

© Торопова Н. П., 2003

Н. П. Торопова

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ (К ВОПРОСАМ О ТЕРМИНОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ПРОГНОЗЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПАТОГЕНЕЗА)

Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, одним из фундаментальных симптомов которого является зуд, нередко имеет длительный период течения — «от младенца до взрослого», — с эпизодами обострений и ремиссий.

Несмотря на уже более чем 100-летний интервал с момента первой публикации Е. Bernier [1] о клинических проявлениях «диатеза», в течение которого во всех регионах мира проводятся исследования по изучению механизмов поражения кожи и зуда при этом заболевании, определяемом в настоящее время как «атопический дерматит», вряд ли можно утверждать о существовании научно обоснованной и принятой в практике врача «концепции патогенеза и клинического течения АД». Вероятно, правы К. Thestrup-Pedersen и J. Ring [2], что «атопический дерматит до сих пор остается загадкой». Однако накопление знаний о заболевании, новые результаты исследований, по мнению авторов, «в недалеком будущем приведут к значительному прорыву в понимании развития болезни и откроют путь для новых лечебных стратегий и профилактических мероприятий».

В этой связи следует подчеркнуть, что именно в России в последние 7—10 лет активно проводится плодотворная научно-практическая деятельность по объединению накопленных знаний об АД научными школами страны с целью достижения консенсуса между врачами многих специальностей по различным аспектам заболевания, прежде всего у детей. Генеральная задача — выработать тактику эффективной комплексной терапии на первых этапах клинических проявлений АД, предотвращающей формирование хронических и тяжелых форм заболевания [3—6].

Первый шаг, сделанный по инициативе проф. Г. А. Сам-сыгиной, — это разработка рабочей группой и издание научно-практической программы «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» [7]. Второй шаг — дискуссия, касающаяся наиболее трудных и сложных вопросов трактовки АД, открывающаяся на страницах журнала «Педиатрия им. Г. Н. Сперанского» статьями Л. В. Чебуркина и Е. А. Репиной «О патогенетическом полиморфизме атопических и псевдоатопических реакций».

В порядке дискуссии предлагаем итоги личного научно-практического опыта работы на протяжении 42 лет с больными АД и раздумий об АД (экземе и нейродермите) у детей, а также аналитический обзор работ Уральской «школы атопического дерматита детей и взрослых», в научной клинике которой имеется 40 защищенных диссертаций, начиная с 1966 г. (из них 5 — докторских), 5 монографий и другие публикации [3, 6, 8—10].

Необходимо отметить, что научные исследования трех коллективов, входящих в Уральскую «школу» по изучению АД,

взаимно дополняют и обогащают друг друга. Наибольшее число работ выполнено по педиатрии (научный руководитель — Заслуженный деятель науки РФ, проф. О. А. Синявская); направленность научных исследований по детской дерматологии (научный руководитель — Заслуженный врач РФ, проф. Н. П. Торопова) в большей степени касалась эпидемиологии и клинического течения АД; по дерматовенерологии и иммунопатологии (научный руководитель — Заслуженный врач РФ, проф. Н. В. Кунгуров) приоритетными являлись исследования различных аспектов патогенеза, клинического течения и терапии этого заболевания.

Ретроспективный анализ вышеуказанных научных разработок и накопленный практический опыт позволяют обсудить некоторые принципиально важные вопросы, касающиеся АД у детей, подростков и взрослых.

Терминология. Правомочно утверждать, что нет другого такого дерматоза, кроме «атопического дерматита» (согласно МКБ X пересмотра), который бы за относительно короткий период времени (примерно 50 лет) имел бы такое многообразие наименований. В научных исследованиях Уральской «школы» последовательно использовались термины — «кожные проявления экссудативного, аллергического диатеза» (50—60-е гг.), «экзема и нейродермит у детей» (70—80-е гг.), «аллергодерматозы» (70—90-е гг.), атопический дерматит (начало 90-х гг. XX века — начало XXI века).

В странах Европы употребляются термины: «атопическая экзема», «конституциональная экзема», «нейродермит» [11—13].

Совершенно справедливо А. В. Чебуркин и Е. А. Репина указывают на нечеткость трактовки терминов и понятий в Программе по АД у детей [7].

Чем объяснить этот «феномен многообразия терминов», обозначающих, по существу, одно и то же заболевание?

Не претендуя на полноту ответа и безошибочность мнения на поставленный вопрос, можно выделить некоторые положения, обуславливающие этот «феномен», а именно:

- многообразие патогенетических факторов, лежащих в основе формирования патологии кожи и зуда при АД, начиная с раннего возраста, с нарастанием и изменением их значимости в развитии клинических симптомов заболевания [2, 4—7];

- хроническое течение заболевания с клинико-морфологическими изменениями патологического процесса в коже в различные возрастные периоды [3, 4, 7];

- особенность кожи, как барьерного органа в организме человека, обязанного реагировать как на экзогенные, так и

эндогенные многочисленные факторы, особенно со сверхпороговой силой воздействия [2, 14];

- различия в трактовке и подходах к изучению механизмов, влияющих на развитие воспалительных изменений в коже и зуда среди специалистов, занимающихся проблемами АД у детей и взрослых — дермато-венерологов, педиатров, аллергологов, иммунологов, патофизиологов и др. [5, 6, 12, 13, 15].

Возможно, последнее положение наиболее значимо и перспектива унификации обозначения «воспалительных изменений в коже и зуда» (АД по современной терминологии) зависит от научно обоснованного консенсуса указанных специалистов.

На наш взгляд, наиболее приемлемыми для практического здравоохранения остаются термины, отражающие клинко-морфологическую эволюцию высыпаний на коже в различные возрастные периоды: «экзема — нейродермит» с различными клиническими вариантами течения [3, 6, 13]. После этого целесообразно указать одну из линий патогенеза, как рекомендуют А. В. Чебуркин и Е. А. Репина, если их удастся верифицировать. Вместе с тем в настоящее время возможно доказательное установление только первой линии патогенеза, указанной авторами, — с наследственной «атопической основой» и предрасположенностью к высокой продукции IgE и специфических антител IgE.

Однако у 15—20% больных АД не прослеживаются атопические заболевания у членов семьи до 3—4-й линии родства. J. Bos et J. Sillevius [12] склонны объяснять этот факт сложным мультигенетическим механизмом наследования атопии. Теоретически не исключается возможность появления в семье «родоначальника» атопии с первыми проявлениями на коже (экзема) за счет мутации генов под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. Но вряд ли будет обоснованным в этих случаях термин «псевдоаллергический синдром атопии», как предлагают А. В. Чебуркин и Е. А. Репина.

Эпидемиология. Одним из главных факторов, препятствующих получению достоверных сведений о распространенности АД в различных возрастных группах населения, является отсутствие единой терминологии, особенно при установлении первичного диагноза различными специалистами (педиатрами, дерматовенерологами, аллергологами, иммунологами). Остаются дискуссионными вопросы, касающиеся критериев для установления диагноза «атопический дерматит», особенно в группе детей раннего возраста. Значительно осложнилась ситуация по установлению достоверного диагноза «атопический дерматит» с введением в обязательную статистическую отчетность маркировки «вариантов атопического дерматита» по МКБ X (1992), в чем следует согласиться с А. В. Чебуркиным и Е. А. Репиной, однако пути быстрого решения этой проблемы, на наш взгляд, не просматриваются.

Так, проведенный анализ за 5 лет (1997—2001 г.) по г. Екатеринбург показал, что среди больных детей, отнесенных в рубрику «Атопический дерматит и родственные заболевания», пациенты с АД составляли 21,8—22,5%. Интенсивный показатель на 10 000 детского населения по АД составлял 93,2—102,2 (дети до 14 лет). При этом мнение многих исследователей совпадает — ежегодно во всех регионах России и Европы возрастает число больных с впервые установленным диагнозом АД, отмечается более тяжелое течение дерматоза, особенно в раннем детском возрасте [2, 6, 16, 17].

Варианты клинического течения и прогноз. Для обоснования вариантов течения АД у детей, подростков и взрослых, а также выделения основных факторов, влияющих на прогноз заболевания, в 1996—2000 гг. проведены параллельные исследования — в областном научно-производственном центре (НПЦ) детской дерматологии и аллергологии МЗ Свердловской области (дир. проф. Н. П. Торопова) и Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ (дир. проф. Н. В. Кунгуров).

Основные направления и объем исследований были следующими:

- 1) изучение вариантов клинического течения АД у 227 больных (начиная с раннего периода детства до возраста 30—40 лет) и факторов, влиявших на течение и прогноз заболевания (по данным анамнеза в течение 25—30 лет при наблюдении одним и тем же врачом) [3, 17];

- 2) определение паразитофауны у более 2000 детей, страдающих АД, с определением механизмов взаимосвязи дерматоза и паразитозов [18];

- 3) комплексное обследование 608 больных АД в возрасте от 6 мес до 18 лет с целью выявления нейровертебральных дисфункций и их влияния на дерматотопографию очагов поражения кожи [19, 20];

- 4) изучение общности механизмов патогенеза у больных АД при сочетании с алопецией и витилиго (среди 407 пациентов сочетание АД с алопецией было у 20; АД с витилиго — у 9; АД, алопеции и витилиго — у 4, алопеции и витилиго — у 4 больных) [21];

- 5) определение типов течения АД у детей, подростков и взрослых (всего 350 больных) с учетом клинко-анамнестических данных (в том числе катамнестических — в течение 15 лет) и векторных отклонений показателей лабораторных исследований [6, 8].

Опираясь на данные научного исследования, проведенного в рамках докторской диссертации Н. В. Кунгурова [8], и их публикацию в монографии [6], можно констатировать научную обоснованность и практическую значимость выделения 3 основных типов течения АД: гиперергического (у 29,5% больных), инфекционного (у 30%) и пролиферативного (у 10,5%).

В соответствии с типами течения АД, автором установлены особенности иммунопатогенеза, проведена гистопатологическая дифференциация, выделены 2 механизма усиления пролиферативных процессов в эпидермисе — активация митотического деления и полиплоидия клеток.

Между тем у 30% пациентов Н. В. Кунгурову не удалось определить тип течения АД согласно представленной дифференцировки. В основном, по данным автора, это были дети в возрасте до 6 лет. Представленные данные свидетельствуют о вариабельности клинических типов течения АД, недостаточности критериев для установления диагноза, особенно в раннем возрасте, и необходимости клинко-патогенетического подхода для представления обоснованной классификации, типов течения и прогноза заболевания.

В развитие этого положения нами на протяжении 10 лет проводится клинко-инструментальное обследование больных АД с младенческого до зрелого возраста, позволяющее выделить клинические варианты АД с возможным механизмом нейрогенного воспаления [19—21].

В последние годы, благодаря достижениям иммунологии в изучении медиаторов воспаления кожи и зуда, экспериментально доказана возможность формирования очагов поражения кожи при АД не только за счет аллергического, но и нейрогенного механизмов воспаления [22, 23].

Как представляют J. C. Ansel et al. [24], нейрогенное воспаление (кожи, слизистых оболочек) является следствием высвобождения нейропептидов из сенсорных нервов, что приводит к вазодилатации, формированию «бреши» в эндотелии сосудов, трансудации плазменных протеинов из сосудов в ткани, выходу активированных Т-лимфоцитов, либерации цитокинов, пролиферации кератиноцитов.

Необходимо дополнить, что нейропептиды, являясь белковыми соединениями, действуют как нейротрансмиттеры в периферической и центральной нервной системе, обнаруживаются в тонких С-волокнах симпатических нервов. При травматизации нерва за счет нейропептидов ускоряется аксон-плазматический ток.

В коже нейропептиды действуют как медиаторы нейрогенного воспаления и оказывают ряд вазодинамических, иммунологических и трофических эффектов [22, 23].

Результаты обследования 608 больных АД в возрасте от 6 мес до 18 лет на основе изучения данных анамнеза (перинатальная патология), дерматотопографии очагов поражения кожи по схемам Кигана, Гринштейна и оценкой по SCORAD, рентгенографии позвоночника, ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов мозга, электромиографии (ЭМГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), реоэнцефалографии (РЕГ), тепловизионного исследования, обследования специалистами — вертебрологом и невропатологом — позволили констатировать следующее. У 82,3% детей с АД при поражении шейно-грудного отдела позвоночника (последствия травм, аномалии развития и др.) локализация очагов дерматоза была преимущественно в области кожи лица, шеи, рук, груди. При аномалиях развития пояснично-крестцового отдела позвоночника у всех больных АД кожные поражения локализовались в области голеностопных суставов, голеней, бедер, области гениталий; клинически у этих пациентов более четко определялись симптомы трофических нарушений.

Вегетативные дисфункции констатированы у 87,9% детей [19, 20]. Однако для дифференциации механизмов воспаления кожи и зуда у больных АД необходимы дальнейшие исследования с определением уровня нейропептидов (субстанция Р, вазоактивные интестинальные пептиды) как в сыворотке крови, так и в очагах воспаления. Кроме того, имеются данные о том, что фактор роста нервов (NGF) контролирует синтез нейропептидов в первичных сенсорных нейронах и продуцируется в коже пролиферирующими кератиноцитами, тогда как рецепторы NGF представлены в нервных окончаниях кожи [23, 25].

Концепцию о гетерогенности механизмов формирования воспаления кожи и зуда при АД, определяющей различные типы течения дерматоза, мы попытались подтвердить результатами анализа длительного (в течение 25—30 лет) наблюдения больных от раннего до зрелого возраста лично автором настоящего сообщения. При этом были поставлены несколько вопросов:

- 1) что обеспечивает успех терапии и излечение?
- 2) в чем причины неудач терапии, приводящие к длительному хроническому течению дерматоза?
- 3) влияет ли АД на некоторые показатели качества жизни?
- 4) какова частота развития АД в последующих поколениях (у детей наших пациентов)?

Полная клиническая ремиссия в течение многих лет (выздоровление?) констатирована у 39,7—41,8% (в различных группах). Аналогичные данные представляет В. W'ithrich [26], констатировавший излечение у 37% из 212 больных, наблюдавшихся в течение 15 лет. G. Rajkб [11] отмечает излечение

на стадии «infantile phase», улучшение в пубертатный период и наличие «symptom-free intervals» в течение нескольких лет.

Учитывая, что АД с «наследственной атопической основой» (по А. В. Чебуркину и Е. А. Репиной) относится к генетическим дерматозам, что не предполагает возможности излечения, то, вероятно, что в группе излечившихся больных (в том числе, и в нашей группе наблюдения — около 40% пациентов) имели место иные механизмы формирования воспаления кожи и зуда, схожие с АД по клинической картине. Это еще раз подтверждает необходимость доказательных научных исследований по дифференциации АД.

Анализ показал, что в нашей группе катамнестического наблюдения у больных с пролонгированным течением АД (58,2—60,3%) достоверно чаще зарегистрированы такие факторы риска, как семейный положительный анамнез по атопии, искусственное вскармливание, высокий индекс заболеваемости инфекционными болезнями (в том числе, внутриутробными инфекциями), более распространенное по площади поражение кожи на фоне дизонтогенетических изменений позвоночника.

Нарушения качества жизни встречались значительно чаще у женщин с АД, чем у мужчин. Неудовлетворенность в личной жизни женщины стремились компенсировать совершенствованием образования и профессиональной деятельности — 81% из них имели высшее образование (среди мужчин 59,8%). Не смогли создать семью 63,1% женщин и только 23,8% мужчин; семья «распалась» у 13,7% женщин с АД. Анализ показал, что у 70% пациентов психологический дискомфорт, эмоциональные стрессы усугубляют течение АД. Доказано, что у больных АД в течение 2 дней (после конфликтной ситуации?) происходит «выброс» нейропептидов и значительно повышается общий IgE сыворотки [2].

Среди детей, родившихся от матерей с АД (100% предрасположенность к атопии), проявления заболевания имели только 18%. Возможно, что такой невысокий уровень заболеваемости АД обусловлен не только наблюдением до зачатия, но и во время беременности, и после рождения, у специалистов, проводивших кропотливую работу, направленную на максимальное устранение факторов риска на всех этапах развития плода и ребенка. Последовательное и осознанное выполнение пациентами всех рекомендаций врача является второй, не менее важной составляющей как профилактики АД, так и излечения больных.

Существенными факторами риска развития АД, особенно в последнее десятилетие, являются инфекции (вирусные, хламидийные) и паразитарные инвазии. Так, по данным Л. А. Айзикович (2003), вирусные инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус) выявлены у 62,2% детей с АД [27]. Хламидийная инфекция имела место у 32,5% из 326 детей с АД [28], паразитарные инвазии (17 видов гельминтов и простейших) — у 47,7% [18]. Инфекционные агенты являются мощными длительно действующими индукторами усиления иммунопатологических реакций, источниками парадоксального иммунного ответа, формирования процессов аутоаллергии, поддерживающих «круг вечного воспаления», в том числе, в коже.

На основании аналитического обзора данных литературы и результатов многолетних исследований ученых Уральской «школы атопического дерматита», посвященных изучению патогенеза и особенностям клинического течения АД, представляется следующая концепция патогенеза, в которой можно выделить 4 основных этапа.

При этом, безусловно, поддерживается признанная во всем мире формулировка, что АД — мультифакториальное заболевание с аномальной направленностью иммунного ответа организма, в том числе генетически детерминированного, на аллергены окружающей среды и эндогенные аллергены.

Первый этап — предрасположенность к развитию atopических реакций в организме и иммунопатологических изменений в коже. Возможны следующие варианты:

- генетическая детерминированность atopических реакций (при семейном положительном анамнезе по atopии — у 80—85%);

- вновь возникающая предрасположенность к atopическим реакциям за счет патологии перинатального периода, воздействие факторов окружающей среды (у 15—20% больных, которые могут быть отнесены к «родоначалникам» семейной atopии).

Второй этап — механизмы, «запускающие» воспаление в коже и зуд различного генеза:

1) преимущественно иммунные механизмы:

а) аномальный IgE-опосредованный ответ на аллергены окружающей среды и эндогенные аутоаллергены;

б) atopически направленные иммунные реакции, медиаторные клетками Th2 (на ранних стадиях) и Th1 (на поздних стадиях АД);

в) либерация в повышенных концентрациях цитокинов («избыток цитокинов») и других медиаторов иммунного воспаления;

г) нарушение кооперативных связей клеток — тучных, дендритических, кератиноцитов, эндотелиальных;

2) преимущественно медиаторные механизмы (в т. ч. нейромедиаторные):

а) высвобождение нейропептидов при раздражении симпатических С-волокон и накопление их в «запредельных» концентрациях при вертебральных дисфункциях, стрессах и др. состояниях, приводящее к развитию нейрогенного воспаления в коже и нейро-ангиотрофических нарушений;

б) выделение и накопление в повышенных концентрациях медиаторов (аминов, протеаз, нейропептидов), эозинофильного катионного протеина и др. при вирусно-бактериально-паразитарных поражениях органов и тканей.

Третий этап — развитие острого воспаления в коже (орган-мишень), сопровождающегося зудом:

1) запуск иммунопатологических реакций (активация Т-клеток в комплексе с кожно-лимфоцитарным антигеном (КЛА), дисбаланс Th1/Th2, экспрессия Т-клеточных цитокинов, накопление воспалительных эпидермальных клеток и др.);

2) колонизация *Staph. aureus* и продукция суперантигенов;

3) развитие функционального дефекта кератиноцитов;

4) возникновение локальных нейро-ангиотрофических нарушений.

Четвертый этап — формирование хронического воспаления в коже:

1) присоединение процессов аутоаллергии, поддерживающих «круг вечного воспаления»;

2) микроциркуляторные нарушения с преимущественным спазмом артериол и вазодилатацией венозных сосудов.

Представленная концепция, прежде всего, предполагает гетерогенность патогенеза АД, дебютирующего в раннем детском возрасте, с пролонгированным течением, нередко на многие годы. Безусловно, она включает частично и гипотетические положения, требующие дальнейшего изучения и научной доказательности.

Использование схемы этапного формирования патогенеза АД у детей позволит дифференцировать варианты клинического течения заболевания, избрать тактику индивидуального подхода в терапии, оптимизировать прогноз болезни.

Кроме того, следует подчеркнуть, что благоприятное течение АД у детей, улучшение качества жизни не только больного, но и членов его семьи, возможны лишь при обучении родителей в проведении комплекса мероприятий, направленных на выздоровление ребенка, непосредственно в семье. Опыт последних лет убеждает, что активная позиция членов семьи и самого пациента по выполнению рекомендаций врача, положительный психологический настрой на выздоровление обеспечивают 50% успеха терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernier E. // Ann. Derm. Syph. (Paris). — 1892. — Vol. 4. — P. 634.

2. Thestrup-Pedersen K., Ring J. // 1-й симпозиум Георга Райка. — Давос, 1998. — С. 69—79.

3. Торопова Н. П., Синявская О. А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург, 1993. — 446 с.

4. Ревякина В. А. Atopический дерматит у детей: / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 26 с.

5. Лусс Л. В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — 32 с.

6. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кохан М. М. Atopический дерматит. Типы течения, принципы терапии. — Екатеринбург, 2000. — 272 с.

7. Atopический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2000. — 75 с.

8. Кунгуров Н. В. Особенности типов течения atopического дерматита. Принципы терапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 34 с.

9. Синявская О. А. // Новые медико-социальные проблемы в реабилитации детей и подростков, страдающих хроническими дерматозами. — Сочи, 2001. — С. 142—145.

10. Торопова Н. П. // Аллергология (СПб). — 1998. — № 3. — С. 8—12.

11. Rajka G. Essential Aspects of Atopic Dermatitis. — Berlin, 1989. — 257 p.

12. Bos J. D., Sillevs Smitt J. H. // JEADV. — 1996. — Vol. 7. — P. 101—114.

13. Ring J. Neurodermatitis. Expertise zur gesundheitlichen versorgung mit atopischem Ekzem. — Landsberg: Ecomed, 1998. — 222 p.

14. Ярилин А. А. // 4-й конгресс РАКИ «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». — М., 2001. — Т. 1. — С. 261—298.

15. Mechanisms and management of pruritus / Ed. J. D. Bernhard. — New York, 1994. — 454 p.

16. Thestrup-Pedersen K. // JEADV. — 1997. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 16—17.

17. Торопова Н. П., Синявская О. А., Градинаров А. М. // Рус. мед. журн. — 1997. — № 11. — С. 713—720.

18. Сафронова Н. А., Паразитофауна кишечника детей с аллергодерматозами (регион Среднего Урала): Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М., 2000. — 27 с.