

Профессор Я. Ю. Иллек, профессор Г. А. Зайцева, Н. В. Швецова

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*(данные анамнеза, диагностика, комплексная терапия больных) Каф. дет. болезней КГМА, лаборатория иммуногематологии КНИИ
ГиПК*

В недавнем прошлом термин «атопический дерматит» в отечественной и зарубежной литературе и клинической практике часто подменялся терминами «экссудативно-катаральный диатез», «аллергический диатез», «детская экзема», «эндогенная экзема», «атопическая экзема», «атопический нейродермит» и др. Но в последние годы большинство исследователей придерживается термина «атопический дерматит», который был предложен Hill L. и Sulzberger M. в 1935 году и в полной мере отвечает общим принципам выделения нозологической формы атопического заболевания. В официальную международную классификационную систему болезней (МКБ) термин «атопический дерматит» был введен в 70-е годы XX века и под таким названием заболевание представлено в МКБ 10-го пересмотра (1992). В настоящее время атопический дерматит рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, концепция патогенеза которой базируется на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общего иммуноглобулина E и специфических иммуноглобулинов-E-антител в ответ на действие аллергенов окружающей среды.

В соответствии с современным определением атопический дерматит представляет собой хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного иммуноглобулина E и гиперчувствительностью к специфическим (аллергическим) и неспецифическим раздражителям (Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2000).

Атопический дерматит является одним из самых часто встречающихся заболеваний в детском возрасте. Его распространенность среди детей в экономически развитых странах колеблется от 10 до 28% (в России - от 5,2 до 15,5%), а в структуре аллергических заболеваний у детей доля атопического дерматита составляет 50-75%.

В современной рабочей классификации атопического дерматита у детей (2000) выделяют три формы заболевания: младенческую (в возрасте от 2-3 месяцев до 3 лет), детскую (в возрасте от 3 до 12 лет) и подростковую (в возрасте от 12 до 18 лет).

Особое внимание исследователей привлекает младенческая форма атопического дерматита, которая характеризуется появлением признаков аллергического воспаления кожи уже в первые месяцы жизни, часто тяжелым и упорным течением кожного процесса, висцеральными нарушениями и выраженными сдвигами показателей иммунологической реактивности. Такие больные трудно поддаются лечению, у большинства из них (в 70-80% случаев) заболевание продолжается всю жизнь, у них отмечается выраженная склонность к развитию аллергических, иммуно-воспалительных и инфекционных заболеваний.

На кафедре детских болезней КГМА накоплен большой материал по диагностике и лечению младенческой формы атопического дерматита. Было обследовано в общей сложности 376 детей в возрасте от 7 месяцев до 2 лет с тяжелым течением заболевания, защищено 5 кандидатских диссертаций (А. Г. Ганиев, 1990; А. Т. Арифходжаев, 1995; Г. В. Соловьева, 1996; Н. П. Леушина, 1998; С. В. Рудницкий, 2000), завершено выполнение одной докторской (Л. К. Рахманова) и одной кандидатской диссертации (Н. В. Швецова).

В настоящей работе представлены фрагменты этих наблюдений и исследований (данные анамнеза, особенности клинических проявлений, результаты клинико-лабораторных, инструментальных, иммуногенетических, иммунологических и иммуноферментных исследований), ознакомление с которыми поможет врачу в распознавании заболевания и построении плана рациональной терапии больных.

Из общего числа наблюдаемых детей, страдающих тяжелым атопическим дерматитом, 62,7% составляли мальчики, а 37,3% - девочки, т. е. мальчиков было в 1,7 раза больше, нежели девочек. Следует отметить, что в общую группу обследуемых подбирались специально дети без признаков врожденных дефектов развития, рождалась, клинических проявлений неврологической и эндокринной патологии, способных оказать существенное влияние на течение процесса и состояние иммунологической реактивности. Все наблюдаемые дети находились на учете врача-аллерголога и дерматолога. Во время наблюдения у них не обнаруживались признаки какого-либо инфекционного и соматического заболевания, декомпенсированного дисбактериоза кишечника. По поводу выраженных проявлений аллергического воспаления кожи 37,3% больных лечились в стационаре, остальные получали лечение амбулаторно.

Обращает на себя внимание то, что 66,7% матерей детей с атопическим дерматитом страдали аллергическими заболеваниями (аллергический дерматит - 36,0%, пищевая аллергия с клиническими проявлениями крапивницы - 30,0%, поллиноз - 24,0%, бронхиальная астма - 10,0%). У 49,3% отцов наблюдаемых пациентов тоже констатировалось наличие аллергических заболеваний (пищевая аллергия с клиническими проявлениями крапивницы и ангионевротического отека - 54,0%, поллиноз - 27,0%, бронхиальная астма - 19,0%). Кроме того, 26,7% бабушек и 20,0% дедушек детей с атопическим дерматитом тоже страдали разными аллергическими заболеваниями. Представленные выше данные подтверждают

результаты наблюдений многих авторов о наследственной отягощённости в отношении аллергических заболеваний у детей с атопическим дерматитом.

Данные анамнеза свидетельствуют о том, что только 40,0% детей с атопическим дерматитом в течение первых трёх месяцев жизни получали полноценное грудное вскармливание, тогда как 33,3% детей находились на смешанном вскармливании, а 26,7% детей с первых дней или недель жизни получали искусственное вскармливание (разные молочные смеси) в связи с отсутствием молока у матери или заболеванием молочной железы (мастит).

Изучение анамнеза показало, что у 73,3% детей с атопическим дерматитом отмечались перенесённые инфекционные заболевания ЛОР-органов (ринит, синусит, отит, ларингит), у 24,0% - бронхит с обструктивным синдромом, у 13,3% детей - очаговая пневмония, у 9,3% - поражения кожи (простой герпес, стрептодермия, фурункулез), у 9,3% - гингивит и стоматит, у 9,3% - «молюсциоз», что подтверждает данные ряда исследований о высокой предрасположенности таких детей к инфекционным заболеваниям. Вместе с тем, у 19,3% наблюдаемых пациентов отмечались в анамнезе диспептические явления, не связанные с инфекцией, что тоже согласуется с результатами исследований других авторов.

Следует отметить, что 70,7% матерей связывали появление изменений со стороны кожи у своих детей с переводом на смешанное или искусственное вскармливание молочными смесями, 10,7% матерей - с введением в пищевой рацион продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами (морковный, свекольный, томатный, ягодный соки, яйцо). Полученные данные подтверждают результаты исследований многих авторов, указывающие на значение пищевой аллергии в клинической манифестации атопического дерматита. Вместе с тем, 9,3% матерей связывали появление изменений кожи у своих детей с назначением антибиотиков и других лекарственных препаратов по поводу инфекционных заболеваний (бронхит, пневмония и др.), но 6,7% матерей не смогли указать на вероятные причины возникновения изменений кожи у своих детей.

Необходимо подчеркнуть, что при постановке кожных скарификационных аллергопроб с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами у наблюдаемых больных атопическим дерматитом были выявлены признаки положительных и резкоположительных реакций, свидетельствующих о высокой сенсibilизации организма. При этом у всех пациентов отмечались явления поливалентной аллергии, на что указывает наличие положительных реакций при постановке проб с разными аллергенами: аллергия на домашнюю пыль + книжную пыль + домашнее клеще - 37,3% случаев, аллерген домашней пыли - 22,7%, аллергены домашней пыли + домашнее клеще - 12,0%, аллергены домашней пыли + пера подушки - 12,0%, аллергены домашней пыли + пыльцевые аллергены (злаковых трав и сорняков) - 8,0%, аллергены домашней пыли + эпидермальные аллергены домашних животных - 8,0% случаев.

Формирование атопического дерматита у наблюдаемых детей происходило на фоне экссудативно-катаральной аномалии конституции. Изменения со стороны кожи (определённости в складках кожи, стрептоформы, гнейс, «молоконый струп» на щеках, «географический язык») у 29,3% пациентов регистрировались уже в первые недели или в первые три месяца жизни, у 62,7% детей они появлялись в первом полугодии и только у 8,0% детей - во втором полугодии жизни. В последующем у всех детей в период обострения атопического дерматита отмечалась истинная экзема островкового характера с преимущественной локализацией на щеках, лбу, волосистой части головы, шее и диффузный нейродермит с преимущественной локализацией на внутренней поверхности бёдер, коленных и локтевых сгибах, предплечьях. Обострения заболевания возникали у них через каждые 1-1,5 месяца и были связаны, чаще всего, с нарушением диеты.

В период обострения у наблюдаемых детей с атопическим дерматитом отмечалась эмоциональная неустойчивость, раздражительность, моторное возбуждение, беспокойный сон. При осмотре у 62,7% больных констатировалась нормотрофия, у 29,3% - паратрофия, у 8,0% - гипотрофия I степени. У всех пациентов на коже лица, шеи, волосистой части головы, шеи регистрировалось наличие микровезикул, мелких точечных эрозий («экзематозные колодцы») с каплями серозного экссудата, корочек и чешуек; наряду с этим, у 16,0% детей экзематозные изменения кожи отмечались на ушных раковинах и ягодицах. У всех детей на внутренней поверхности бёдер, коленных и локтевых сгибах, предплечьях и лучезапястных суставах отмечалась папулёзная сыпь с лихенизацией кожи. У всех детей на коже обнаруживались следы расчёсов. На непоражённых участках кожи у 73,3% детей обнаруживался красный, а у 26,7% - белый дермографизм. У 92,0% пациентов пальпировались периферические лимфатические узлы (затылочные, подчелюстные, подмышечные, паховые) величиной с горошину или фасоль, имеющие мягкую консистенцию, не спаянные с окружающими тканями.

Изменения со стороны респираторной системы у наблюдаемых детей с атопическим дерматитом в период обострения заболевания отсутствовали. У 29,3% больных выслушивался функциональный систолический шум на верхушке сердца. При электрокардиографическом исследовании у них обнаруживались признаки обменно-дистрофических изменений в миокарде (снижение интервала S-T, углубление зубца T, сокращение интервала P-Q).

В период обострения заболевания у 40,0% детей с атопическим дерматитом пальпировалась печень, которая выступала из-под края рёберной дуги на 1-2 см и имела мягкую консистенцию, а у 4,0% пациентов пальпировалась селезёнка, выступающая из-под края рёберной дуги на 0,5-1 см. При ультразвуковом исследовании у 70,7% больных отмечались признаки реактивных изменений в ткани печени, у 62,7% - гипотонической дискинезии желчевыводящих путей, у 40,0% больных - признаки реактивных изменений в ткани поджелудочной железы. Изменений со стороны клинических анализов кала и мочи у наблюдаемых

больных не обнаруживалось.

У наблюдаемых детей с atopическим дерматитом в период обострения заболевания регистрировались признаки гипофункционального состояния щитовидной железы, коры надпочечников и инкреторного аппарата поджелудочной железы, что проявлялось в снижении уровней трийодтиронина и тироксина при нормальном уровне тиреотропного гормона, снижении уровня кортизола и инсулина, повышении уровня фруктозамина в сыворотке крови. Вместе с тем у больных констатировалось повышение показателя повреждения нейтрофилов при постановке теста с общими тканевыми антигенами интактных щитовидной железы, надпочечника и поджелудочной железы, отмечалось присутствие в сыворотке крови антитиреоидных, антинадпочечниковых и антипанкреатических антител, что указывает на иммунопатологические изменения этих органов. Следует отметить, что аналогичные изменения регистрировались у детей с atopическим дерматитом и в период клинической ремиссии заболевания. Это обстоятельство позволило предположить наличие у них генетически обусловленных эндокринных нарушений, которые усугубляют изменения иммунологической реактивности вследствие расстройства эндокринной регуляции иммуногенеза.

Принимая во внимание наличие у детей с atopическим дерматитом наследственной отягощенности в отношении аллергических заболеваний, представляло интерес изучить у них иммуногенетические параметры. Проведенные исследования позволили установить ассоциативную связь младенческой формы atopического дерматита с антигенами главного комплекса гистосовместимости. Так, у наблюдаемых больных констатирувалось повышение частоты встречаемости в тканях антигенов HLA-комплекса B15, Cw3 и Cw5, фенотипических сочетаний антигенов B5- B7, B12-B15, B12-B40 и гаплотипических сочетаний антигенов A1-B7, A2-B5, A3-B21, A11-B16, представительство которых ассоциировалось с повышением относительного риска (в 2,3-9,0 раз) возникновения atopического дерматита.

Со стороны показателей периферической крови у детей с atopическим дерматитом в периоде обострения заболевания констатировалась легкая степень гипохромной анемии, небольшое увеличение общего числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов, умеренный лимфоцитоз и выраженная эозинофилия. При этом абсолютное количество эозинофилов у больных превышало в 7,0 раз число их в крови практически здоровых детей контрольной группы.

У наблюдаемых детей с тяжелым течением atopического дерматита отмечались выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности. Так, в период обострения процесса у больных регистрировались изменения параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что нашло отражение в уменьшении относительного количества Т-лимфоцитов и С08-клеток, повышении индекса CD4/CD8, увеличении абсолютного количества В-лимфоцитов в крови, снижении уровней сывороточных иммуноглобулинов G, A, M на фоне гипериммуноглобулинемии E. При этом уровень общего иммуноглобулина E превышал содержание его в сыворотке практически здоровых детей контрольной группы в 5,0 раз. Вместе с тем, у больных atopическим дерматитом регистрировалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса и значений НСТ-теста, что указывает на низкую неспецифическую антибактериальную резистентность. Кроме того, у них отмечалось снижение уровня интерферона-альфа в сыворотке, свидетельствующее о низкой неспецифической противовирусной резистентности, на фоне выраженного повышения уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови - интерлейкина-1бета и фактора некроза опухолей-альфа.

При разработке плана комплексной терапии наблюдаемых детей с тяжелым течением atopического дерматита основной целью ставили устранение клинических проявлений со стороны кожи и снижение готовности организма к возникновению аллергической реакции, принимая во внимание рекомендации, представленные в специальных руководствах последних лет. Родителям давали советы по подбору одежды для детей и созданию гипоаллергенных условий быта.

Больным назначали индивидуальную гипоаллергенную диету с исключением из пищевого рациона причинно-значимых и облигатных аллергенов, наружную терапию (примочки и ванны из отваров лекарственных растений, адвантан в виде эмульсии или крема). Медикаментозное лечение больных включало детоксикационную терапию, элиминацию аллергенов и продуктов нарушенного метаболизма из организма (раствор тиосульфата натрия, раствор унитиола, активированный уголь, смекта, промывание кишечника отваром цветков ромашки), мероприятия, направленные на восстановление деятельности желудочно-кишечного тракта (ферментные препараты - панкреатин, креон; пробиотики - бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин) и коррекцию нарушенного обмена веществ (тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, токоферол ацетат, ретинол ацетат, липоевая кислота, карнитин хлорид, рибоксин). У всех детей с atopическим дерматитом в процессе лечения применяли препараты антимаediatorного и противовоспалительного действия (фенкарол, кетотифен, глюконат кальция, интал).

На фоне проводимой комплексной терапии у детей с atopическим дерматитом улучшалось общее состояние, нормализовывался сон, отмечалось уменьшение, а затем исчезновение зуда и воспалительных изменений кожи, уменьшение периферических лимфоузлов, исчезновение функционального систолического шума на верхушке сердца, нормализация размеров печени и селезенки при сохранении эмоциональной неустойчивости и дермографизма. Период клинической ремиссии заболевания наступал у пациентов, получавших традиционное лечение, спустя 19-39 суток от начала лечения (в среднем - через 28,3 плюс/минус 0,7 суток). Однако в периоде клинической ремиссии у детей сохранялись выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности, аналогичные тем, которые регистрировались у них в периоде обострения заболевания, что свидетельствует о «готовности» организма их к возникновению аллергической реакции при

воздействии разных экзогенных факторов. У 60,0% детей, получавших традиционную терапию, в течение месяца после наступления клинической ремиссии возникали рецидивы аллергического воспаления кожи, хотя оно было выражено в меньшей степени, нежели в начале наблюдения.

Непродолжительная клиническая ремиссия процесса, сохранение у детей с атопическим дерматитом в периоде ремиссии выраженных изменений иммунитета послужили основанием для включения иммуномодулирующих препаратов в комплексную терапию пациентов.

Проведенные исследования показали, что использование тималина в комплексном лечении группы детей с тяжёлым течением атопического дерматита способствовало более быстрой положительной динамике общеклинических показателей и наступлению клинической ремиссии, выраженной тенденции к нормализации большинства параметров иммунологической реактивности.

Другой группе детей с тяжёлым течением атопического дерматита, наряду с проведением традиционных лечебных мероприятий, назначались инъекции отечественного иммуномодулирующего препарата нового поколения - имунофана (регистрационный номер 96/283/5), который корректирует показатели клеточного и гуморального иммунитета, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность, обладает дезинтоксикационным, гепатопротективным, противовоспалительным действиями, регулирует продукцию цитокинов. Исследования показали, что у группы пациентов, подвергавшихся комплексной терапии в сочетании с имунофаном, клиническая ремиссия заболевания наступала раньше в среднем на 4 дня, чем у пациентов, получавших только традиционное лечение. У группы пациентов, подвергавшихся комплексной терапии в сочетании с имунофаном, в период клинической ремиссии регистрировалась нормализация большинства параметров иммунологической реактивности, обострений аллергического воспаления кожи у них не отмечалось в течение трёх месяцев наблюдения.

Аналогичные данные были получены при использовании в процессе комплексного лечения группы детей с тяжёлым течением атопического дерматита другого отечественного иммуномодулирующего препарата нового поколения - полиоксидония (регистрационный номер 96/302/9), который обладает иммунокорректирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным действиями, регулирует продукцию цитокинов. Важными свойствами имунофана и полиоксидония является то, что их можно сочетать с разными лекарственными средствами (за исключением других иммуномодуляторов). Применение этих препаратов не вызывает осложнений и побочных реакций.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что среди наблюдаемых детей раннего возраста с тяжёлым течением атопического дерматита преобладали мальчики. Предрасполагающими факторами для возникновения болезни у пациентов могли быть наследственная отягощённость в отношении аллергических заболеваний, ранний перевод детей на смешанное и искусственное вскармливание и др. У всех наблюдаемых детей отмечались в анамнезе признаки экссудативно-катаральной аномалии конституции, перенесённые инфекционные заболевания, выявлялась сенситизация организма к бытовому, эпидермальным и пылевым аллергенам. Почти у трети детей изменения кожи стали обнаруживаться уже в первые недели или в первые три месяца жизни, а у большинства пациентов - в первом полугодии жизни. В последующем у всех пациентов в периоде обострения заболевания изменения кожи проявлялись в виде распространённой экземы и папулёзной сыпи. Наряду с аллергическим воспалением кожи, у детей с атопическим дерматитом отмечалось увеличение периферических лимфоузлов, сдвиги показателей периферической крови, функциональные нарушения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем.

У наблюдаемых детей с тяжёлым течением атопического дерматита были выявлены глубокие иммунные нарушения. У них отмечалась высокая частота встречаемости определённых антигенов главного комплекса гистосовместимости и их комбинаций, представительство которых ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания. Изменения иммунологической реактивности у пациентов в период обострения процесса проявлялись в относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, понижении уровней сывороточных иммуноглобулинов основных классов на фоне гипериммуноглобулинемии E, снижении показателей неспецифической резистентности, выраженной повышении уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Проводимое традиционное лечение приводило к наступлению непродолжительной клинической ремиссии заболевания, во время которой у пациентов сохранялись выраженные сдвиги показателей иммунитета. Это обстоятельство позволило обосновать целесообразность использования иммуномодулирующих препаратов в процессе комплексного лечения больных атопическим дерматитом. Особенно хорошие результаты были получены у групп пациентов, получавших курсы лечения иммуномодуляторами нового поколения - имунофаном и полиоксидонием. У этих больных констатировалась нормализация большинства параметров иммунологической реактивности и более быстрое наступление продолжительной клинической ремиссии. Данные, полученные в ходе наблюдений и исследований, позволили сделать вывод о том, что проведение курсов лечения иммуномодуляторами нового поколения должно являться неотъемлемой составной частью комплекса терапевтических мероприятий при тяжёлом течении атопического дерматита у детей раннего возраста.

ATOPIC DERMATITIS IN EARLY CHILDHOOD

(data of anamnesis, diagnostics, complex therapy) Y. Illek, G. Zaytseva, N. Shvetsova

The article presents data received from investigations of anamnesis, clinic symptoms,

functional condition of different organs and systems, immunogenetical and immunological parameters in great number of small children with severe atopic dermatitis. It shows that those patients who were treated traditionally get a short- time clinical remission with the same abnormalities of their immunity. But when the therapy includes new immunomodulators, the remission becomes constant and such a treatment normalizes more parameters of the immunological reactivity.