовые аллергены. В патогенезе атопического дерматита у детей старшего возраста и взрослых больных более важную роль придают ингаляционным аллергенам. Было показано, что бронхиальный провокационный тест с клещом домашней пыли приводит к ухудшению кожного процесса. Другим аргументом, подтверждающим участие ингаляционных аллергенов в развитии атопического дерматита, стало сообщение о том, что петч-тесты тоже могут вызвать экзематозные изменения кожи.

Однако, по данным литературы, роли пылевого клеща в инициации и поддержании

атопического дерматита противоречивы. Роль ингаляционных аллергенов в патогенезе атопического дерматита продолжает оставаться предметом дискуссий между дерматологами и аллергологами.

В различных исследованиях изучали влияние устранения (снижения уровня) экспозиции ингаляционных аллергенов на клиническое течение атопического дерматита. Устранение контакта с клещом домашней пыли способствует уменьшению выраженности симптомов атопического дерматита (исчезновение зуда и продление ремиссии заболевания). Однако другие исследователи не обнаружили такой закономерности.

2.3 Пыльцевые аллергены. Было показано, что пищевые аллергены, перекрестно реагирующие с пыльцой березы, могут привести к развитию *T*-клеточного иммунного ответа в коже и обострению кожных высыпаний у больных с атопическим дерматитом и пыльцевой аллергией.

Пыльцевая аллергия, связанная с пищей, проявляется с возрастом, тогда как сенсibilизация к другим пищевым продуктам снижается или исчезает.

Большинство взрослых больных с атопическим дерматитом имеют поливалентную пыльцевую сенсibilизацию без клинических проявлений аллергического ринита.

2.4 Бактериальные аллергены. Больные атопическим дерматитом имеют повышенный риск возникновения инфекционных осложнений кожи. Установлено, что различные возбудители (бактерии, грибы, вирусы) могут выступать как в качестве причины сенсibilизации организма, так и в качестве триггера, вызывающего обострение уже существующего атопического дерматита.

Колонизация и инфицирование кожи является одной из частых причин обострения атопического дерматита.

Подтверждено появление клинических признаков атопического дерматита после аппликации стафилококкового экзотоксина на интактную кожу здорового человека. Специфические *IgE*-антитела к стафилококковым токсинам найдены в коже у 75 % больных атопическим дерматитом; выявлена связь *IgE* к суперантигенам и тяжестью атопического дерматита. Иначе говоря, бактериальные эндотоксины (которые по своей природе являются протеинами и потому с ними могут выступить в качестве аллергенов) в сочетании с обычными аллергенами ухудшают экзематозный процесс в коже, индуцируя *T*-клеточный ответ, усиливая и поддерживая хроническое воспаление кожи при атопическом дерматите.

Предполагают, что бактериальные суперантигены играют роль в формировании резистентности и ухудшения ответа на лечение атопического дерматита.

В целом механизм колонизации кожи стафилококком не ясен. Недавно было показано, что стафилококки экспрессируют на своей поверхности рецепторы, распознающие различные внеклеточные протеины.

Было показано, что внутрикожное тестирование аллергенами из *S. aureus* и *C. albicans* не имеет прогностического значения у детей с атопическим дерматитом в возрасте 9 лет и младше.

В то же время эффект от антибактериальных препаратов при атопическом дерматите

не доказан.

С позиций доказательной медицины, эффективность комбинации антибактериальных средств и местных кортикостероидов у больных atopическим дерматитом не доказана.

2.5 Грибковые аллергены. У больных atopическим дерматитом чаще всего обнаруживают грибы *Malassezia* и *Candida*. Отмечена связь между наличием IgE-антител к *C. albicans* и *Malassezia* почти у всех больных atopическим дерматитом.

Эти грибы не являются причиной atopического дерматита, но активно участвуют в патогенезе этого заболевания, что подтверждается эффективностью противогрибковой терапии.

2.6 Вакцинальные аллергены. Многие авторы не нашли доказательств негативной связи между распространённостью atopического дерматита и вакцинацией.

В последнее время появились также сообщения о связи между специфическими генами, ассоциированными с atopией, и ответом организма на вакцинацию. В частности, исследователи отмечают замедленный ответ на введение:

- вакцины против tetануса – при наследственной отягощённости atopией;
- пневмококковой вакцины – при её введении детям с atopическим дерматитом.

С позиций доказательной медицины нет доказательств, что вакцинация влияет на выраженность проявлений atopического дерматита.

2.7 Эпидермальные аллергены. Вопрос о влиянии контакта больных atopическим дерматитом с животными остаётся нерешённым. Одни авторы утверждают о благоприятном влиянии наличие животных рядом с больным atopическим дерматитом; другие говорят о том, что пренатальная экспозиция аллергенов собаки может влиять на иммунную систему, уменьшая риск развития atopии у детей из группы риска.

С позиций доказательной медицины, эффективность отказа от контакта с домашними животными у больных atopическим дерматитом не установлена.

3 Неаллергенные факторы

3.1 Психозмоциональные нагрузки. У взрослых и детей, страдающих atopическим дерматитом, описана возможная связь между психологическим стрессом и обострением заболевания.

У пациентов с atopическим дерматитом стресс может индуцировать такие иммунологические изменения, как увеличение уровней субпопуляций T-лимфоцитов и естественных киллеров, что обычно не наблюдается у здоровых лиц или больных псориазом.

Клинический опыт показывает, что у большинства больных психологический дискомфорт и эмоциональные стрессы усугубляют течение atopического дерматита (возможно, из-за высвобождения нейропептидов из чувствительных нервов и иммунных клеток). Кроме того, из-за сухости кожных покровов, сопровождающих atopический дерматит, такие пациенты испытывают длительный психологический стресс, который влечёт за собой зуд, нарушение барьерной функции кожи и появление сыпи.

3.2 Пищевые добавки. Считается, что псевдоаллергические реакции у детей и взрослых могут быть вызваны различными пищевыми добавками: природными и искус-

ственными ароматизаторами, консервантами, красителями, лимонной кислотой. Большинство авторов считает, что при атопическом дерматите провоцирующую роль играют лишь натуральные добавки, которые могут привести к псевдоаллергическим реакциям и одновременно давать перекрестную аллергию на пыльцу (например, томаты). Вероятность таких реакций особенно высока у больных атопическим дерматитом, имеющих сенсibilизацию к пыльцевым аллергенам.

3.3 Поллютанты, метеоколебания, ксенобиотики. Механизм воздействия этих триггеров на течение атопического дерматита не ясны, хотя им придается очень большое значение в развитии аллергических заболеваний. Считается, что такой поллютант, как табачный дым способствует повышению синтеза *IgE*, а при пассивном курении реализация атопического дерматита возрастает в 1,5 раза. По мнению ряда авторов, курение матери во время беременности является существенным фактором риска развития атопического дерматита у ребенка.

4 Факторы, усугубляющие действие триггеров

Определенное влияние на обострение атопического дерматита могут оказывать экзогенные факторы:

- климато-географические;
- изменение характера питания;
- нарушения правил режима и ухода за кожей;
- бытовые условия;
- острые вирусные инфекции;

однако их точная роль в этом процессе требует дальнейших исследований. Достоверного влияния климата на развитие аллергии в целом не выявлено.

К наиболее распространенным экзогенным факторам развития атопического дерматита российские эксперты относят:

- нарушение режима питания кормящей матерью;
- нерациональное вскармливание детей раннего возраста.

В то же время, с позиции доказательной медицины, эффективность длительного грудного вскармливания или соблюдения диеты кормящими матерями, дети которых предрасположены к атопическому дерматиту, не установлены.

При атопическом дерматите очень важен правильный уход за кожей ребенка, что подразумевает исключение средств, не предназначенных для таких детей (мыло, шампуни, кремы и лосьоны с $pH > 5,5$), поскольку мыла удаляют естественную водно-липидную пленку с поверхности кожи и тем самым усиливают ее сухость.

Одежда должна быть просторной и воздухопроницаемой, желательно, из хлопка или смесовых тканей.

К бытовым факторам риска развития атопического дерматита следует отнести:

- высокую температуру воздуха в квартире;
- нерегулярную и сухую уборку;
- пассивное курение;

- содержание животных.

Усугубляет действие триггеров атопического дерматита наличие:

- сопутствующих инфекций;
- очагов хронические инфекции;
- заболевания внутренних органов;
- дермореспираторного синдрома.

Острые вирусные инфекции вызывают обострение атопического дерматита. Бактериальные инфекции оказывают превентивный эффект на фенотип атопии, который характеризуется *Th2*-ответом.

Высказывается также мнение о роли микробиоциноза кишечника относительно атопических заболеваний.

Колонизация кишечника, в частности, непатогенными лактобациллами, способствует не только защите желудочно-кишечного тракта от патогенных бактерий, но и оказывает иммуномодулирующий эффект на *T*-клетки и поляризацию *Th1*-ответы.

Концепция влияния ранних психосоциальных факторов на патогенез атопического дерматита у детей требует дальнейшего изучения, хотя и имеются отдельные работы, подтверждающие психосоматическую концепцию атопического дерматита.

5 Иммунопатология атопического дерматита

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, развитие которого связано с комплексным процессом, включающим взаимодействие генетических факторов, факторов окружающей среды, нарушения барьерной функции кожи и иммунологического ответа. Основными иммунными клетками, участвующими в иммунопатологии атопического дерматита, являются:

- *T*-лимфоциты;
- дендритные клетки;
- макрофаги;
- кератиноциты;
- тучные клетки;
- эозинофилы.

5.1 Гистопатология атопического дерматита. В острой фазе выявляют отдельные периваскулярные *T*-клеточные инфильтраты, которые отсутствуют в здоровой коже: повышение уровня *CD4+*, *T*-клеток памяти и *Th2*-клеток, экспрессирующих мРНК *IL-4*, *IL-12*, *IL-13* и *IFN γ* . Очень мало эозинофилов, и они в основном дегранулированы.

При хроническом атопическом дерматите в коже выражен гиперкератоз и акантоз клеток. Клеточный инфильтрат состоит из макрофагов, *CD4+*, много *CD8+* *T*-клеток и выраженная инфильтрация эозинофилами; экспрессия *IL-4* и *IL-13* снижена, однако содержание клеток, экспрессирующих мРНК *IL-5*, *GM-CSF*, *IL-12*, *IFN γ* увеличено.

Хронический атопический дерматит связан с ремоделированием ткани, сходным с таковым у больных бронхиальной астмой.

По сравнению со здоровой кожей, при остром и хроническом атопическом дерматите

в коже значительно повышена экспрессия *IL-11* и *IL-17*; при этом концентрация *IL-11* коррелирует с депозицией коллагена и количеством эозинофилов.

5.2 Кожа как иммунный орган. При атопическом дерматите кожа характеризуется:

- сухостью (ксерозом);
- гиперреактивностью к ирритантам;
- атипичным вазоконстрикторским ответом на внешние раздражители и т. п.

В «собственную» иммунную систему кожи включают:

- кератиноциты;
- клетки Лангерганса;
- тучные клетки;
- лимфоциты;
- эндотелиальные клетки.

Кератиноциты продуцируют *IL-1α*, *IL-1β*, *IL-10*, *IL-12*, *IFNγ*, *TWFG*, лимфопоэтин, нейропептиды (АСТН, β-эндоморфин), простагландин E_2 и D_2 . Кератиноциты являются антигенпрезентирующими клетками и активно взаимодействуют с лимфоцитами, играя ключевую роль в продукции антимикробных пептидов в коже на внедрение микробов.

Эндотелиальные клетки также участвуют в физиологических и патологических процессах в коже, взаимодействуя с тучными клетками, моноцитами, макрофагами, усиливая их миграцию, а также адгезию *T*-лимфоцитов.

Для индукции первичного иммунного ответа наиболее важную роль играют профессиональные антигенпрезентирующие клетки: клетки Лангерганса и воспалительные дендритные эпидермальные клетки. Особенность всех антигенпрезентирующих клеток состоит в том, что они и при физиологических, и при патологических условиях несут на своей поверхности высокоафинные рецепторы к *IgE*.

При отсутствии в эпидермисе клеток Лангерганса не развивается контактная сенсibilизация, но индуцируется развитие толерантности – состояния, при котором иммунная система «обучается» переносить антигены, не вызывая клинического иммунного ответа.

Дендритные клетки участвуют также в активации *T*-клеток. Клетки Лангерганса вызывают трансформацию *T*-клеток в клетки *Th-2* типа, продуцирующие *IL-4*. Активированные дендритные клетки, инфильтрирующие эпидермис, мигрируют в близлежащую лимфоидную ткань и скапливаются вокруг эндотелиальных венул. У больных с атопией иммунная система выбирает *Th-2* тип иммунного ответа.

Определена очень важная особенность иммунного ответа при атопическом дерматите: вначале заболевания активируются функции *Th-2* лимфоцитов, тогда как для хронического атопического дерматита характерна поляризация *Th-1* клеток.

Системные признаки атопического дерматита:

- повышение уровня сывороточного *IgE*;
- эозинофилия;
- повышение уровня спонтанного высвобождения гистамина из базофилов;
- снижение количества *CD8+* супрессор / цитотоксических клеток и их функции;

- повышение экспрессии *CD23*⁺ мононуклеарных клеток;
- хроническая активация макрофагов с повышенными секреции *YM-CSF*, *PgE₂*, *IL-10*;
- экспансия *Th-2* клеток, секретирующих *IL-4* и *IL-5*;
- снижение количества *Th-1* клеток, секретирующих *IFN γ* ;
- повышение сывороточного уровня рецепторов *IL-2*;
- повышение сывороточных уровней:
 - 1) эозинофильного катионного протеина;
 - 2) эозинофил-дериватного нейротоксина;
 - 3) большого базисного эозинофильного протеина.

5.3 Нарушение барьерной функции кожи. Основная функция эпидермиса – барьерная: защита кожи от факторов окружающей среды, механического повреждения, воздействий ультрафиолетового облучения, повышенной потери воды. При атопическом дерматите в пораженной и непораженной коже больных обнаружено достоверное снижение уровня керамидов в роговом слое, что проявляется распространенной сухостью кожи. Имеет место дефицит полипептида филаггрина, которому отводят главную роль в поддержании барьерной функции кожи.

Наряду со снижением керамидов, в роговом слое кожи больных атопическим дерматитом отмечается низкий уровень сфингозина, что коррелирует со степенью колонизации кожи бактериями. Для эффективного иммунного ответа кожи гидролипидная пленка и эпидермис должны функционировать как водонепроницаемый барьер, препятствующий потере жидкости организмом и проникновению аллергенов и раздражителей в кожу.

Дефекты барьерной функции кожи, которые рассматриваются как один из важных фенотипических признаков атопического дерматита, обуславливают:

- снижение уровня антимикробных пептидов в коже, ксероз и повышенную трансэпидермальную потерю воды;
- нарушение эпидермального барьера кожи как первичный дефект дифференцировки эпидермальной ткани и первичное звено в развитии атопического дерматита, что способствует проникновению аллергенов и раздражителей, впоследствии инициирующих воспалительный ответ и гиперреактивность кожи.

Таким образом, развитие атопического дерматита является результатом сложного взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды, что приводит к инициации воспалительного ответа в коже:

- в начальной фазе заболевания развивается гиперреактивность неповрежденной кожи в результате наследственной предрасположенности к нарушению эпидермального барьера кожи, что облегчает проникновение аллергенов и микробов в кожу; этому процессу способствуют клетки Лангерганса, имеющие рецепторы к *IgE*;
- в результате хронической инфильтрации кожи *Th-2* клетками инициируются сложные процессы взаимодействия иммунных и воспалительных клеток (кератиноциты, клетки Лангерганса, моноциты-макрофаги и т. п.) с цитокинами, хемокинами и другими медиаторами;
- снижение уровня керамидов, изменение метаболизма липидов кожи, ее *pH*, повы-

шение экспрессии химотрипсиновых энзимов в роговом слое кожи способствуют нарушению барьера эпидермиса;

- в результате облегченного проникновения в кожу ирритантов и аллергенов инициируется воспалительный ответ, что способствует развитию гиперреактивности кожи.

Некоторые исследователи подчеркивают возможность формирования очагов поражения кожи при атопическом дерматите за счет нейрогенных механизмов воспаления. Как известно, в коже существует так называемая «нехолинергическая-неадренергическая» иннервация – окончания вегетативных нервных С-волокон, которые образуют анатомическую связь с клетками Лангерганса и кровеносными сосудами. Под воздействием внешних стимулов (давление, различные ирританты и т. п.) происходит раздражение С-ирритантов и передача информации в центральную нервную систему с последующим выделением нейропептидов – субстанции P, нейротенина A, B и т. д. В частности, в коже больных атопическим дерматитом обнаружено увеличение содержания субстанции P-нейропептида, который повышает дегрануляцию тучных клеток.

А избыточное высвобождение нейромедиаторов из сенсорных нервов является также причиной нейро-ангиотрофических нарушений:

- вазодилатации, трансудации плазменных протеинов из сосудов в ткани;
- выхода активированных T-лимфоцитов;
- либерации цитокинов;
- пролиферации кератиноцитов, –

что приводит к появлению эритемы и зуда кожи. Одной из важных причин возникновения зуда считается высокая продукция гистамина, высвобождаемого из базофилов. Зуд можно индуцировать внутрикожной инъекцией цитокинов, лейкотриенов, нейропептидов или протеаз, что подтверждает ограниченную роль гистамина в этом процессе. Считается, что зуд обусловлен локальной продукцией противовоспалительных медиаторов и цитокинов.

Атопический дерматит – мультифакторное заболевание. Основными механизмами его развития считается гиперактивный иммунный ответ кожи (по Th2-типу) на антигены окружающей среды. Однако на сегодняшний день всё больше подтверждений находит предположение, что иммунопатология атопического дерматита – многоэтапный и очень сложный процесс, требующий более подробного изучения.

6 Атопический дерматит и качество жизни

ВОЗ определяет здоровье как состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических недостатков.

Качество жизни пациентов с атопическим дерматитом оценивают по шкале SCORAD (интенсивность и распространенность кожных поражений, кожный зуд и нарушение сна). Также качество жизни у взрослых определяем с помощью опросника (DLQI), а также Детского дерматологического индекса качества жизни.

Психологические аффекты характерны не только для больных, но и для окружающих, особенно в семье (семейный стресс); особое место в поддержании семейного стресса имеет нарушение сна ребенка. Также атопический дерматит приводит к психологическому формированию личности, трудности в выборе профессии и создании семьи. Большие трудности возникают с поведением подростков и неудовлетворенностью в личной жизни, что приводит к физической и эмоциональной дезадаптации пациентов и членов их семьи.

Атопический дерматит часто сочетается с другими атопическими заболеваниями, а также с бактериальными и грибковыми инфекциями. Атопический дерматит требует регулярного применения смягчающих и увлажняющих средств. Иногда требуется привлекать смежных врачей (фармацевтов, диетологов, психологов), использовать нетрадиционные методы лечения (гомеопатия, акупунктура, биорезонансная медицина, фитотерапия и т. д.); всё это требует дополнительных финансовых затрат.

Кроме особенностей терапии, атопический дерматит требует соблюдения особых элиминационных мер в питании, окружающей среде, а также выбора определенной одежды, температурного режима.

Как по отдельности, так и в совокупности вышеперечисленные аспекты предопределяют одну существенную особенность: атопический дерматит – это заболевание, которое представляет важную социально-финансовую проблему для больного и здравоохранения в целом. Болезнь сама, по сути, не представляет угрозы жизни больного. Однако атопический дерматит следует относить не к малозначимым заболеваниям кожи, а к потенциально серьёзным расстройствам, приводящим к значительному ухудшению психологических и финансовых аспектов жизни больного, существенным социальным и финансовым последствиям в целом для общества.

Таблица 1 - Рабочая классификация атопического дерматита у детей

Стадии развития, периоды и фазы болезни	Клинические формы в зависимости от возраста	Распространенность	Тяжесть течения	Клинико-этиологические варианты
Начальная стадия	Младенческая Детская Подростковая	Ограниченный Распространенный Диффузный	Легкое Средне-тяжелое Тяжелое	С преобладанием: - пищевой; - клещевой; - грибковой; - пыльцевой и пр. аллергии
Стадия выраженных изменений (период обострения): - острая фаза; - хроническая фаза;				
Стадия ремиссии: - неполная (подострый период); - полная;				
Клиническое выздоровление				

7 Классификация atopического дерматита

Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии в 2001 г. предложили классифицировать atopический дерматит в виде (Табл. 1):

- аллергической (*extrinsic*, т. е. связанной с экзогенными факторами) формы;
- неаллергической (*intrinsic*, «внутренней») формы.

Возрастные стадии развития atopического дерматита у детей:

- младенческая (от 2-3 месяцев до 3 лет) – экссудативная;
- детская (от 3 до 12 лет) – эритемо-сквамозная с лихенификацией;
- подростковая (от 12 до 18 лет) – лихеноидная.

Оценка степени тяжести течения atopического дерматита проводится по системе *SCORAD*, которая учитывает:

- распространенность кожного процесса;
- интенсивность клинических проявлений;
- субъективные симптомы.

Значения *SCORAD* могут находиться в диапазоне от 0 до 103 баллов.

Hanifin et al. (2001) предложили другую большую систему *EASI* – индекс тяжести дерматита с учетом площади поражения; сумма баллов в *EASI* может колебаться от 0 до 72.

Недавно разработан новый показатель *IYA*, фиксирующий общую интенсивность дерматита по шестибальной шкале.

8 Методы аллергологического обследования, используемые при atopическом дерматите

Всем больным, страдающим atopическим дерматитом, необходимо как можно раньше провести аллергологическое обследование (которое практически не имеет противопоказаний за исключением обострения основного или других заболеваний). Диагностику следует проводить также в случае наличия у пациента других «аллергосимптомов». Аллергологическое обследование является обязательным для тех больных, которым предполагается назначить профилактическое лечение.

В целом аллергодиагностика имеет неограниченно важное значение с целью:

- ранней идентификации детей из группы риска развития аллергических заболеваний;
- назначения больному специфической терапии, в том числе элиминационной;
- назначения больному соответствующей фармакотерапии, специфической иммунотерапии (аллерговакцинации).

Аллергодиагностика включает:

- данные истории болезни;
- определение *IgE*-сенсibilизации:
 - 1) по кожным пробам;
 - 2) с помощью определения уровня общего и специфических *IgE*-антител в сыворотке крови;
- провокацию аллергеном:

- 1) при пищевой аллергии;
 - 2) при ингаляционной аллергии;
- другие тесты (гистаминовый и т. п.).

У детей объем аллергологического обследования зависит от:

- их возраста;
- семейной отягощенности атопией;
- провоцирующих факторов;
- симптомов заболевания и т. п.

В большинстве случаев анализ результатов аллергологического обследования в сочетании с анамнестическими и клиническими данными позволяет практически сразу определить наличие атопического заболевания у пациента. В свою очередь, правильная диагностика атопического дерматита, своевременное выявление факторов риска его развития и сопутствующей патологии имеют неоспоримо важное значение в выборе оптимальной лечебно-профилактической программы для таких пациентов.

9 Диагностика атопического дерматита

9.1 Критерии диагностики. В 1999 г. американская экспертная группа по атопическому дерматиту предложила диагностический алгоритм, основанный на критериях *Hanifin* и *Rajka*:

Обязательные критерии:

- зуд кожных покровов;
- типичная морфология и локализация кожных высыпаний:
 - 1) у детей – экзематозные кожные высыпания, локализующиеся на лице и разгибательных поверхностях конечностей;
 - 2) у взрослых – лихенизация и экскориации на сгибательных поверхностях конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к атопии.

Дополнительные критерии:

- ксероз (сухость) кожи;
- ладонный ихтиоз;
- реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами;
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- восприимчивость к инфекционным поражениям кожи, связанная с нарушением клеточного иммунитета;
- начало заболевания в раннем детском возрасте;
- эритродермия;
- рецидивирующий конъюнктивит;

- складки Денье–Моргана (суборбитальные складки);
- кератоконус (коническое выпячивание роговицы);
- передние субкапсулярные катаракты;
- высокий уровень *IgE* в сыворотке крови.

Также включены в диагностические критерии атопического дерматита следующие показатели:

- хейлит;
- трещины за ушами;
- экзема лица;
- шелушение кожи без экземы;
- плантарный дерматоз.

Диагноз атопического дерматита считается доказанным, если у больного выявляют по три и более основных и дополнительных признаков.

В Российской программе по атопическому дерматиту эксперты делали заключение по следующим признакам:

- начало заболевания в раннем возрасте;
- наличие аллергических заболеваний у родителей и/или родственников пробанда;
- зуд кожных покровов различной интенсивности;
- типичная морфология кожных высыпаний в виде стойкой гиперемии или преходящей эритемы, папуло-везикулезных высыпаний на эритематозном фоне с экссудацией, или инфильтрации, сухости кожи, шелушения, лихенификации;
- типичная локализация поражения кожных покровов;
- хроническое рецидивирующее течение;
- высокий уровень общего *IgE* и аллерген-специфических *IgE*-антител в сыворотке крови.

Таким образом, для клинической характеристики атопического дерматита наиболее типичными признаками являются:

- почти постоянные симптомы заболевания:

- 1) зуд;
- 2) сухость (ксероз) кожи;

- по крайней мере, три из восьми признаков:

- 1) эритема;
- 2) папулы;
- 3) везикулы;
- 4) экскориации;
- 5) шелушение;
- 6) утолщение кожи (инфильтрация);
- 7) лихенизация (усиление кожного рисунка);
- 8) трещины.

Из 26 типичных мест локализации кожного поражения наиболее часто встречаются три:

- область лица (щеки, за ушами);
- разгибательные поверхности конечностей;
- сгибательные поверхности конечностей.

9.2 Клиническая картина atopического дерматита. Атопический дерматит начинается (приводим для числа случаев «оценки сверху»):

- у младенцев в возрасте до 6 месяцев – не более чем в 45 % случаев;
- в течение первого года жизни – не более чем в 60 % случаев;
- после 5 лет – не более чем в 20 % случаев.

В младенческом возрасте при atopическом дерматите поражаются щеки, лицо, шея, наружная поверхность конечностей: появляются эритематозные папулы и везикулы с зудом.

Детский период наблюдается с двух лет: лихенизированные папулы локализуются в локтевых и подколенных складках, спине, задней поверхности шеи, запястья.

Взрослая фаза характеризуется высыпаниями на флексорной поверхности, лице, шее, руках и спине: лихенизированные папулы располагаются на фоне эритематозной, сухой кожи, нередко с шелушением и зудом. Характерно поражение лица периорбитально или по типу atopического хейлита.

Начальная стадия atopического дерматита может не иметь определенной нозологической формы. Как правило, это дети первых месяцев жизни, имеющие повышенную массу тела, пастозность, бледно-розовую кожу, опрелости. На лице отмечается симметричная гиперемия, чаще щек, легкое шелушение, зуд. На голове, бровях – себорейные чешуйки (гнейс).

Эти проявления исчезают, особенно при правильном питании, но возможны рецидивы. Обычно в 40-50 % случаев заболевание может спонтанно излечиваться, однако у 20 % заболевших может вновь появиться.

Чаще всего atopический дерматит переходит в хроническую фазу.

Клиницисты выделяют несколько **клинических форм** atopического дерматита:

- экссудативная форма: гиперемия, мокнутие, везикулы, корки;
- эритематосквамозная форма с лихенизацией: множественные папулы, лихенизация;
- лихеноидная форма: сливающиеся папулы, шелушение, эскориации, серозно-геморрагические корки, расчесы;
- пруригоподобная форма: пруриго-папулы, лихенизация;
- atopический хейлит: отёчность, лихенизация, инфильтрация и шелушение губ, исчерченность, папулы, зуд, болезненность.

Стадии болезни:

- обострение – мокнутие, гиперемия, корочки, сильный зуд, расчесы, расположение симметричное (лицо, конечности, кожа ягодиц, туловища), мелкие пузырьки;

- хроническая фаза – лихенизация, сухость, утолщение, трещины, отёк, папулы;
- ремиссия – полная или неполная.

Распространенность кожного процесса:

- ограниченно-локализованное поражение;
- распространенное поражение;
- диффузное поражение.

Так же различают степень тяжести атопического дерматита.

10 Осложнения атопического дерматита

У пациентов с атопическим дерматитом сухость кожи и нарушение ее барьерной функции способствуют возникновению гиперреактивности кожи, а также повышению чувствительности к воздействию триггеров внешней среды, включая инфекционные микроорганизмы. В последние годы из инфекционных микроорганизмов наибольший научный интерес вызывает *S. aureus*, а также – грибы, вирусы. Они могут вызывать:

- фолликулит;
- фурункулез;
- герпес;
- ПВИ;
- контагиозный моллюск;
- дерматит головы и шеи, обусловленный *Malassezia furfur*.

Микроорганизмы поддерживают тяжелое течение атопического дерматита, способствуют обострению, вызывают устойчивость к проводимой терапии.

Эти инфекционные факторы вызывают нарушение фагоцитирующей активности мононуклеарных клеток, особенно в присутствии стафилококков.

Чаще всего из-за зуда развиваются:

- стафилококковые фолликулиты;
- фурункулы, карбункулы;
- везикулопустулез;
- стрептококковое импетиго.

Встречаются **микст-инфекции**: вульгарное импетиго, комбинации с *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* в виде паронихий, язв, межпальцевых инфекций.

Степень тяжести атопического дерматита также зависит от грибковой колонизации (преимущественно *Candida*, *Rhodotorula rubra*, мицелиарные дерматомицеты); поэтому применение Дифлюкана при атопическом дерматите способствует регрессу дерматоза.

Сейчас широко рассматривают *Malassezia* как триггерный фактор атопического дерматита; при этом атопический дерматит имеет специфическую локализацию.

Следует принимать во внимание также возможность возникновения самого атопического дерматита на фоне других заболеваний (наследственный буллезный эпидермолиз и др.).

11 Собственные исследования

Мы обратили внимание на систему нейропептидов у больных атопическим дерматитом детей и взрослых, которые играют важную роль в механизмах развития основных клинических признаков дерматита: зуд, нарушение психофизиологического состояния, воспалительная реакция кожи.

Мы исследовали 40 больных атопическим дерматитом (24 женщины и 16 мужчин в возрасте от 2 до 14 лет) с длительностью заболевания от 2 до 14 лет.

Радиоиммунные исследования до начала лечения провели, используя наборы реактивов фирмы *IWSTAR* (США) с подсчетом показателей с помощью счетчика γ -излучения «Гамма» (Венгрия), с целью определения в крови нейропептидов:

- субстанция *P*;
- бета-эндоморфин;
- мет-энкефалин;
- лей-энкефалин.

Натощак в 8 часов утра забирали кров больного в количестве 5 мл и размещали на ледяной бане, потом – центрифугировали, а затем сохраняли при температуре – 10°C.

При исследовании 20 практических здоровых лиц в возрасте от 4 до 14 лет определили уровень:

- субстанции *P* – 201,48±18,5 нмоль/л;
- бета-эндоморфина – 11,38±0,78 нмоль/л;
- мет-энкефалин – 230,38±13,4 нмоль/л;
- лей-энкефалин - 342,4±31,6 нмоль/л.

У больных атопическим дерматитом мы отметили статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение средних показателей:

- субстанции *P* – до 652,8±58,4 нмоль/л (т. е. в 3 раза по сравнению со здоровыми лицами);
- бета-эндорфина – до 19,24±1,12 нмоль/л;
- мет-энкефалин – до 512,04±31,4 нмоль/л;
- лей-энкефалин – до 442,21±40,8 нмоль/л.

Это мы расцениваем как существенные нарушения функционального состояния нейропептидов. Увеличение субстанции *P* у больных атопическим дерматитом служит показателем выраженного зуда, что повышает эмоциональное напряжение. Нарушения в системе нейропептидов могут зависеть и от функциональных изменений в иммунокомпетентных системах, функции макрофагов, что требует соответствующей коррекции с использованием препаратов, модулирующих эти системы.

В то же время, повышение уровня нейропептидов в крови могут вызываться и нарушениями в органах пищеварения, поскольку большинство опиоидных рецепторов находится в клетках ЖКТ. Именно через кишечник у детей, больных атопическим дерматитом, приходит большое количество разнообразных антигенных факторов, что вызывает выход из клеток повышенного количества медиаторов воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Атопический дерматит у детей: Руковод. для врачей / Под общей редакцией Н. Г. Короткого.* – Тверь: «Триада», 2003. – 238 с.
2. *Балаболкин И. И.* Атопический дерматит у детей / *Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: Сб. трудов конгресса ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.* – М., 2001. – Т. 1. – С. 133-145.
3. *Балаболкин И. И., Гребенюк В. Н.* Атопический дерматит у детей – М. – Медицина, 1999. – 238 с.
4. *Дорофеев Г. Д., Светайло С. А.* Особенности цитокинового профиля детей с атопическим дерматитом / *Мат. наук. праць І з'їзду алергологів України.* – К., 2002. – 56 с.
5. *Драник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропронт, 1999. – 604 с.
6. *Значимость маркеров атопии у детей с аллергическими заболеваниями / Т. Р. Уманец, В. Ф. Лапшин, В. А. Павловский и др. / Мат. наук. праць І з'їзду алергологів України.* – К., 2001. – 175 с.
7. *Щейкін К. Є.* Лікування дітей, хворих на атопічний дерматит, в залежності від клініко-патогенетичних варіантів його перебігу / *Мат. наук.-практ. конф. «Захворювання та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість».* – К., 2003. – С. 38-39.
8. *Казмірчук В. Є.* Імунологічні аспекти дерматитів (атопічних та псевдоатопічних) у дітей // *Укр. журн. дермат., венер., космет.* – 2001. – № 2-3. – С. 17-23.
9. *Кониксфест Ю. В., Кунгуров Н. В., Кохан М. М.* Типы течения атопического дерматита у детей // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* – 2003. – № 3. – С. 71-74.
10. *Масленников Л. В., Сухарева О. Р., Давыдова И. Р.* Исследование вегетативного и психосоматического статуса детей, страдающих атопическим дерматитом // *Вест. дермат и венер.* – 1998. – № 3. – С. 45-46.
11. *Ревякина В. А.* Атопический дерматит у детей: проблемы диагностики, классификации и клиника // *Materia Medica.* – 2000. – № 1 (25). – С. 41-49.
12. *Розенблатт М.* Эндогенные опиатные пептиды / *Внутр. болезни.* - Кн. 2: пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – С. 347-358.
13. *Роль визначення цитокінового статусу в диференційній діагностиці атопічного дерматиту у дітей / Д. В. Плахотна, А. І. Курченко, В. С. Казмірчук, Г. М. Драник / Мат. наук. праць І з'їзду алергологів України.* – К., 2002. – 133 с.
14. *Смирнова Г. И.* Аллергодерматозы у детей. – М.: БУК, 1998. – 300 с.
15. *Шомов Б. А., Шомова А. Г.* Эндотоксин и состояние эндотоксиновой защиты у детей с атопическим дерматитом // *Вест. дермат. и венер.* – 2002. – № 1. – С. 48-49.
16. *Bakos M., Szeniere P.* Immunopathologic disorders in atopic dermatitis // *Orn. Hetil.* – 1997. – Vol. 138, No 10. – P. 587-592.
17. *Dipgen T. L., Fartasch M.* Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis // *Acta Derm. Venerol.* – 1994. – Vol. 189, No 10. – P. 41-46.