

Факторы риска развития atopического дерматита у детей с позиций доказательной медицины

Д.Ш.Мачарадзе

Детская городская поликлиника № 102, Москва

В обзоре с позиций доказательной медицины дана оценка факторов риска развития atopического дерматита у детей, которым сегодня придается исключительно важная роль в профилактике, терапии и прогнозе аллергической патологии детского возраста.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, профилактика, лечение

Risk factors of developing atopic dermatitis in children from the position of demonstrative medicine

D.Sh.Macharadze

Municipal Children's Polyclinic No.102, Moscow

The review contains an evaluation of risk factors of developing atopic dermatitis in children from the position of demonstrative medicine. Nowadays, the role of risk factors in the prophylaxis, therapy, and prognosis of infantile allergic pathologies is considered to be extremely important.

Key words: atopic dermatitis, children, prophylaxis, treatment

Атопическим дерматитом (АД) страдают около 10–15% детей и 25% взрослых, расходы на его лечение являются очень серьезной социальной и финансовой проблемой не только лично для больного и его семьи, но и для здравоохранения в целом [1]. Современные исследования подтверждают мультифакториальный характер этиологии АД, что, безусловно, осложняет его успешное лечение. Понятно, что основой успешной терапии и оптимальной профилактики АД служит определение причинных факторов заболевания.

Для оценки эффективности профилактических и лечебных вмешательств в доказательной медицине пользуются следующей классификацией [2]:

- **эффективность доказана:** Вмешательства, эффективность которых убедительно доказана в ходе рандомизированных клинических испытаний; при этом ожидаемый вред от вмешательства мал по сравнению с пользой;
- **эффективность предполагается:** вмешательства, эффективность которых доказана менее убедительно, чем для вышеуказанных вмешательств;
- **преимущества и недостатки сопоставимы:** перед использованием таких вмешательств врач и больной должны взвесить соотношение ожидаемых пользы и вреда с учетом конкретной ситуации;
- **эффективность не установлена:** доказательства не-

эффективности вмешательства недостаточны либо они не вполне надежны;

- **эффективность маловероятна:** доказательства неэффективности вмешательства менее убедительны, чем для нижеуказанных вмешательств;
- **неэффективность или вред доказаны:** вмешательства, неэффективность или вред которых убедительно доказаны.

Этиология и факторы риска

В настоящее время идентифицирован ряд факторов риска, которые могут провоцировать АД или участвовать в реализации начала и/или обострения. Наиболее важными среди них считают загрязнением окружающей среды и экспозицию ингаляционных аллергенов, которая усиливается применением центральных отопительных систем, двойное остеклением окон и наличием ковров, способствующими увеличению концентрации аллергенов и раздражающих веществ внутри помещений [2]. Сюда относят также неправильное питание и неблагоприятные факторы, влияющие на плод или новорожденного и т.д. Доказано, что внутриутробные инфекции, а также прием антибиотиков матерью во время беременности представляют потенциальный риск возникновения у ребенка АД и бронхиальной астмы [3].

Исследования, проведенные на монозиготных близнецах, указывают на роль генетической предрасположенности в развитии АД [4]. Доказана связь АД с полиморфизмом гена β -цепи рецептора иммуноглобулина (Ig) E (Fc ϵ R1 β) и/или мутацией α -цепи рецептора IL-4 [5].

Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, доктор медицинских наук, врач-аллерголог детской городской поликлиники №102

Адрес: 127549, Москва, ул. Мурановская, 12 «В»
Телефон: (095) 407-7088

Статья поступила 05.06.2003 г., принята к печати 14.01.2004 г.

Некоторыми учеными высказывается мнение об аутоиммунном компоненте АД. R.Valenta et al. удалось выделить из сыворотки большинства больных, страдающих тяжелым АД, IgE-антитела к человеческим протеинам и даже клонировать участок комплементарной ДНК из кератиноцитов кожи [6]. Такие антитела обычно не обнаруживаются в коже больных хронической крапивницей, системной красной волчанкой или здоровых лиц. Считают, что высвобождаемые из поврежденной ткани аутоаллергены могут быть триггером IgE-или Т-клеточного ответа, поддерживающим аллергическое воспаление, особенно в случае тяжелого течения АД [6].

Многие больные АД страдают бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом, пищевой аллергией. Однако роль аллергии в патогенезе АД точно не установлена. Действительно, у ряда больных контакт с пищевыми и/или аэроаллергенами может провоцировать обострение АД, а в крови – отмечаться высокий уровень сывороточного IgE [7, 8]. И напротив, другие пациенты с ярко выраженными клиническими проявлениями АД не сенсibilизированы к общим аллергенам, а уровень IgE у них нормальный. В связи с этим европейскими экспертами предложено классифицировать заболевание в виде двух форм: *extrinsic* – аллергическая и *intrinsic* – неаллергическая [8]. Такая классификация отражает тот факт, что атопия не является обязательным условием развития АД, и ключевую роль в его патогенезе могут играть другие неспецифические факторы.

К этиологическим факторам АД относят аллергенные (ингаляционные, пищевые), неаллергенные и неспецифические раздражители (ирританты) (см. таблицу) [1, 9].

Аллергенные факторы

Пищевые аллергены

Считается, что пищевая аллергия играет патогенетическую роль при АД. По результатам проведенных исследований, 40% детей раннего возраста, страдающих АД, имеют пищевую аллергию, наличие которой прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания [1, 9, 10]. Часто такие дети имеют также положительные прик-тесты или повышенный уровень специфических IgE-антител к различным пищевым аллергенам. В то же время практика показывает, что связь между клиникой АД и положительным пищевым провокационным тестом, опосредованным IgE-ответом, существует не всегда [11]. R.Reekers et al. и van Reijks F. et al. удалось выделить клон пищевых аллерген-специфичных Т-клеток из поврежденной и нормальной кожи детей, страдающих АД [12, 13]. Анализирована связь между тканевой специфичностью

клинических реакций на аллерген и экспрессией рецепторов Т-клеток, активированных *in vitro* казеином [14]. Установлено, что Т-клетки больных АД, вызванным пищевой аллергией на белки коровьего молока, имели достоверно более высокий уровень экспрессии антигена CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) и L-селектина на Т-клетках, чем Т-реактивные клетки больных без атопии (гастроэнтеропатия) и здоровых лиц. Однако до сих пор неясно, что играет более важную роль – сенсibilизация *in utero* или экспозиция пищевых антигенов через грудное молоко.

Известно, что более чем в 50% случаев АД впервые возникает у младенцев в возрасте до 12 мес. У 90% детей первого года жизни, страдающих АД, пищевая аллергия обычно связана с белками коровьего молока, поскольку коровье молоко – первый продукт, который получает новорожденный.

Большинство больных с аллергией к коровьему молоку сенсibilизированы ко многим его протеинам. Совершенно точно установлено, что отдельного аллергена, ответственного за развитие аллергии к коровьему молоку, не существует. Однако до сих пор дискуссионным остается вопрос, какие именно компоненты коровьего молока являются наиболее сильно аллергенными: по некоторым данным, главным аллергеном протеином является β -лактоглобулин, по другим – казеин [15].

После аллергии к белкам коровьего молока у детей до года второе место среди аллергенов занимают куриное яйцо, злаки (пшеница, кукуруза, реже рис, гречка, соя) [15, 16].

Причиной обострения АД могут быть и любые другие продукты. Так, L.De Swert et al. описали у детей, страдающих АД, аллергию на картофель, подтвержденную результатами кожных проб и наличием специфических IgE-антител в крови [17].

Сенсibilизацию к белку куриного яйца и аэроаллергенам, выявляемую в раннем возрасте у детей, страдающих АД, считают убедительным фактором риска развития у них в дальнейшем бронхиальной астмы [18].

Доказано, что использование сахара в рационе больных АД не является фактором, ухудшающим течение заболевания [19].

Исключение пищевых аллергенов у больных посредством диеты может достоверно изменить клинику АД в лучшую сторону, но требует больших усилий, так как большинство пищевых аллергенов (яйцо, молоко, орехи) содержат многие продукты, и их довольно сложно исключить из питания [1].

Между тем, некоторые авторы считают, что соблюдение элиминационной гипоаллергенной диеты с исключением высокоаллергенных продуктов из питания матерей, кормящих грудью, а также детей, страдающих АД, может предотвратить обострение АД [1, 2]. Чаще всего врачи ограничивают

Таблица. Факторы риска развития атопического дерматита

Эндогенные факторы		Экзогенные факторы	
		причинные факторы (триггеры)	факторы, усугубляющие действие триггеров
• наследственность • атопия • гиперреактивность кожи	аллергенные	неаллергенные	• климато-географические • нарушения характера питания • нарушения правил режима и ухода за кожей • бытовые условия • вакцинация • психологический стресс • острые вирусные инфекции
	• пищевые • бытовые • пыльцевые • эпидермальные • грибковые • бактериальные • вакцинальные	• психоэмоциональные нагрузки • метеосостояния • табачный дым • пищевые добавки • поллютанты • ксенобиотики	

употребление детьми молока, молочных продуктов, яиц, помидор, пищевых добавок и сладостей.

H. Sampson et al. у 113 детей с тяжелым АД выявляли пищевую гиперчувствительность с помощью двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы [20]. В 72% случаев реакции были вызваны гиперчувствительностью к яйцу, орехам и коровьему молоку. Соблюдение элиминационной диеты привело к уменьшению выраженности симптомов АД у 40% детей. В другом подобном исследовании была получена положительная проба хотя бы на один аллерген у 81% детей из 107 больных АД [21]. Чаще всего раннюю или позднюю реакцию гиперчувствительности вызывало яйцо (70%). Авторы делают заключение о том, что соответствующий диагностический и терапевтический подход может положительно повлиять на выраженность симптомов АД у детей.

По данным V. Neild et al., напротив, статистически значимого уменьшения размеров пораженных участков кожи в результате исключения у больных из питания яиц и молока выявлено не было (в исследование было включено 40 детей с пищевой гиперчувствительностью к данным продуктам, подтвержденной двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной провокационной пробой) [22].

В Европе около 30% детей, страдающих АД, имеют клинически выраженную аллергию на один или два пищевых продукта, которая у многих к школьному возрасту обычно исчезает [21].

Хотя у детей, страдающих АД, чаще чем у взрослых, прослеживается связь с пищевой гиперчувствительностью, большее значение придается генетическому фактору. Так, не всегда исключение из питания провоцирующих аллергенов (например, путем использования гидролизатных смесей, заменяющих коровье молоко) приводит к полному и быстрому излечению.

С возрастом у детей и взрослых роль пищевой сенсibilизации снижается и/или появляется гиперчувствительность к другим аллергенам.

С позиций доказательной медицины эффективность диетотерапии при АД не установлена [2].

Бытовые аллергены

У детей старшего возраста большее значение в патогенезе АД придают ингаляционным аллергенам [1]. В 1918 г. I. Walker впервые описал у больных АД ухудшение кожных симптомов после экспозиции эпидермальных и пылевых аллергенов [23]. В 1950 г. L. Tuft и V. Neck сообщили о том, что у больных АД после проведения интраназального провокационного теста с *Alternaria* или пылью трав ухудшалось течение заболевания [24]. Позднее было показано, что бронхиальный провокационный тест с клещом домашней пыли также приводит к ухудшению кожного процесса [25].

Патофизиологическая роль аэроаллергенов при АД получила убедительное объяснение лишь после открытия высоко- и низкоаффинных Fcε рецепторов IgE на антиген-презентирующих клетках в коже [26]. Феномен, при котором после экспозиции аэроаллергенов (клещи домашней пыли, пыльца, эпидермис животных) кожа больных АД реагирует ухудшением заболевания, стал лучше понятен. Однако роль аэроаллергенов в патогенезе АД продолжает оставаться пред-

метом дискуссий между дерматологами и аллергологами. Достаточно сказать, что в зарубежных учебных руководствах по дерматологии практически не звучит слово «аллергия», а дерматологи не придают значения элиминационному режиму для больных АД, ссылаясь на тот факт, что специфические IgE-антитела в крови нередко можно обнаружить случайно даже у здоровых лиц [27]. Результаты контролируемых исследований по эффективности мер строгой элиминации содержания клеща домашней пыли при АД противоречивы [28, 29]. Прежде всего это связано с методологическими недостатками – отсутствием, например, методов определения порога элиминации бытовых аллергенов или надежного провокационного теста (с этой целью, как известно, используют показатели специфических IgE-антител и ответ пэтч-теста на *D. pteronyssinus*). Оценка степени положительных результатов не является общепринятой во всех медицинских центрах. Наконец, оценка клинической пользы этих тестов остается дискуссионной, хотя они широко используются во всех современных научных исследованиях [1].

Скептицизм по поводу патогенетической важности IgE-опосредованного результата при АД связан также с тем фактом, что немедленная, транзиторная IgE-зависимая реакция, возникающая при проведении прик-теста с аллергеном, мало похожа на типичный хронический Т-клеточный процесс, который наблюдается в коже при АД [27].

Проведенные исследования показали, что кожные пробы с экстрактами аэроаллергенов положительны у 30–50% больных АД, тогда как при респираторной аллергии они редко дают положительный результат. Так, у 90% лиц, не имеющих атопию, не был выявлен ответ лейкоцитов на стимуляцию аллергеном *D. pteronyssinus* [28]. Позитивный пэтч-тест с клещом домашней пыли чаще всего совпадает с высоким уровнем специфических IgE-антител к клещу. Однако подобная связь прослеживается не у всех больных АД, что свидетельствует о включении неиммунных механизмов в экзематозный процесс кожи или о прямой индукции иммунных нарушений, вызванных непосредственным контактом кожи с *D. pteronyssinus* [29]. Компоненты клеща имеют высокую молекулярную массу, что затрудняет их проникновение в интактную кожу. Но нарушение эпидермального барьера, сухость и расчесы, характерные для АД, могут способствовать проникновению аллергенов клеща в эпидермис.

О достоверности влияния аэроаллергенов на развитие АД свидетельствуют следующие данные [29]: а) у больных бронхиальной астмой сенсibilизация к клещу (*Der p1*) индуцируется через ингаляционный путь, тогда как у больных АД, имеющих в плазме повышенный уровень специфических IgE-антител к аллергенам клеща, она может быть опосредована через непосредственный контакт с кожей и повышаться при ее экзематозном повреждении; б) доказано экзематозное повреждение кожи при проведении пэтч-теста с клещом домашней пыли. Связанные с клетками Лангерганса антигены клеща можно обнаружить в эпидермисе через 6 ч, в дерме – через 24 ч, что подтверждает наличие реакции IgE-опосредованной контактной гиперчувствительности при АД [36].

По другим данным, нет корреляции между уровнем общего и специфических IgE-антител к клещам домашней пыли и типом Т-клеток, связанных с антигенами клеща и инфильтрирующих поврежденную кожу при АД [30, 31]. Известно

также, что у некоторых больных АД, имеющих высокий уровень специфических IgE-антител в сыворотке крови к пылевым клещам, отсутствует влияние элиминационного режима на кожный процесс. Из сказанного следует, что только измерение концентрации сывороточного IgE не является достаточным для определения кожной гиперчувствительности к клещам у таких больных.

В связи с этим фактом D.Shah et al. в недавнем исследовании предложили оценивать кожную гиперчувствительность одновременным проведением больному прик-теста с *D. pteronyssinus* и определением степени пролиферации лейкоцитов свежей аутологичной сыворотки [32]. В результате такого подхода из 20 больных АД, имеющих высокий уровень специфических IgE-антител к *D. pteronyssinus*, только у 6 были выявлены одновременно высокая степень кожной реакции по прик-тесту и выраженная пролиферация лейкоцитов крови. У 7 пациентов наблюдалась также транзиторная контактная крапивница. Крапивница, возникающая на месте аппликации аллергена клеща, указывает на способность аллергена абсорбироваться через кожу в биологическом объеме. Это объяснимо, если учесть тот факт, что протеолитическая активность *D. pteronyssinus* способствует повышению их абсорбции через кожу. Авторы делают заключение о том, что гиперчувствительность к клещу домашней пыли может иметь отношение к клинике АД примерно у 1/3 таких больных. Они же, вероятнее всего, будут чувствительны к элиминационному режиму при сенсibilизации к пылевым клещам.

Ингалярование аллергенов приводит к обострению АД у больных бронхиальной астмой. Показано, что кожные симптомы значительно усиливаются через 1,5–17 ч после проведения больным бронхиального провокационного теста с клещом домашней пыли [29]. D.Scalabrin et al. указывают на достоверную связь между АД и уровнем сенсibilизации к аэроаллергенам [33]. Так, при обследовании 73 больных с тяжелым и средне-тяжелым течением АД в возрасте 5–82 лет повышенный уровень специфических IgE-антител к *D. pteronyssinus* был выявлен в 95% случаев, по сравнению с 42% у больных бронхиальной астмой и здоровыми лицами (17%); довольно часто наблюдалась также сенсibilизация к грибковым аллергенам (*M. furfur* – 53% и *A. alternata* – 49%).

Среди детей, страдающих АД, 41% был сенсibilизирован к *D. pteronyssinus* (в группе здоровых таковых было 14%) [34]. Анализ корреляции клинической картины (по шкале SCORAD) и степени сенсibilизации показал достоверную линейную связь. Причем при раннем и высоком уровне экспозиции клеща домашней пыли риск возникновения атопии значительно повышался [35].

В различных исследованиях изучали влияние устранения (снижения уровня) экспозиции аэроаллергенов на клиническое течение АД. Для этого больных помещали в госпитальные условия, или использовали акарицидные и физические методы элиминации пылевого клеща из матраца, мягкой мебели и т.д. Результаты небольших неконтролируемых исследований позволили предположить, что устранение контакта с клещом домашней пыли способствует уменьшению выраженности симптомов АД. Так, по данным T.Sanda et al., пребывание 51 больного АД (из них – 30 с положительными результатами RAST) в течение 3 нед в комнате со сниженной

концентрацией клеща домашней пыли (уровень аллергена Der p1 не определяли) способствовало исчезновению зуда и продлению ремиссии заболевания [28]. Этого не наблюдалось у 11 больных с отрицательными серологическими результатами, помещенных в аналогичные условия, и у 10 больных с положительными результатами, которых госпитализировали в обычную палату.

В исследовании B.Tan et al. снижение уровня Der p1 в матрацах также способствовало достоверному улучшению симптомов заболевания у больных, страдающих АД, по сравнению с контрольной группой. Однако в недавно опубликованной работе голландских ученых подобная связь не была подтверждена [36, 37]. Применение специальных постельных чехлов для матрацев, подушек и одеял представляется самым простым и эффективным способом снижения концентрации клещей в домашней пыли [2]. С позиций доказательной медицины эффективность устранения контактов с клещом домашней пыли при АД предполагается [2].

Пыльцевые аллергены

Некоторые больные, страдающие АД, имеют положительные кожные пробы с пыльцевыми экстрактами трав, а их экспозиция может сопровождаться выраженным экзематозным поражением кожи [38]. Обострение АД, обусловленное пыльцевой сенсibilизацией, как правило, возникает сезонно, в период цветения деревьев или трав (с апреля по сентябрь). Большинство таких больных, наряду с типичными проявлениями поллиноза, имеют еще и пищевую аллергию на ряд продуктов из-за перекрестной реакции с пылью (например, пыльца растений → косточковые фрукты → ягоды) [16]. Пыльцевая аллергия, связанная с пищей, проявляется с возрастом, тогда как сенсibilизация к другим пищевым продуктам снижается и/или исчезает. Большинство взрослых больных, страдающих АД, имеют поливалентную пыльцевую сенсibilизацию без клинических проявлений аллергического ринита.

Эпидермальные аллергены

Вопрос о влиянии контакта больных АД с животными на течение заболевания остается дискуссионным и даже противоречивым. Одни исследователи рассматривают наличие домашних животных как фактор риска, приводящий к обострению АД, другие, напротив, отмечают превентивный эффект определенной концентрации аллергенов животных при развитии атопических заболеваний [1, 2, 39].

В исследовании, проведенном в Германии, показано, что риск возникновения АД у детей резко возрастал, если в доме находились кролик или морская свинка [40]. Некоторые больные, страдающие АД, реагировали экзематозными изменениями кожи на проведение пэтч-теста с эпителием кошки [41].

С позиций доказательной медицины эффективность отказа от контакта с животными у больных АД не установлена [2].

Грибковые аллергены

Считается, что сенсibilизация к спорам плесневых грибов может играть определенную роль в развитии АД. Такая связь чаще всего прослеживается при лекарственной непереносимости у взрослых больных АД, имеющих аллергию к антибиотикам пенициллинового ряда (87% случаев) [42].

Возможно, такой высокий процент реакций к антибиотикам связан с сенсibilизацией к грибковым аллергенам, как экзогенным (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*), так и эндогенным (*Candida albicans*, *Pityrosporum ovale*), имеющим общие антигенные свойства с антибиотиками.

Также у взрослых больных АД, имеющих вариант локализации поражений кожи на шее, лице, рук чаще находят грибок *Malassezia furfur* (прежнее название *Pityrosporum ovale*). Накожная аппликация экстракта *M. furfur* у некоторых больных АД приводит к развитию позитивной пэтч-реакции, что также подтверждается выявлением высокого уровня специфических IgE-антител к *M. furfur* в крови [41]. Однако до сих пор не ясно, какова функция этих грибов: патогенетическая, или же они появляются в результате изменения кожи у больных АД. Известно, что *M. furfur* можно обнаружить также на коже у 92% здоровых лиц.

A. Helbling et al. нашли сенсibilизацию к грибковым экстрактам у 20% больных АД по данным позитивного пэтч-теста с *Pleurotus pulmonaris*, хотя у некоторых из них прик-тест был отрицательным [43]. Другие исследователи не находят патогенетическую связь между АД и грибковой сенсibilизацией у таких больных [31]. Однако гипотеза о роли грибковых спор в патогенезе АД была подкреплена сообщениями об эффективности кетоконазола в лечении взрослых больных АД [44]. Более того, после длительного лечения антифунгальными препаратами достоверно улучшался кожный процесс при тяжелом течении АД, рефрактерном к обычной терапии [45].

Некоторые авторы рекомендуют больных с тяжелым течением АД, а также с так называемой аэрогенной экземой (или *head and neck dermatitis*) обследовать на наличие у них грибковой сенсibilизации.

Бактериальные аллергены

На течение АД влияет ряд окружающих факторов, такие больные имеют повышенный риск возникновения бактериальной и грибковой инфекций кожи. Показано, что колонизация и инфицирование кожи *Staphylococcus aureus* может являться причиной обострения АД [1]. *S. aureus* находят у 80% больных АД, тогда как у здоровых лиц его высевают лишь в 5% случаев. Возникновению или обострению кожных проявлений АД способствуют секретируемые бактериями токсины – суперантигены, активирующие Т-клетки и макрофаги [46]. Описано появление клинических признаков АД после аппликации стафилококкового экзотоксина на интактную кожу здорового человека [47]. Кроме того, у 75% больных АД находят специфические IgE-антитела к стафилококковым токсинам в коже [1]; найдена корреляция между уровнем IgE к суперантигенам и степенью тяжести АД [1, 46]. Доказано также, что суперантигены усиливают синтез аллерген-специфических IgE и индуцируют развитие кортикостероидной резистентности при тяжелом течении АД [1]. Секретируемые в коже суперантигены стафилококка стимулируют продукцию IL-1, TNFα и IL-12 в эпидермальных макрофагах или клетках Лангерганса. В свою очередь, локальная продукция этих цитокинов способствует повышению экспрессии CLA на Т-клетках и активации хоуминга Т-клеток в воспаленной коже [1]. Эти данные подтверждают, что бактериальные экзотоксины (которые по

своей природе являются протеинами и потому сами могут выступать в качестве аллергенов) в сочетании с обычными аллергенами ухудшают экзематозный процесс в коже, индуцируя Т-клеточный ответ и усиливая хроническое воспаление кожи при АД [47].

Механизм колонизации кожи стафилококком неясен. Недавно было показано, что стафилококки экспрессируют на своей поверхности рецепторы, распознающие различные внеклеточные протеины. В качестве потенциальных лигандов, которые связываются с данными рецепторами, рассматриваются фибронектин и фибриноген, продукции которых, возможно, способствует IL-4 [48].

В связи с тем, что *S. aureus* является доминирующим микроорганизмом, выявляемым при АД, логично было бы ожидать терапевтического эффекта от антибактериальной терапии. Некоторые исследователи находят корреляцию между уровнем колонизации кожи стафилококком и степенью тяжести заболевания, в связи с чем предполагают, что антистафилококковая терапия улучшает кожные проявления у больных с плохо контролируемым течением АД [49]. Однако эффект антибактериальной терапии при АД не доказан, хотя некоторые авторы отмечают уменьшение выраженности симптомов АД после лечения сочетанием антистафилококковых средств и топических кортикостероидов даже у больных без бактериальной суперинфекции [3, 49].

Эффективность комбинации антибактериальных средств и топических кортикостероидов у больных АД с позиций доказательной медицины не доказана [2].

Вакцинальные аллергены

Иммунологи отмечают протективный эффект вакцинации, индуцированный Th₁-ответом, в развитии атопических заболеваний, которых характеризует плохо контролируемый Th₂-тип иммунного ответа. Данных о влиянии вакцинации на развитие АД у детей мало, кроме того, они носят довольно противоречивый характер. Так, положительные кожные пробы на ингаляционные аллергены достоверно реже имели дети, страдающие АД и перенесшие корь, по сравнению с теми, кто не болел ею [50]. В исследовании, проведенном на большой когорте детей в Дании, из 9744 ребенка в возрасте 3–15 лет, страдающих АД, 93,3% были привиты против кори, паротита и краснухи, тогда как около 5% переболели корью: среди привитых детей достоверно больше было тех, кто болел АД [51].

В обсервационном исследовании, включающем 134 ребенка с различными аллергическими заболеваниями, сообщалось о развитии в первые 24 ч после вакцинации переходящей генерализованной слабовыраженной сыпи (по типу крапивницы) и лихорадки лишь у двух детей, имеющих диагноз АД [52]. Результаты внутрикожной пробы на вакцину против кори, эпидемического паротита и краснухи были положительными у 4% детей, страдающих АД, 9% больных бронхиальной астмой и 18% детей с аллергией к коровьему молоку. У 64 больных, вакцинированных впоследствии, тяжелые побочные эффекты не развились, хотя авторы исследования не изучали отдаленное влияние вакцинации на течение аллергических заболеваний.

С позиций доказательной медицины нет доказательств, что вакцинация влияет на выраженность проявлений АД [2].

Неаллергенные факторы

Психо-эмоциональные нагрузки

Хотя при АД центральную роль придают иммунным механизмам, описана возможная связь между психологическим стрессом и обострением АД у взрослых и детей [53, 54]. При изучении иммунологических изменений в крови, индуцированных лабораторным психоэмоциональным стрессом у больных АД, G.Schmidt-Ott et al. выявили статистически достоверное повышение в крови количества CD8⁺-лимфоцитов и CLA, экспрессируемых более 80% Т-клеток, инфильтрирующих кожу [53]. Известно, что CLA у больных АД индуцируют высокий уровень IL-13 и IL-5. Стресс-индуцированное повышение в крови CLA-клеток может указывать на усиленную способность Т-лимфоцитов мигрировать в экзематозно поврежденную кожу во время психологического стресса и отражает связь между психо-нейро-эндокринными механизмами и АД, считают авторы.

Кроме того, из-за сухости кожных покровов, сопровождающей АД, у больных наблюдается длительный психологический стресс, который влечет за собой зуд, нарушение барьерной функции кожи и появление сыпи [55].

Пищевые добавки

Отношение к пищевым добавкам как к аллергенным факторам в литературе неоднозначное. В большинстве случаев их считают причиной псевдоаллергии. Впервые псевдоаллергия на пищевые добавки была описана у больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов.

Псевдоаллергию связывают с высвобождением гистамина и других провоспалительных медиаторов из тучных клеток. У больных АД количество тучных клеток в экзематозно поврежденной коже повышено и даже преобладает над количеством активированных Т-клеток, инфильтрирующих кожу [1].

Считается, что псевдоаллергические реакции у детей и взрослых могут вызвать различные пищевые добавки: природные и искусственные ароматизаторы, консерванты, красители, лимонная кислота. G.Fugslang et al. изучали непереносимость пищевых добавок у 335 детей, страдающих различными атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, АД, аллергический ринит, крапивница) [56]. По результатам двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы лишь 7% из них отреагировали ухудшением симптомов АД на красители, консерванты и ароматизаторы. В другом исследовании большинство детей с тяжелым АД (16 из 25 детей) уже через 10 мин после проведения двойной слепой плацебо-контролируемой провокационной пробы реагировало ухудшением симптомов АД (усиление зуда, гиперемии кожи) на тартразин, консервирующие вещества, специи и тирамин [57]. По данным von Kapuy et al., 9 из 11 тестируемых детей реагировали ухудшением экземы на провокацию ароматизаторами; у 6 после соблюдения диеты с их исключением наблюдалось заметное улучшение состояния кожных покровов [58].

Ряд исследователей подвергает сомнению влияние пищевых добавок на патогенез АД. Так, M.Hannuksela и A.Lathi при проведении двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы с ан-

тиоксидантами, красителями и сульфитом у 91 тестируемого больного различных возрастных групп не нашли каких-либо постпровокационных реакций, а C.Gutgesell et al. выявили лишь у одного из 25 больных АД реакцию на различные красители [60, 61].

Немецкие ученые считают, что при АД провоцирующую роль, возможно, играют только натуральные добавки, которые могут привести к псевдоаллергическим реакциям и одновременно давать перекрестную аллергию на пыльцу (например, томаты) [19]. Вероятность таких реакций особенно высока у больных АД, имеющих пыльцевую сенсibilизацию.

Поллютанты, метеороколебания, ксенобиотики

Механизмы воздействия этих триггеров на АД неясны, хотя им придается очень важное значение в возникновении и распространенности аллергических заболеваний. Известно только, что такой поллютант, как табачный дым, способствует повышению синтеза IgE, а при пассивном курении реализация АД возрастает в 1,5 раза [9].

Факторы, усугубляющие действие триггеров

Экзогенные факторы (климато-географические, нарушения характера питания, нарушения правил режима и ухода за кожей, бытовые условия, вакцинация, психологический стресс, острые вирусные инфекции) могут оказывать определенное влияние на обострение АД, однако точная их роль в этом процессе окончательно не установлена.

Хотя генетическая отягощенность аллергическими заболеваниями является наиболее сильным прогностическим фактором, исключение и уменьшение действия экзогенных факторов риска атопии следует считать главной задачей профилактики, успешной терапии и благоприятного прогноза аллергической патологии у детей.

Заключение

По данным систематических обзоров и рандомизированных контролируемых клинических исследований, соответствующих критериям доказательной медицины, полученным по Cochrane Library, Best Evidence, Medline (1996–2003 гг.), на сегодняшний день практические рекомендации по профилактике и лечению АД выглядят следующим образом [2, 62].

Вмешательства при атопическом дерматите

Эффективны:

- топические кортикостероиды;

Эффективность предполагается:

- контроль над клещом домашней пыли;

Эффективность не доказана:

- диетические вмешательства;

- длительное грудное вскармливание у детей, предрасположенных к атопии;

- диетические ограничения у матерей во время грудного вскармливания детей, предрасположенных к атопии;

Эффективность маловероятна:

- комбинации топических кортикостероидов и местных антибиотиков.

Литература

- Leung D. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Invest* 2000; 105: 860–76.
- Доказательная медицина. Ежегодный справочник. М.: Медиа Сфера, 2002.
- McKeever T., Lewis S., Smith C., Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 827–32.
- Schultz-Larsen F., Holm N., Henningsen K. Atopic eczema. A genetic-epidemiological study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 487–94.
- Hershey G., Friedrich M., Esswein L., et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Eng J Med* 1997; 337: 1720–5.
- Valenta R., Seiberler S., Nattler S., et al. Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 432–7.
- Rajka G. Atopic dermatitis. Correlation of environmental factors with frequency. *Int J Dermatol* 1986; 25: 182–4.
- Jahnsen S.G.O., et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813–24.
- Eigenmann P., Sicherer S., Borkowski T. et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998; 101: e8.
- Guillet G., Guillet M. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 187–92.
- Sicherer S.H. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114–22.
- Reekers R., Busche M., Wittmann M., et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *Ibid* 1999; 104: 466–72.
- van Reijssen F., Felius A., Wauters E., et al. T-cell reactivity for a penut-derived epitope in the skin of a young infants with atopic dermatitis. *Ibid* 1998; 101: 207–9.
- Abernathy-Carver K., Sampson H., Picker L., Leung D. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995; 95: 913–8.
- Sicherer S.H. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114–22.
- Bircher A., Van Melle G., Haller E., et al. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 367–74.
- De Swert L., Cadot P., Ceuppens J. Allergy to cooked white potatoes in infants and young children: a cause of severe, chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 524–9.
- Hill D. The relationship between atopic dermatitis and asthma – the role of allergen sensitisation: findings from the Melbourne Atopy Cohort Study. Abstract book. ICACI 2000. Sydney, 15–20 oct. 2000. P 1–2.
- Reese I., Worm M. Stellenwert pseudoallergischer Reaktionen und Einfluss von Zucker bei der atopischen Dermatitis. *Allergol* 2002; 5: 264–8.
- Sampson H., McCaskill C. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669–75.
- Niggemann B., Sielaff B., Beyer K., et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 91–6.
- Neild V., Marsden R., Bailes J., Bland J. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986; 114: 117–23.
- Walker I. Causation of eczema, urticaria, and angioneurotic edema by proteins other than those derived from foods. *JAMA* 1918; 70: 897–900.
- Tuft L., Heck V. Studies in atopic dermatitis, IV: importance of seasonal inhalant allergens, especially ragweed. *J Allergy* 1952; 23: 528–40.
- R., De Monchy J., Goenraads P. et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064–70.
- Kraft S., Wessendorf H., Hanau D., Bieber T. Regulation of the high affinity receptor for IgE on human epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 1998; 161: 1000–6.
- Holden C., Parish W. Atopic dermatitis. In: R.Champion, J.Burton, D.Burns, S.Breathnach, eds. Textbook of dermatology. Oxford: Blackwells, 1998: 681–708.
- Sanda T., Jasue T., Oobasbi M., Yasue A. Effectiveness of house-dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 653–7.
- Brehler R., Luger T. Atopy: immunodeviation and environment. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1128–230.
- Virtanen T., Maggi E., Manetti R., et al. No relationship between skin-infiltrating Th2-like cells and allergen-specific IgE response in atopic dermatitis. *Ibid* 1995; 96: 411–20.
- Seidenari S., Manzini B., Danese P., Ciannetti A. Positive patch tests to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma and rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 201–6.
- Shah D., Hales J., Cooper D., Camp R. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach? *Immunol Today* 2002; 109: 1012–8.
- Scalabrini D., Bavbek S., Perzanowski M., et al. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1273–9.
- Schafer T., Heinrich J., Wjst M., et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *Ibid* 1999; 104: 1280–4.
- Huang J., Chen C., Kuo M., Hsieh K. Exposure to a high concentration of mite allergen in early infancy is a risk factor for developing atopic dermatitis: a 3-year follow-up study. *Allergy Immunol* 2001; 12: 11–6.
- Tan B., Weald D., Strickland I., Friedmann P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15–8.
- Oosting A.J., de Bruin-Weller M., Terreehorst I., et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: The Dutch Mite Avoidance Study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 500–6.
- Darsow U., Behrendt H., Ring J. Graminae pollen as trigger factors of atopic eczema: evaluation of diagnostic measures using atopy patch test. *Br J Dermatol* 1997; 137: 201–7.
- Platts-Mills T., Vaughan J., Sguillace S., et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752–6.
- Schafer T. Neues zur Epidemiologie des atopischen Ekzems im Kindesalter. *Allergol* 2002; 25: 248–55.
- Darsow U., Vieluf D., Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996; 135: 182–6.
- Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. *Consilium Medicum* 2001; 3: 176–83.
- Hebling A., Gayer F., Pichler W., Brander K. Mushroom (basidiomycete) allergy: diagnosis established by skin test and nasal challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 853–8.
- Clemmensen O., Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type 1 sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol* 1983; 2: 26–9.
- Kolmer H., Taketomi E., Hazen K., et al. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 702–7.

46. Wedi B., Wiczorek D., Stunkel T., et al. Staphylococcal exotoxins exert proinflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increased surface antigen expression (CD 11b, CD45, CD54, and CD69), and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 477–84.
47. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Der Einfluss infektiöser Mikroorganismen auf den Verlauf der atopischen Dermatitis. *Allergol* 2002; 25: 256–63.
48. Cho S.-H., Strickland I., Boguniewicz M., Leung D. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269–71.
49. Lever R., Hadley K., Downey D., Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Ibid* 1988; 119: 189–98.
50. Shaheen S., Aaby P., Hall H., et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792–6.
51. Paunio M., Heinonen O., Virtanen M., et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283: 343–6.
52. Juntunen-Backman K., Peltola H., Backman A., Salo O. Safe immunisation of allergic children against measles, mumps and rubella. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1103–5.
53. Schmidt-Ott G., Jaeger B., Meyer S., et al. Different expression of cytokine and membrane molecules by circulating lymphocytes on acute mental stress in patients with atopic dermatitis in comparison with healthy controls. *Ibid* 2001; 108: 455–62.
54. Kramer U., Schafer T., Behrendt H., Ring J. The influence of cultural and educational factors on the validity of symptom and diagnosis questions for atopic eczema. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1040–6.
55. Kodama A., Horikawa T., Suzuki T., et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 173–6.
56. Fugisang G., Madsen C., Halked S., et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994; 49: 31–7.
57. Sicherer S.H. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114–22.
58. Kanny G., Hatahet R., Moneret-Vautrin C., et al. Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg Immunol Paris* 1994; 26: 204–6.
59. Ring J., Przybilla B., Schwab U., Steger O. Klinisches Spektrum der Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Sulfite. *Allergol* 1987; 10: 100–6.
60. Hannuksela M., Lathi A. Peroral challenge tests with food additives in urticaria and atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1986; 25: 178–80.
61. Gutgesell C., Schakel K., Fuchs T., Neumann C. Nahrungsmitteladditiva sind kein Schubfaktor der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen. *Allergol* 1997; 20: 519–21.
62. Charman C. Atopic eczema. *BMJ* 1999; 318: 1600–4.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Некоторые фитокремы, используемые для лечения atopического дерматита в Великобритании, содержат в составе сильные кортикостероиды

Содержат ли кортикостероиды фитокремы, с успехом применяемые для лечения atopического дерматита у детей, – решение этого вопроса было целью проведенного английскими учеными исследования.

Пациентам, обратившимся в детскую дерматологическую клинику Бирмингема с апреля 2001 по март 2002 гг. и лицам, сообщавшим об использовании фитокремов с положительным эффектом, было предложено проведение химического анализа крема, который они используют. Определение гидрокортизона, клобетазона бутирата, бетаметазона валерата и клобетазола пропионата проводилось методом высокочувствительной жидкостной хроматографии.

Было исследовано 24 образца крема 19 пациентов (средний возраст 3,82 года). Пять образцов крема с торговой маркой «Wau Wa» и 2 крема марки «Mujiza cream» содержали в составе клобетазона пропионат. Тринадцать из 17 образцов крема неизвестных производителей содержали следующие кортикостероиды: клобетазола пропионат ($n = 4$), клобетазола пропионат и гидрокортизон ($n = 1$), бетаметазона валерат ($n = 2$), клобетазона бутират ($n = 3$), и гидрокортизон ($n = 2$). Дальнейшее исследование подтвердило, что в парафиновой основе крема «Wau Wa» содержится около 20% патентованного крема Дермовейт. Никто из родителей не предполагал, что используемый ими крем содержит кортикостероиды.

Таким образом, большинство из фитокремов, исследованных авторами, содержат в своем составе сильные и очень сильные кортикостероиды. Этот факт требует немедленного принятия мер в области лицензирования фитокремов и совершенствования системы информирования населения о возможных опасностях, которыми чреваты нетрадиционные способы лечения.

Источник: Ramsay H.M., Goddard W., Gill S., Moss C. *Arch Dis Child* 2003; 88(12): 1056–7.