

Принципы терапии осложненных форм atopического дерматита у детей

В.А.Ревякина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В лекции приводятся некоторые сведения о роли инфекции в механизмах развития АД, освещаются вопросы влияния инфекции кожи на клиническое течение АД и рассматриваются особенности терапевтической тактики осложненных форм этого заболевания.

Ключевые слова: инфекции кожи, atopический дерматит, осложненные формы, лечение

Therapy of complicated forms of atopic dermatitis in children

V.A.Revyakina

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Science, Moscow

The lecture offers some information about the role of infection in mechanism of development of atopic dermatitis, also elucidated is the skin infections influence on the clinical manifestation of atopic dermatitis and therapeutic tactics in complicated forms of the disease.

Key words: skin infections, atopic dermatitis, complicated forms, treatment

Высокая распространенность atopического дерматита у детей, раннее начало и быстрое формирование хронических форм определяют данное заболевание как одну из актуальнейших проблем педиатрии. Atopический дерматит из-за соматических страданий, косметических дефектов, серьезных психосоциальных проблем резко снижает качество жизни как ребенка, так и лиц, ухаживающих за ним. Заболевание ложится определенным экономическим бременем на семью больного ребенка и общества в целом. Так, затраты на лечение больных, страдающих atopическим дерматитом, в США составляют более 7 миллиардов долларов.

Кожа больных atopическим дерматитом обсеменена различными микроорганизмами, причем их количество значительно выше по сравнению с кожей здоровых детей. Так, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) высевается с кожи больных atopическим дерматитом в 80–100% случаев. Для сравнения у здоровых лиц золотистый стафилококк определяется лишь в 5–10% случаев. У пациентов с atopическим дерматитом золотистый стафилококк может быть выделен как с пораженной, так и не с пораженной кожи при остром и хроническом течении болезни. Плотность заселения золотистым стафилококком достигает 10 колониеоформных единиц на 1 см, не вызывая при этом клинических проявлений инфекций.

Особенностью золотистого стафилококка является выде-

ление токсинов – суперантигенов, которые, с одной стороны, повреждают роговой слой эпидермиса и тем самым ослабляют барьерную функцию кожи, а с другой стороны, действуя как аллерген-антиген, инициируют выработку специфических *IgE* антител, приводящих к развитию аллергического воспаления в коже.

В последние годы золотистому стафилококку отводят ключевую роль в механизмах развития atopического дерматита. Обсуждаемая в последние годы гипотеза объясняет возникновение этого заболевания колонизацией кожи золотистым стафилококком, секретирующим токсины-суперантигены, вызывающие поликлональную активацию *T*-лимфоцитов и макрофагов. Эти клетки продуцируют провоспалительные цитокины, модулирующие развитие иммунного ответа при atopическом дерматите.

Влияние бактериальных суперантигенов на иммунную систему хорошо изучено в экспериментах на животных. После внутривенного введения суперантигена мышам отмечены активация *T*-клеток, повышение продукции цитокинов и снижение уровня *L*-селектина на клеточной поверхности.

Суперантигены золотистого стафилококка, а также стрептококков, вирусов, микоплазм активируют *T*-лимфоциты путем прямого взаимодействия с *TCR-V β* цепью и молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса. Золотистый стафилококк вырабатывает суперантигены, представленные энтеротоксинами SEA-D и токсинами токсического шокового синдрома TSST-1. Они действуют не только как антигены, но и как аллергены, вызывая образование *IgE* антител.

В сыворотке у 57% больных atopическим дерматитом были обнаружены специфические *IgE* антитела к антигенам SEA, SEB, TSST-1. Большинство из этих пациентов были носителями токсигенных штаммов *S. aureus*. Обнаружено, что пациенты, страдающие atopическим дерматитом, чувстви-

Для корреспонденции:

Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель аллергологического диспансерного отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 117296, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Телефон (095) 134-2421

Статья поступила 28.01.2003 г., принята к печати 12.03.2003 г

лизированные к SEB, имели более высокую активность заживления.

Присутствие экзотоксинов в коже способствует высвобождению биологически активных веществ (медиаторов) из тучных клеток и возникновению зуда, эксфолиаций. Токсины могут связывать специфические IgE антитела на поверхности клеток Лангерганса, что ведет к дальнейшей активации специфических T-клеток.

Штаммы *S. aureus* высвобождают не только токсины с активностью суперантигенов, но и термолабильные токсины, такие как α -токсин (цитолизин), стимулирующие высвобождение фактора некроза опухоли α , способные повреждать эпидермальные клетки.

Суперантигены золотистого стафилококка, проникая в эпидермис и дерму, вызывают у больных atopическим дерматитом повреждение поверхностных слоев липидов кожи и нарушение рогового слоя эпидермиса. Как только кожа больных atopическим дерматитом теряет кореальный слой, рецепторы дермального фибронектина открываются, что ведет к повышению адгезии золотистого стафилококка и плотности колонизации кожи, которая коррелирует с воспалением на коже. В итоге снижается антибактериальная активность кожных покровов, нарастает недостаточность местного иммунитета, что является одной из причин развития инфекции. С другой стороны, стафилококковый энтеротоксин B, стимулируя T-лимфоциты у больных atopическим дерматитом, усиливает экспрессию Fas-рецептора, вызывает апоптоз клеток. Все это может индуцировать недостаточность клеточного иммунитета.

Недостаточность системного и местного иммунитета, наличие входных ворот вследствие кожного зуда и развития эксфолиаций, особенности состояния водно-липидной пленки и рогового слоя эпидермиса являются наиболее частой причиной инфекционных осложнений atopического дерматита. Развитие инфекционных осложнений, имеющих бактериальную, вирусную и грибковую этиологию является одной из особенностей atopического дерматита.

При осложнении atopического дерматита бактериальной инфекцией (пиодермией) процесс может иметь как локальный, так и распространенный характер. Распространение инфекции значительно осложняет течение atopического дерматита. Наряду с повышением температуры тела у детей наблюдаются увеличение региональных лимфатических узлов, нарушение общего состояния, в крови отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Клинические особенности стафилококковых пиодермий определяются свойством стафилококка обычно располагаться в устье потовых, сальных, апокриновых желез и волосных фолликулов. Первичным высыпным элементом стафилококковой инфекции является остиофолликулярная пустула. При распространении воспалительного процесса в глубину волосного фолликула с захватом глуболежащих тканей развивается фолликулит – острое гнойное воспаление воронки сально-волосного фолликула. Когда в процесс вовлекается сальная железа и окружающая подкожная жировая клетчатка, возникает фурункул. Наличие нескольких фурункулов расценивается как фурункулез. Примерами локальной инфекции, вызываемой золотистым стафилококком у детей старшего возраста, являются стафилогенное импетиго (остио-

фолликулит), фолликулит, фурункул, карбункул, гидраденит. У новорожденных в силу анатомо-физиологических особенностей строения кожи и желез стафилококки вызывают развитие везикулопустулеза, множественные абсцессы.

Стафилококковое импетиго (остиофолликулит) проявляется на любом участке кожного покрова, где имеются пушковые, щетинистые или длинные волосы.

Фурункулы, карбункулы, гидраденит – достаточно редкое стафилококковое осложнение atopического дерматита, диагноз их легко устанавливается по характерным клиническим признакам, течению процесса и своеобразной локализации.

Стафилококковый везикулопустулез у детей раннего возраста характеризуется возникновением диссеминированных поверхностных везикулопустул, наполненных серозным и серозно-гнойным содержимым. Высыпания располагаются на коже туловища, верхних и нижних конечностях, в области волосистой части головы, крупных складок. В течение нескольких дней появляются свежие гнойнички, постепенно подсыхающие в корочки. Процесс сопровождается субфебрильной температурой, недомоганием. У ослабленных детей инфекция легко распространяется по поверхности и в глубину с возможной трансформацией в множественные абсцессы, флегмону.

Множественные абсцессы (псевдофурункулез) – острое гнойное воспаление потовых желез. Начинается заболевание с образования плотных узелков в подкожной клетчатке. Кожа над ними не изменена, нормальной окраски, подвижна. Через 2 дня узелок увеличивается. Кожа приобретает застойно красный оттенок, инфильтрируется. В центре узла определяется флюктуация. При вскрытии абсцесса выделяется гной. Отсутствие некроза и некротического стержня послужило основанием для названия этого процесса «псевдофурункулез». Заболевание сопровождается повышением температуры, лейкоцитозом, увеличенной СОЭ.

Стрептококковые инфекции кожи – различные виды стрептококкового импетиго (фликтена, вульгарная эктима и рожающее воспаление).

Стрептококковое импетиго (фликтена) – самая частая форма стрептодермии у детей, отличается высокой контактируемостью. Первичным элементом являются пузырьки (фликтены) с прозрачным содержимым и дряблой покрывкой, с тенденцией к периферическому росту и сливанию. Размеры варьируют от просынного зерна до горошины. В процессе эволюции фликтены подсыхают в тонкую серозную или серозно-гнойную корочку, расположенную на отечно-гиперемизованном основании. Стрептококковое импетиго часто сопровождается зудом. Излюбленным местом локализации стрептококкового импетиго являются открытые части тела – лицо, верхние конечности, реже туловище. При распространенном и выраженном процессе стрептодермия может скрывать кожные высыпания atopического дерматита.

Анулярный стоматит, заеда стрептококковой этиологии диагностируются при расположении фликтен в углах рта, которые быстро вскрываются с образованием розовых, слегка влажных эрозий или трещин с обрывками эпидермиса на периферии.

Стрептококковая инфекция кожи в основном имеет поверхностный характер. Однако в редких случаях при atopическом дерматите могут развиваться более глубокие инфильтративные поражения. К ним относятся вульгарная эктима и рожающее воспаление.

Наиболее часто встречаются пиодермии смешанной стрепто-, стафилококковой этиологии, в том числе вульгарное стрепто-, стафилококковое импетиго.

Вульгарное стрепто-, стафилококковое импетиго развивается после короткого продромального периода с легким повышением температуры и появлением чувства жжения в местах будущих высыпаний. На покрасневшей, слегка отечной коже возникает фликтена, содержимое которой быстро мутнеет. Через несколько часов содержимое пузырька становится гнойным. Покрышка пузырька вскрывается, образуя эрозию, а отделяемое пузырька сохнет в желтоватые корки.

В ряде случаев при atopическом дерматите вторичная инфекция может быть связана с грамотрицательными палочками – *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Proteus*. Они вызывают язвы, паронихии, инфекции межпальцевых промежутков.

При хронических паронихиях почти всегда отмечается сопутствующая инфекция *Candida albicans*, при которой поражается ногтевое ложе. Инфекция в межпальцевых промежутках, вызванная грамотрицательными бактериями, может оказаться довольно тяжелой, с сильным шелушением, мацерацией и гиперкератозом.

Наиболее частая разновидность вирусных осложнений atopического дерматита – герпес простой. Клиническая картина заболевания характеризуется появлением отечной эритемы различной степени интенсивности на любом участке кожных покровов и слизистых оболочек. На фоне эритемы быстро появляются сгруппированные пузырьки размером от 1 до 3–4 мм с напряженной покрышкой и серозным прозрачным содержимым. Количество элементов варьирует от единичных до нескольких десятков. При слиянии пузырьков образуются плоские, напряженные, многокамерные пузыри. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются с образованием эрозий. Через 3–5 дней на месте спавшихся пузырьков и эрозий образуются медово-желтые рыхлые корочки. Типичной локализацией герпеса является кожа лица (окружность рта, красная кайма губ, крылья носа, реже – кожа щек, ушных раковин, лба, век). Нередко высыпания герпеса локализуются на коже гениталий, ягодиц, бедер, поясницы, пальцев рук, на слизистой оболочке рта, глотки, нёбе, миндалинах, конъюнктиве. Характерным поражением слизистой оболочки полости рта является афта. Заболевание протекает по типу острого инфекционного процесса с повышением температуры и выраженным нарушением общего состояния. Отмечается увеличение региональных лимфатических узлов.

Среди герпетических осложнений следует выделить герпетическую экзему Капоши – одну из наиболее тяжелых форм простого герпеса, которая часто развивается у детей с atopическим дерматитом через 1–2 нед после контакта с больным герпесом. Проявляется наличием сгруппированных, диссеминированных, эритематозно-пустулезных, буллезных, папуловезикулезных или везикуло-пустулезных элементов с западением в центре. На слизистых оболочках образуются многочисленные афты. Болезнь протекает тяжело с лихорадкой, явлениями интоксикации. У отдельных больных могут наблюдаться мененгеальные явления, желудочно-кишечные расстройства, пневмонии, абсцессы на коже.

Наиболее частыми возбудителями грибковых инфекций кожи у детей с atopическим дерматитом являются дерматофиты и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Они вызывают

различные проявления кандидоза, среди которых выделяют поверхностный (интертригинозный) кандидоз кожи, кандидоз гладкой кожи, кандидоз углов рта, кандидозные онихии и паронихии, кандидозные поражения слизистых оболочек (молочница).

Поверхностный кандидоз характеризуется наличием эритематозно-отечных участков с везикулами, серопапулами и пустулами. Экссудативные элементы быстро вскрываются с образованием эрозий, имеющих белесоватый налет. В глубине складки имеются небольшие трещины и скопление белесоватой кашицеобразной массы.

Кандидоз углов рта отличается появлением в углах рта шелушения, поперечных трещин, покрытых серозно-гнойными корочками, участков мацерации.

Патогенез осложненных форм atopического дерматита тесно связан с состоянием иммунной системы организма ребенка. Многочисленные исследования показали, что иммунная недостаточность, нарушение рогового слоя и водно-липидной мантии эпидермиса, наличие входных ворот для инфекции, дисбаланс аутофлоры кожи с преобладанием золотистого стафилококка и грибов кандиды являются причинами инфекционных осложнений atopического дерматита.

Лечение atopического дерматита у детей является многокомпонентным. Оно включает в себя этиотропную и патогенетическую терапию, носит индивидуальный характер и зависит от возраста ребенка, тяжести и стадии заболевания, а также наличия сопутствующих системных и местных проявлений.

Этиотропная терапия заключается в элиминации причинно-значимых факторов или уменьшении контакта с ними. Неотъемлемой частью этиотропного лечения является организация рационального диетического питания. Хорошо продуманная фармакотерапия и наружная терапия являются залогом успешного лечения atopического дерматита у детей.

Терапия осложненных инфекцией форм atopического дерматита предусматривает использование системных и местных антимикробных средств.

Все поверхностные и ограниченные формы стрепто-стафилококковой инфекции подвергаются наружному лечению. Пиогенные элементы вскрываются, эрозии обрабатываются 1–2% раствором анилиновых красителей, а затем применяются местные антибактериальные средства. Для этого используют наружно мази, содержащие эритромицин, линкомицин, гентамицин. Высокой терапевтической эффективностью при стрепто-, стафилококковой инфекции обладает мазь «Бактробан», предназначенная для местного применения. Бактробан воздействует также на грамотрицательные микроорганизмы. Мазь наносят на пораженный участок до 3 раз в сутки. Продолжительность курса лечения составляет до 10 дней.

Антибиотики местного действия при atopическом дерматите следует назначать в комбинации с топическими кортикостероидами. Это обусловлено тем, что монотерапия местными антибиотиками часто приводит к обострению воспалительного процесса и способствует развитию на поверхности кожи кандидозной флоры. Применение же комбинированных местных препаратов, содержащих антибиотики и кортикостероидные средства, обеспечивает более выраженный терапевтический эффект при осложненных инфекцией формах atopического дерматита. Этот эффект получил в зарубежной литературе наименование «стероидсберегающий эффект».

Как показали клинические исследования, *S. aureus* может быть элиминирован с кожи больных atopическим дерматитом только при использовании сильных топических кортикостероидов. Стимуляция Т-клеток может быть снижена антибиотиками со «стероид-сберегающим эффектом». В то же время лечение детей оральным цефтином в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показало определенное снижение колонизации *S. aureus*, без улучшения течения atopического дерматита.

При распространенных и глубоких пиодермиях назначается общее лечение. Если нет возможности определения чувствительности микрофлоры, назначаются антибиотики широкого спектра действия.

Препаратами первого выбора в отношении золотистого стафилококка являются оксациллин и цефалоспорины первого поколения. При устойчивости этих антибиотиков к штаммам стафилококка используют амоксициллин/клавуланат. Однако у детей с atopическим дерматитом и при наличии у ребенка аллергии на препараты из группы пенициллинов они не применяются. В таких случаях назначают линкомицин или его синтетический аналог – клиндамицин. При наличии метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка используют ванкомицин или рифампицин.

При стрептококковых инфекциях кожи применяют эритромицин, клиндамицин или линкомицин. В легких случаях препараты назначают внутрь, при тяжелых – парентерально.

При инфекциях кожи, вызванных грамотрицательными

бактериями, назначают пенициллины (амоксициллин/клавуланат), цефалоспорины третьего поколения. При необходимости их комбинируют с аминогликозидами второго (гентамицин, тобрамицин) и третьего (амикацин) поколений.

При назначении системных антибактериальных препаратов следует помнить о риске обострения кожного процесса и возможном развитии побочных реакций.

При кандидозной инфекции кожи местно используют нистатиновую мазь или натамицин в виде 2% крема 1–2 раза в день. Возможно применение и других местных препаратов – Микозолон, Микосептин, Микоспор, Тридерм. При распространенных формах применяют противогрибковые препараты общего действия – нистатин, амфотерицин В, кетоконазол.

При сочетанном поражении кожи больных atopическим дерматитом *S. aureus* и *Candida* высокоэффективен многокомпонентный препарат Тридерм, содержащий кортикостероид бетаметазона дипропионат, антибиотик гентамицина сульфат и фунгицид клотримазол.

Выбор препаратов с антимикробной активностью у детей с atopическим дерматитом должен осуществляться осторожно с учетом индивидуальной чувствительности и характера кожного процесса.

Таким образом, тщательно продуманная терапия atopического дерматита, учет сопутствующей патологии, предупреждение возникновения осложнений, диспансерное наблюдение за этой категорией больных имеют большое значение для улучшения прогноза и исхода заболевания.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

13 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания Всероссийское научное общество пульмонологов

Санкт-Петербург, 9–13 ноября 2003 года

Научная программа Конгресса будет включать пленарные доклады, научные симпозиумы, клинические разборы, лекции и школы для врачей, конкурс молодых ученых.

Школы для врачей будут проводиться по определенным тематикам. Запись в школы предварительная. Школы проводятся на платной основе. Слушателям школ вручаются сертификаты.

Для участия в Конкурсе молодых ученых необходимо до 1 июня 2003 г. представить следующее: письмо о выдвижении работы на конкурс, подписанное руководителем (института, лаборатории, кафедры), реферат работы (до 7 страниц через 2 интервала), заполненная регистрационная форма. К участию в конкурсе допускаются лица не старше 35 лет.

Информацию о регистрационных взносах делегата Конгресса, слушателя школ, а также тематиках школ можно будет получить после 1 июня 2003 г. в Оргкомитете.

Резюме должны быть высланы в адрес Оргкомитета до 1 июня 2003 г. с копией документа об оплате (платежное поручение, квитанция об оплате через банк, квитанция о почтовом переводе). Взнос за публикацию резюме составляет 200 рублей, включая НДС – 20%. Оплата производится перечислением на расчетный счет:

Получатель ООО «КонгреКС», ИНН 7733159228; р/счет 40702810700000000618

АКБ «ЗОЛОСТБАНК» г. Москва; к/счет 30101810400000000587; БИК 044579587

Назначение платежа: Оргвзнос на Конгресс (включая НДС 20%).

Резюме, присланные без платежного документа и выполненные с отступлением от правил, рассматриваться не будут.

Телефоны Оргкомитета: (095) 465-4852, 465-2845

Телефон/Факс: (095) 465-2845

E-mail: pulmo@mosmed.ru

Адрес в Интернете: www.mosmed.ru/pulmo