

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Под редакцией
Ю.В. Сергеева**

Москва
Медицина для всех
2002

УДК 616.5
ББК 55.83
А 92

Под редакцией
Ю.В.Сергеева

Авторский коллектив:

Ю.В. Сергеев, профессор, академик РАЕН,
О.Л. Иванов, профессор,
Н.С. Потехаев, профессор, член-корреспондент РАМН,
А.В. Караулов, профессор, академик РАЕН,
Д.К. Новиков, профессор, академик РАЕН,
В.М. Земсков, профессор, академик РАЕН,
А.Ю. Сергеев, доктор медицинских наук,
В.С. Малышев, доктор биологических наук.

Рецензент: *Ю.К.Скрипкин*, академик РАМН

А 92 **Атопический дерматит:** Руководство для врачей / Под ред.
Ю. В. Сергеева. — М.: Медицина для всех, 2002. — 183 с.

ISBN 5-93649-009-2

Руководство содержит новейшие и устоявшиеся в практической медицине данные по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике атопического дерматита. Авторы приводят собственный опыт лечения больных, впервые представляют новую концепцию профилактики заболевания, основанную на учении о факторах риска, программы обучения пациентов.

Книга предназначена для врачей — дерматологов, педиатров, аллергологов, иммунологов и других специалистов.

УДК 616.5
ББК 55.83

Права на данное руководство принадлежат издательству «Медицина для всех», воспроизведение и распространение целого текста или его части не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательства.

ISBN 5-93649-009-2

© Сергеев Ю.В., 2002
© Коллектив авторов, 2002
© Медицина для всех, 2002

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	8
Глава 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ	9
Глава 2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	11
Общая характеристика этиологии и патогенеза атопического дерматита	12
Иммунологические механизмы патогенеза	15
Общая характеристика состава крови	15
Цитокиновый профиль и иммунорегуляция	16
Хоуминг Т-лимфоцитов при атопическом дерматите	18
Переключение Th2—Th1 и индукция апоптоза кератиноцитов	19
Другие популяции лимфоцитов	20
Роль дендритных клеток	20
Эозинофилы	22
Кожа	23
Роль аллергии и псевдоаллергии	24
Цитотоксические реакции	26
Иммунокомплексные реакции	26
Антирецепторные реакции	27
Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) — Т-клеточные реакции	27
Псевдоаллергия при атопическом дерматите	28
Аутоиммунные реакции и атопический дерматит	29
Атопический дерматит, иммунодефицит и суперантигены	30
Иммунологические варианты атопического дерматита	32
Роль генетических механизмов	37
Роль функциональных нарушений нервной системы	39
Роль вегетативной нервной системы	41
Роль различных факторов в этиологии и патогенезе атопического дерматита	42

Глава 3. КЛАССИФИКАЦИЯ	43
Глава 4. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	45
Эндогенные факторы	46
Экзогенные факторы	47
Аллергенные факторы	47
Пищевые аллергены	47
Ингаляционные аллергены	48
Бактериальные, грибковые, паразитарные, лекарственные и другие аллергены	51
Контактные аллергены	54
Неаллергенные факторы	54
Психоэмоциональные нагрузки	54
Изменения метеоситуации	55
Экологическое неблагополучие окружающей среды	55
Нарушения диетического режима	55
Нарушения правил режима и ухода за кожей	56
Бытовые факторы риска	56
Фоновые факторы, способствующие обострению атопического дерматита	57
Метаболические нарушения и дисфункции центральной и вегетативной нервной системы	57
Органная патология	57
Психосоматические расстройства	57
Глава 5. КЛИНИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	59
Фазы атопического дерматита	62
Младенческая фаза	62
Детская фаза	63
Взрослая фаза	64
Клинические формы атопического дерматита	65
Эритематозно-сквамозная форма (с лихенификацией)	65
Лихеноидная форма	66
Пруригоподобная форма	66
Экзематозная форма	67
Атипичные формы атопического дерматита	68

Клинико-этиологические варианты атопического дерматита	70
Кожный статус бессимптомного атопического больного	74
Сопутствующие заболевания и осложнения	75
Аллергические заболевания	75
Заболевания неаллергической природы	76
Сравнительная заболеваемость у больных atopическим дерматитом	79
Осложнения atopического дерматита	81
Глава 6. ДИАГНОСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	85
Диагностические критерии atopического дерматита	86
Методы диагностики atopического дерматита	90
Анамнез	90
Осмотр кожных покровов	91
Оценка степени тяжести atopического дерматита	91
Специальные методы обследования больных atopическим дерматитом	95
Лабораторные методы диагностики аллергии	98
Бактериологическое исследование	100
Диагностическая биопсия	100
Психологическое обследование	100
Диагностическая программа для atopического дерматита	101
Дифференциальная диагностика	105
Себорейный дерматит	105
Контактный дерматит	105
Синдром Вискотта—Олдрича	106
Синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Джоба)	106
Микробная экзема	106
Розовый лишай	107
Наследственные нарушения обмена триптофана	107
Чесотка	108
Лимфома кожи	109
Формулировка диагноза	110

Глава 7. ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	111
Общие принципы терапии	112
Характеристика средств патогенетической терапии	114
Антигистаминные препараты	115
Мембраностабилизирующие препараты и принципы превентивной фармакотерапии	116
Препараты, улучшающие или восстанавливающие функции органов пищеварения	118
Седативная терапия и препараты, нормализующие вегетативные функции	119
Системные кортикостероиды	119
Нестероидные противовоспалительные препараты	121
Энтеросорбенты	121
Витамины и антиоксиданты	122
Иммунокорригирующая терапия	122
Трансфизиологические методы лечения	125
Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) и десенсибилизация	126
Лечение инфекционных осложнений	127
Общее лечение инфекционных осложнений	127
Местные антимикробные, противогрибковые и противовирусные средства	127
Физиотерапевтические методы	129
Диетотерапия	130
Климатотерапия	131
Местное лечение атопического дерматита	132
Общие принципы местной терапии	132
Методики применения местных ГКС	134
Выбор лекарственной формы местных ГКС	136
Побочные эффекты наружной кортикостероидной терапии	138
Местные иммуносупрессивные средства. Пимекролимус	139
Препараты, улучшающие микроциркуляцию и метаболизм в очагах поражения	140
Эпителизирующие и кератопластические средства	141

Новые подходы к уходу за сухой кожей у больных атопическим дерматитом	142
Гипоаллергенный режим больного	144
Глава 8. ПРОФИЛАКТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	145
Первичная профилактика	148
Аntenатальная профилактика	148
Постнатальная профилактика	148
Вторичная профилактика и реабилитация	150
Предварительное обследование — основа профилактики АД	150
Контроль за окружающей средой	151
Профилактические прививки	154
Элиминация неспецифических факторов	155
Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)	156
Превентивная фармакотерапия	156
Уход за сухой и чрезмерно чувствительной кожей	157
Ультрафиолетовые облучения	159
Социально-бытовая адаптация	159
Психологическая коррекция	160
Санаторно-курортное лечение и климатотерапия	160
Концепция контролируемого самолечения при атопическом дерматите	161
Программы обучения пациентов	163
Темы обучающих программ	163
Виды обучения	163
Перечень специалистов, рекомендуемых для обучения больных атопическим дерматитом	164
Активное динамическое наблюдение за больными атопическим дерматитом	165
Глава 9. ПРОГНОЗ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ	167
Прогнозирование риска развития атопического дерматита	168
Прогнозирование течения атопического дерматита	169
Список литературы	170

ВВЕДЕНИЕ

Проблема атопического дерматита (АД) в настоящее время становится все более значимой. Рост заболеваемости в последнее десятилетие, хроническое, с частыми рецидивами течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставят атопический дерматит в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины.

В развитых странах 15-30% населения страдает различными аллергиями, что представляет большую социальную и экономическую проблему. АД — одно из наиболее распространенных заболеваний, особенно у детей, и в возрасте до 1 года встречается в 1-4% случаев (подчас до 10-15% среди всей популяции), тогда как у взрослых он диагностируется в 0,1-0,5% случаев. Показатель заболеваемости достигает 15 и более на 1000 населения.

Глава 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно современным представлениям, атопический дерматит — это генетически обусловленное, хроническое, рецидивирующее заболевание кожи, клинически проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, лихеноидными папулами (в младенчестве — папуловезикулами) и лихенификацией. В основе патогенеза АД лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами. Заболевание часто встречается в сочетании с личным или семейным анамнезом аллергического ринита, астмы или поллиноза.

Термин «атопия» (от греч. *atopos* — необычный, чуждый) впервые введен Соса в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

По современным представлениям под термином «атопия» понимают наследственную форму аллергии, которая характеризуется наличием реагиновых антител класса IgE. Причины развития атопического дерматита полностью не ясны, и это находит отражение в отсутствии общепринятой терминологии. «Атопический дерматит» — термин, наиболее распространенный в мировой литературе. Используются также следующие синонимы: конституциональная экзема, пруриго Бенье и конституциональный нейродермит.

Глава 2

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Этиология и патогенез атопического дерматита во многом еще остаются неясными. Большое распространение получила *теория аллергического генеза атопического дерматита*, которая связывает появление заболевания с врожденной сенсibilизацией и способностью к образованию реагиновых (IgE) антител. У больных атопическим дерматитом резко повышено содержание общего иммуноглобулина E, включающего в себя как антигенспецифичные IgE-антитела к различным аллергенам, так и молекулы IgE. Роль пускового механизма играют проникающие через слизистые оболочки и кожу повсеместно распространенные аллергены.

Среди этиологических факторов, приводящих к развитию заболевания, указывают на сенсibilизацию к пищевым аллергенам, особенно в детском возрасте. Сенсibilизация к пыльцевым, бытовым, эпидермальным и бактериальным аллергенам более характерна в старшем возрасте.

Однако реагиновый тип аллергической реакции не единственный в патогенезе атопического дерматита. Наибольший интерес в последние годы вызывают *нарушения в клеточно опосредованном звене иммунитета*.

После принятия термина «атопический дерматит» как общепризнанного и разработки его диагностических критериев многие исследователи приступили к изучению патогенеза заболевания и его иммунологических феноменов. Какое-то время АД рассматривался только как Th2-зависимый процесс, однако очевидное участие IFN γ в патогенезе заставило исследователей АД искать новые концепции иммунопатогенеза. В настоящее время предлагается двухступенчатая иммунологичес-

кая модель АД. Кроме того, остается актуальным учение о наличии разных клинико-иммунологических типов заболевания.

При АД присутствует сочетание нарушений иммунологической реактивности (атопия и иммунодефицит), вегетативно-сосудистых и нейроэндокринных нарушений с наследственной предрасположенностью к заболеванию по аутосомно-доминантному типу. Отягощенность по атопии в семейном анамнезе встречается у 50-70% больных. Имеется ассоциация между АД и наличием определенных антигенов гистосовместимости.

Существенное место в патогенезе АД отводится эндокринопатиям, различным видам нарушений обмена. Велика роль центральной нервной системы, что признавалось и признается в настоящее время и находит отражение в нервно-аллергической теории происхождения АД.

Иммунологические нарушения состоят из явлений поливалентной атопии и дефицита Т-клеточного иммунитета. В 30-70% случаев АД сочетается с аллергическим ринитом или астмой. Значение этой аллергии неясно, она может быть следствием болезни, а не ее причиной. Отсутствует четкая корреляция между контактом с аллергеном и обострением заболевания. Течение его ухудшается после воздействия на кожу раздражающих веществ и воды. Профессиональные вредности, пыль, контакт с тканями, шерстью и другими агентами влияют неблагоприятно. В период менструации у большинства женщин состояние ухудшается. Существует сезонность заболевания — улучшение летом и обострение зимой.

Если АД острый, преобладают спонгиоз и паракератоз, внутриэпидермальные везикулы и инфильтрация лимфоцитами и эозинофилами, в дерме — периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация. Подострый АД характеризуется акантозом, паракератозом и внутриэпидермальными везикулами; в дерме

преобладает инфильтрация лимфоцитами. При хроническом АД отмечаются акантоз, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, гиперплазия эпидермиса в участках лихенификации с отеком и утолщением сосочков дермы.

Иммунопатогенез АД определяется особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген под воздействием различных провоцирующих факторов. Длительная экспозиция антигена, стимуляция Th2-клеток, продукция аллергенспецифических IgE антител, дегрануляция тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и воспаление, усиливаемые повреждением кератиноцитов вследствие расчесов, — все это приводит к хроническому воспалению в коже при АД, которое играет важнейшую роль в патогенезе кожной гиперреактивности.

Гетерогенность нарушений, наблюдаемых при АД, говорит о *неоднородности* его как клинической формы. Возможное развитие АД как в связи с атопией и высоким уровнем IgE, так и без этого свидетельствует в пользу наличия *неатопической, псевдоаллергической формы дерматита*, индуцируемого различными факторами на фоне блокады β -адренергических рецепторов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА

Наибольший прогресс в изучении патогенеза АД достигнут после открытия Th1/Th2 парадигмы Mosmann. В связи с этим АД некоторое время рассматривался только как Th2-зависимый процесс, однако участие реакций другого профиля в патогенезе заставило исследователей АД искать новые решения. В настоящее время предлагается двухступенчатая (фазная) иммунологическая модель АД. Кроме того, остается актуальным учение о наличии разных клинико-иммунологических типов заболевания.

Иммунологические расстройства как патогенетическая основа АД в наши дни не вызывают сомнения. Это, в частности, доказано клиническими наблюдениями АД после пересадки костного мозга от пациентов с atopической предрасположенностью и у больных с тяжелыми дефектами Т-клеточного иммунитета.

Общая характеристика состава крови

Общая картина периферической крови во многих случаях АД представляется следующей: повышенное содержание IgE; эозинофилия; увеличение субпопуляции CD23⁺ моноцитов и лимфоцитов с фенотипом Th2 (продуцирующих IL-4, IL-5); понижение уровня CD8⁺ лимфоцитов и с фенотипом Th1 (продуцирующих IFN γ); активированное состояние макрофагов и синтезом ими ГМ-КСФ, простагландина E, IL-10; повышенное содержание растворимых молекул S-IL2, E-селектина, VCAM-1, ICAM-1, катионных белков эозинофилов; повышение спонтанного выброса гистамина базофилами.

Клиническая, гистологическая, а в последнее время и иммунологическая картина АД рассматриваются в контексте острой и хронической стадий заболевания по сравнению с участками неизменной кожи (см. табл. 1).

Цитокиновый профиль и иммунорегуляция

В патогенезе АД в разное или одно и то же время принимают участие цитокины с противоположным действием, продуцируемые антагонистическими популяциями Th1- и Th2-лимфоцитов. В то же время на всех стадиях АД, не исключая периода внешнего благополучия, Т-лимфоцитарная инфильтрация и экспрессия цитокинов 2 типа IL-4/IL-13 сохраняется.

Выделяют разные причины, обуславливающие сдвиг иммунологических реакций в сторону Th2-звена. Прежде всего следует отметить наследственные факторы. Известно около 20 генов, ассоциируемых с atopической предрасположенностью. Особый интерес заслуживает область на 5-й хромосоме (5q31-33), содержащая кластер генов IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 и ГМКСФ (цитокины, характеризующие Th2-профиль). Установлены ассоциации аллергических заболеваний с маркерами IL-4 этого кластера, полиморфизм по промотору IL-4 связан с высоким содержанием IgE. Местные факторы, обуславливающие дифференцировку Th0 клеток в Th2, включают цитокиновое окружение, тип антигена и костимуляции, воздействие разных гуморальных компонентов.

На формирование Th1 фенотипа оказывает стимулирующее влияние IL-12, образуемый макрофагами, дендроцитами и эозинофилами. Рецептор IL-12 β 2 содержится только на Th1-, но не на Th2-клетках. Отрицательное влияние на образование Th1 фенотипа, экспрессию IL-12 β 2 и продукцию IFN γ оказывает IL-4, преобладающий в острой стадии. В настоящее время

Таблица 1

Характеристики острой и хронической стадий АД

Показатели	Внешне здоровая кожа	Острая стадия	Хроническая стадия
Клинические проявления	Нет (сухость кожи)	Зуд, эритема, мокнутие, инфильтрация,	Инфильтрация, лихенификация
Гистологическая картина (эпидермис)	Умеренный гиперкератоз	Спонгиоз, Т-клеточный инфильтрат	Гиперкератоз, умеренный спонгиоз, повышенное содержание клеток Лангерганса
Гистологическая картина (дерма)	Слабая Т-клеточная инфильтрация	Т-клеточная (CD3 ⁺ CD45R0 ⁺ CLA ⁺) и умеренная моноцитарная инфильтрация	Макрофагальная, базофильная, эозинофильная и умеренная Т-клеточная инфильтрация
Экспрессия генов цитокинов	IL-4/IL-13	Много IL-4/IL-13, IL-16, умеренно IL-5, снижен ГМ-КСФ	Много IL-4/IL-13 и IL-5, умеренно IFN γ , IL-12, IL-16 и ГМ-КСФ

доказано, что клетки, имеющие фенотип Th2, начинают продуцировать IFN γ под действием IL-12 и вызывают повреждение кератиноцитов. Причинами индукции IFN γ -зависимых реакций может быть влияние разных микробных антигенов и суперантигенов. К гуморальным факторам среды относятся также IL-10 и простагландин E2, подавляющие синтез IFN γ . Моноциты у больных АД отличаются повышенной активностью сАМР-фосфодиэстеразы, способствующей продукции IL-4, IL-10, простагландина E2 и IgE. Вспомогательная стимуляция при распознавании МНС антигена обеспечивается, в случае Th2-звена, взаимодействием рецептора CD28 Т-клеток и молекулы В7-2 на В-лимфоцитах и клетках Лангерганса. Экспрессия В7-2 на клетках у больных АД выше, чем у здоровых, повышается под влиянием IL-4 и IL-13 и коррелирует с уровнями IgE.

Хоуминг Т-лимфоцитов при атопическом дерматите

Миграция Т-лимфоцитов в кожу осуществляется с помощью их хоумингового рецептора CLA (кожный лимфоцитарный антиген), взаимодействующего с E-селектином эндотелиоцитов в дерме. Экспрессия CLA усиливается под влиянием IL-12, TGF β и IL-6. Бактериальные суперантигены за счет стимуляции IL-12 способствуют экспрессии CLA лимфоцитами, а за счет макрофагальных IL-1 и TNF α — E-селектина эндотелиоцитами. К повышенной экспрессии E-селектина и других молекул адгезии под влиянием IL-1 и TNF α , а также активному транспорту лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов в очаг поражения за счет действия хемокинов приводит повреждение кератиноцитов при кожном зуде. Доказано, что лимфоциты страдающих АД содержат значительно большее количество CLA, чем лимфоциты больных бронхиальной астмой.

Th2-реакции при АД обусловлены прежде всего Т лимфоцитами, несущими антиген CLA, которые распознают HLA-DR антигены, образуют IL-4, IL-5, IL-13 и вызывают синтез IgE.

Переключение Th2—Th1 и индукция апоптоза кератиноцитов

Через 24 часа после контакта с аллергеном количество мРНК цитокинов Th2-профиля резко сокращается, и уже через 48-72 часов отмечается выраженная продукция IFN γ -клетками инфильтрата, которой предшествует пик выработки IL-12. Поскольку IL-12 образуется макрофагами, эозинофилами и дендроцитами, современные исследователи склонны объяснять появление IFN γ -продуцирующих лимфоцитов в хронической стадии АД преобладанием в поздней фазе клеток Лангерганса белых отростчатых эпидермоцитов в эпидермисе, а макрофагов и эозинофилов — в дерме. В настоящее время уже не вызывает сомнений участие IFN γ -реакций Th1-типа в патогенезе АД. Повышенная продукция IFN γ отмечается у 80% больных, коррелирует с тяжестью заболевания и снижается при успешном лечении.

Действие IFN γ заключается в индукции апоптоза и повреждении кератиноцитов, следствием чего являются спонгиоз и акантолиз, обуславливающие клинические проявления АД. Кератиноциты в норме несут мало Fas-R, но у больных АД под влиянием γ -интерферона усиливается экспрессия рецепторов апоптоза Fas-R (CD95), а Т-лимфоциты инфильтрата имеют лиганд Fas-L. Их взаимодействие в настоящее время рассматривается как единственный или главный механизм повреждения Т-клетками кератиноцитов при АД. В то же время известны и проапоптотические эффекты ГМ—КСФ в отношении кератиноцитов.

Другие популяции лимфоцитов

В последнее время установлено, что $CD8^+$ клетки, экспрессирующие маркер миграции в кожу — CLA, могут обуславливать эозинофилию и повышение уровней IgE при АД в той же степени, что и $CD4^+$ клетки. Содержание $CD8^+$ лимфоцитов в элементах сыпи зачастую не уступает количеству $CD4^+$ лимфоцитов.

Кроме того, активированные клетки с фенотипом $CLA^+CD45RO^+$, то есть эффекторы, или клетки памяти, вне зависимости от фенотипа по CD4/CD8 могут играть ключевую роль при АД. Их влияние на процессы апоптоза у эозинофилов и синтез IgE В-клетками определяется преимущественно цитокинами IL-5 и IL-13, а не IL-4 или $IFN\gamma$. Таким образом, в развитии АД принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток и разные, нередко противоположные по механизму действия, факторы (см. рис. 1).

Роль дендритных клеток

В эпидермисе расположены особые дендритные клетки — белые отростчатые эпидермоциты (БОЭ) — клетки Лангерганса костномозгового происхождения, которые связываются с кератиноцитами через E-кадгерин.

Их отростки образуют «антигенулавливающую» сеть в эпидермисе, которая связывает проникающие в него антигены. Эти БОЭ имеют HLA-антигены I и II классов, рецепторы для компонентов комплемента, а также CD1a-молекулы, представляющие липиды. Именно с этими молекулами могут связываться непептидные (липидные и т. д.) гаптены. По-видимому, антигены процессируются в гранулах Бирбекка, и образовавшиеся полипептиды вместе с HLA-DR молекулами экспрессируются на БОЭ. Однако в норме в коже БОЭ не выполняют ан-

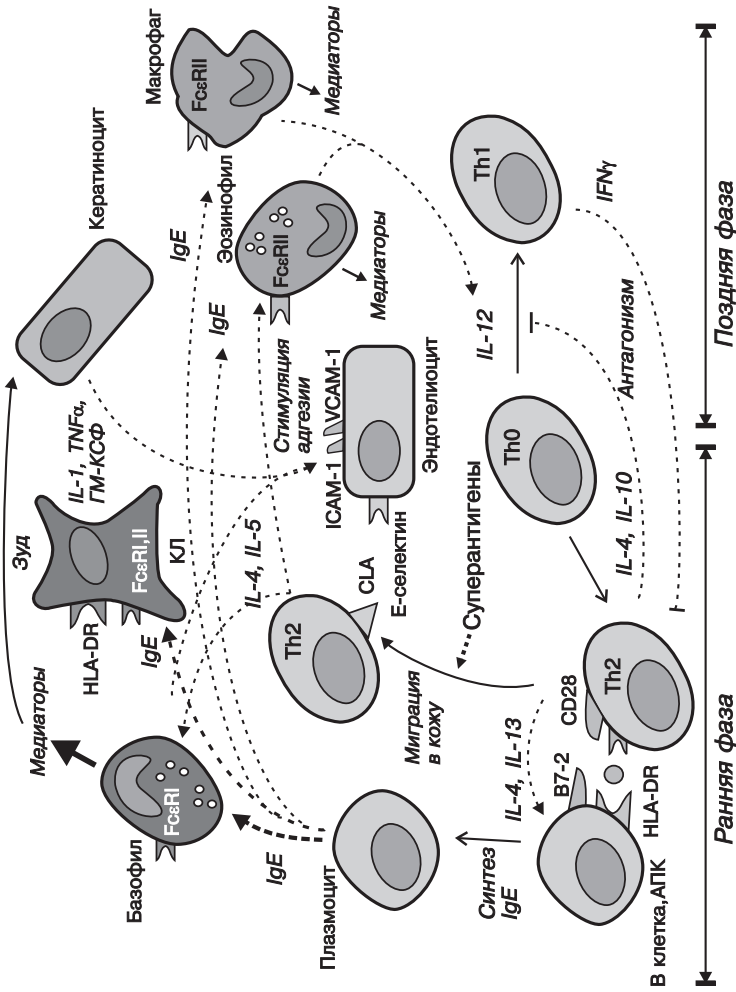


Рисунок 1

Общая схема иммунопатогенеза атопического дерматита

тигенпредставляющую функцию. Связав антиген, они мигрируют по лимфатическим сосудам в паракортикальные зоны лимфоузлов, где представляют антиген CD4⁺ Т-лимфоцитам.

При АД, вероятно, нарушается антигенпредставляющая функция БОЭ. Они приобретают способность представлять антигены-аллергены непосредственно в коже. Возможно, это нарушение обусловлено вирусами, которые, не вызывая типичной инфекции, тем не менее, интегрируясь в геном БОЭ, изменяют экспрессию на них рецепторов, например Fc_ε.

В норме в коже на БОЭ нет Fc_ε-рецепторов для IgE (или они низкоаффинные), но при АД они на них присутствуют. По-видимому, первым этапом является генетически обусловленная атопия, а ее реализация в АД связана с экспрессией высокоаффинных Fc_εRI БОЭ, которые, связывая IgE антитела, а через них и аллерген, представляют его Т- или В-лимфоцитам, индуцируя тем самым гиперреактивный иммунный процесс в коже.

С другой стороны, возможно, под влиянием каких-то сигналов, в том числе вирусного инфицирования, БОЭ «дозревают» в коже так же, как в лимфоузлах, начинают экспрессировать костимулирующие молекулы CD80, CD86, β-интегрины и секретировать провоспалительные цитокины — ИЛ-1β, ФНОα, и в итоге представляют антиген-аллерген в коже.

Следовательно, развитие АД во многом зависит от изменения фенотипа БОЭ, появления у них способности представлять антигены-аллергены CD4⁺ Т-лимфоцитам непосредственно в коже.

Эозинофилы

Местная (в коже) и общая эозинофилия сопровождают АД. Хемокины, привлекающие их, выделяют эпителиальные клет-

ки и Т-лимфоциты. При АД замедлен апоптоз эозинофилов, что зависит от повышенной продукции ИЛ-5. В то же время на них усилена экспрессия рецептора апоптоза CD95. Однако эозинофилы обладают апоптической резистентностью, возможно связанной с высоким уровнем V α L-2, V α L- χ _L или NO, которого много в зоне аллергического воспаления. Эозинофилы выделяют нейротоксин, основной белок — цитокин, вызывающий повреждение эпителия, а также различные медиаторы (гистамины, лейкотриены и т. д.) и цитокины ИЛ1-ИЛ8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-16 и другие. Выделенный ИЛ-12 активирует T χ -1 типа и обеспечивает инфильтрацию ими дермы, что приводит к Т-клеточноопосредованному воспалению в коже (вариант АД).

Такой же тип T χ 1-клеточного ответа может индуцироваться макрофагами, стимулированными антигенами, и в случаях преимущественной секреции ими ИЛ-12 и ИЛ-18, что зависит от вида антигена.

Кожа

Известно, что в коже локализуются практически любые иммунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные клетки, естественные киллеры, моноциты-макрофаги. Т-лимфоциты являются дерматотропными и несут CLA (кожный лимфоцитарный антиген). Накопление в коже CLA⁺T χ 2 и их преобладание над CLA⁺T χ 1 характерно для АД. В то же время CLA⁺CD8 Т-лимфоциты отвечают на суперантигены и индуцируют эозинофилию и синтез IgE.

Кератиноциты после активации способны продуцировать ряд цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-16, ФНО α , ИЛ-8 и т. д.), что сближает их с клетками системы иммунитета, с которыми они тесно взаимодействуют, так как многие лимфоциты мигрируют в эпи-

дермис. Их взаимодействие осуществляется через молекулы адгезии (ICAM, VCAM и т. д.) и кадхерины.

Эпидермоциты в покое несут на поверхности молекулы адгезии: кадхерины, катенины, интегрины и рецепторы для цитокинов (интерферона- γ , ИЛ-4, ИЛ-17, TGF β). При повреждениях, воздействии на эпителий УФО, аллергенов, суперантигенов стафилококка и их а-токсина эпидермоциты активируются и экспрессируют HLA-молекулы II класса и рецепторы для цитокинов, а также костимулирующие молекулы CD80 и CD86. В таком состоянии они могут представлять антигены-аллергены Т-лимфоцитам, что служит важным фактором патогенеза АД.

Иммунные процессы в коже вызывают гиперреактивность не только тогда, когда аллергены запускают аллергический процесс. Псевдоаллергию провоцируют любые раздражители, поэтому обострение может быть вызвано шерстяной и синтетической одеждой, водой после ванны, моющими средствами, аэрогенными и другими поллютантами.

Роль аллергии и псевдоаллергии

Общепринято, что основные события в патогенезе АД протекают под влиянием IgE, который образуется плазматическими (дифференцированными В) клетками при Th2-реакциях под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-13. Среди опосредованных IgE-реакций выделяют две фазы — раннюю и позднюю.

В ранней фазе, развивающейся спустя 15–60 минут после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки, несущие высокоаффинный рецептор IgE (Fc ϵ R I типа), выбрасывают гистамин, триптазу, образуют и выделяют лейкотриены, простагландины, цитокины (в частности, ИЛ-1 и TNF α) и факторы хемотаксиса. Эти реакции способствуют расширению и

повреждению сосудов, притоку клеток крови, а клинически проявляются зудом и отеком. Через FcεRI рецептор, а также некоторые внутренние механизмы опосредуется блокада апоптоза эозинофилов и клеток моноцитарного ряда, что может потенцировать их влияние.

В поздней фазе, развивающейся через 3–4 часа после описываемых событий, экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) лейкоцитов приводит к их притоку и накоплению. В ткани в этой фазе обнаруживаются сначала нейтрофилы (в течение первых 8 часов), затем эозинофилы и моноциты (преобладают спустя сутки от начала поздней фазы). Клетки поздней фазы экспрессируют в основном цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, GM-КСФ). Эти цитокины (IL-5 и GM-КСФ) обуславливают эозинофилию крови и инфильтрата поздней фазы.

Макрофаги и эозинофилы поздней фазы имеют только низкоаффинные рецепторы IgE (FcεR II типа, FcεRII или CD23), появляющиеся под действием IL-4 и GM-КСФ. IgE при взаимодействии с аллергенами или аутоантителами к нему вызывают образование и выделение макрофагами лейкотриенов, факторов хемотаксиса, IL-1 и TNFα. Клетки Лангерганса, несущие FcεRI, способны представлять аллергены Th2-лимфоцитам. Следовательно, картина инфильтрата в поздней фазе говорит о наличии реакций как непосредственно вызванных присутствием Th2, так и опосредованных через IgE другими клетками.

Однако своеобразие морфологии поражений кожи при АД, которые отличаются от типичных IgE-реакций в виде крапивницы, заставляет предполагать, что при АД реализуются другие типы гиперчувствительности. Это могут быть немедленные реакции в виде цитотоксических, иммунокомплексных, гранулоцит-IgG-опосредованных, а также замедленные, Т-клеточные.

Цитотоксические реакции

Цитотоксические реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном, связанным с мембраной клетки. Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, Fc-фрагменты агрегированных молекул антител активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень. Ее разрушение могут осуществить и К-клетки (антитедозависимая цитотоксичность). Антигенами-аллергенами могут быть бактериальные (стафилококковые и т. д.), вирусные антигены или неинфекционные аллергены, сорбированные или связанные мембранами клеток эпителия, а также аутомолекулы, имеющие общие эпитопы с аллергенами.

Иммунокомплексные реакции

Иммунокомплексные реакции возникают при АД скорее вторично, уже после развития основного процесса.

Иммунные комплексы (IgG-антитела + инфекционный или неинфекционный аллерген) активируют комплемент. Продукты активации комплемента повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани. Циркулирующие иммунные комплексы начинают откладываться в коже, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывают воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются *васкулиты*.

Значение IgG антител, которые тоже имеются, неясно. Однако, связываясь с Fc γ -рецепторами БОЭ и с антигеном-

аллергеном, они, возможно, могут участвовать в его представлении CD4 Т-лимфоцитам.

Антирецепторные реакции

Под влиянием вирусов или суперантигенов на структуры-рецепторы кератиноцитов в организме образуются аутоантитела класса IgG. Такие антитела связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток (индуцируют экспрессию МНС-II класса и костимулирующих молекул, в результате они становятся антигенпредставляющими).

Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) — Т-клеточные реакции

Данная форма гиперчувствительности наблюдается при многих аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Главную роль в развитии этой формы иммунопатологии играют Т-лимфоциты, несущие специфические рецепторы к антигену (TCR). При таком типе реакций иммунные Т-лимфоциты при взаимодействии с антигеном-аллергеном выделяют интерлейкины: ФНО β (лимфотоксин), повреждающий клетки, ИЛ-2, γ -интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления.

Реакции замедленного типа сопровождаются формированием Тх1-инфильтратов и развиваются при некоторых вариантах АД или на поздних этапах заболевания. Аллергенспецифические Т-лимфоциты в инфильтратах пораженной кожи составляют 1-5%. При АД выделены клоны Тх2, специфичные к аэроаллергенам.

Большинство проявлений АД сопровождается наличием *смешанных реакций* различных типов.

Псевдоаллергия при atopическом дерматите

В патогенезе АД велика роль неспецифической, псевдоаллергической гиперчувствительности. Именно поэтому он обостряется или его обострения усиливаются под влиянием различных провоцирующих воздействий.

В отличие от истинных аллергических реакций при псевдоаллергических *отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты*. Эти реакции неспецифические, они индуцируются различными агентами у предрасположенных больных под влиянием инфекционных и неинфекционных агентов-индукторов.

Механизмы псевдоаллергии разнообразны и напоминают соответствующие типы истинных аллергических реакций.

Прямая дегрануляция базофилов под влиянием бактериальных продуктов, а также поллютантов и эндогенных медиаторов — аналог аллергических реакций I типа. Она может индуцироваться холодом, бактериями и их токсинами, вирусами, пищевыми продуктами. У детей раннего возраста, когда имеется дефицит пищеварительных ферментов и слабый синтез IgE, недорасщепленные пептиды индуцируют такой тип реакции.

Активация альтернативного пути комплемента — аналог реакций III типа, иммунокомплексных. Он может запускаться бактериями, их продуктами, декстранами, лекарствами, физическими агентами (холод и т. д.).

По-видимому, также, как при других видах аллергии, при atopическом дерматите участвуют все типы гиперчувствительности, а преобладает на конкретном этапе один из них, что создает своеобразие поражений кожи.

Аутоиммунные реакции и атопический дерматит

В пользу данной концепции говорят сведения о гомологии ряда растительных и микробных аллергенов с белками человека, выявление аутоантител класса IgE, реагирующих со многими антигенами человека, и особенно открытие молекул-мишеней аутоантител, прежде всего белка *Hom s1* с интенсивной экспрессией в эпидермисе. В целом гипотезу об аутоиммунном варианте АД можно сформулировать как наличие аутоантител класса IgE, взаимодействующих с некоторыми антигенами кожи человека и приводящими к повреждению либо при образовании иммунных комплексов и действии на FcεRI-несущие клетки, либо за счет предоставления этих аутоантигенов Т-лимфоцитам.

Другой аутоиммунный механизм — цитотоксический с появлением IgG-антител против некоторых антигенов эпидермиса и развитием комплементзависимых или гранулоцитопосредованных реакций (антителозависимая клеточная цитотоксичность), на что указывает инфильтрация эпидермиса гранулоцитами на определенном этапе развития дерматита.

Такие же IgG-антитела могут блокировать некоторые рецепторы эпидермоцитов, что на первом этапе стимулирует их пролиферацию, а в последующем микроокружение, в том числе, возможно, Т-лимфоциты, в этот период тоже инфильтрующие эпидермис, вызывают их апоптоз.

Следующая аутоиммунитетная возможность — повреждение эпидермоцитов, предположительно изменивших фенотип под влиянием вирусов или других воздействий, Т-киллерами.

Имеется и неспецифический аутоиммунный механизм — повреждение эпидермоцитов естественными киллерами в силу утраты или модификации HLA-антигенов I класса.

Какой (или многие) из этих механизмов является ведущим при АД, предстоит выяснить. Однако их участие в патогенезе этого заболевания несомненно.

Аутоиммунные феномены при АД не только участвуют в общем патогенезе заболевания, но и могут быть причиной тяжелого течения болезни.

Атопический дерматит, иммунодефицит и суперантигены

У больных АД бактерицидность кожи снижена, и у 80–90% отмечается значительная колонизация кожных покровов *S.aureus*, который секретирует токсины — суперантигены, вызывающие поликлональную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих избыток провоспалительных цитокинов. Стафилококковый токсин может неспецифично индуцировать дегрануляцию тучных клеток — запускать псевдоаллергическую реакцию.

В связи с разрушением рогового слоя открываются рецепторы дермального фибронектина, что способствует адгезии стафилококка, плотность колонизации кожи которым при АД коррелирует с развитием воспаления и пиодермией.

В итоге нарастает дефицит местного иммунитета, что приводит к пиодермиям. Дефекты Т-клеточного иммунитета служат причиной тяжелых вирусных и грибковых (*Pityrosporum ovale* и т. д.) инфекций.

Суперантигены бактерий (стафилококков, стрептококков, иерсиний, микоплазм) и вирусов активируют Т-лимфоциты путем прямого взаимодействия с TCR-V β цепью и молекулами МНС II класса. Они являются сильными митогенами и стимулируют до 25% Т-лимфоцитов, тогда как обычный антиген не более 0,1% антигенспецифических Т-клеток.

Особая активность при АД стафилококков сопровождается выделением ими суперантигенов: энтеротоксинов А-D (SEA-D) и токсина-1 синдрома токсического шока (TEST-1). Они действуют не только как антигены, но и как аллергены, вызывая образование IgE-антител. Такие же антитела возникают на антигены клеточной стенки стафилококка и α -токсин. Более того, они повышают экспрессию на стимулированных Т-лимфоцитах кожного лимфоцитарного антигена (CLA), усиливая тем самым инфильтрацию ими кожи.

С другой стороны, стафилококковый энтеротоксин В, стимулируя Т-лимфоциты у больных АД, усиливая на них экспрессию Fas-рецептора (60% против 20% в норме), вызывает их апоптоз. Это может индуцировать иммунодефицит — недостаточность Т-лимфоцитов.

Поэтому у большинства больных угнетен Т-клеточный иммунитет; снижены кожные реакции ПЧЗТ на ряд антигенов (туберкулин, кандидин, стрептокиназа-стрептодорназа), повышена чувствительность к вирусным (простой герпес, контактный моллюск) и грибковым инфекциям, возможны диссеминированные вакцинии. Выявлено снижение уровня и функциональной активности Т-лимфоцитов, угнетен их ответ на митогены (ФГА, Кон А). Наблюдаются подавление хемотаксиса и фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов, накопление тучных клеток и эозинофилов в коже. Степень этих нарушений коррелирует с тяжестью АД. В случае ремиссии показатели иммунитета улучшаются.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Часть больных АД имеет клинико-иммунологическую картину, отличную от классической формы заболевания. Во многих случаях АД постоянно протекает без повышения уровня IgE в крови. Состав инфильтрата и картина периферической крови у части больных также иные. Эти данные привели разных исследователей к гипотезе о гетерогенности АД и наличии разных клинико-иммунологических форм и вариантов заболевания (см. табл. 2).

Гипотеза была впервые подтверждена в работах Ю. В. Сергеева (1987–1990 гг.). С помощью кластерного и пошагового дискриминантного математического анализа была разработана иммунологическая классификация АД, включающая 4 типа (варианта). Для 1-го типа характерно повышение числа CD8⁺ лимфоцитов при нормальных уровнях IgE. Для 2-го типа — высокое среднее содержание IgE, нормальное количество CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. Для 3-го типа — вариабельность концентраций IgE и высокое содержание CD4⁺ лимфоцитов; для 4-го типа — значительные вариации IgE при снижении CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. Иммунологические варианты коррелировали с клиническими особенностями течения АД.

После открытия Th1/Th2 парадигмы учение о гетерогенности АД какое-то время не привлекало внимания. Разные, нередко противоположные иммунологические феномены АД объясняли не гетерогенностью, а фазным течением процесса. Однако объяснить наличие вариантов течения АД только фазными механизмами не удалось.

Через 8 лет зарубежные и отечественные исследователи вернулись к теории гетерогенности АД. Отчасти этому способствовали критика строго полярной Th1/Th2 концепции, выявление клеток со смешанным и недифференцированным фе-

Таблица 2

**Иммунологические классификации
атопического дерматита**

Тип течения АД	Ю. В. Сергеев, 1989	Н. В. Кунгуров, 1998	Fabrizi et al., 1999
Преобладает Т-клеточный иммунитет	Повышение CD8 ⁺ Норм. IgE 1-й тип	Повышение CD8 ⁺ , уровня IL-2, IL-10, экспрессии HLA-DR пролиферативный тип	Норм. IgE, положительный patch-тест, отрицательный prick-тест 3-я группа
Преобладают IgE реакции	Повышение IgE, Норм. CD4 ⁺ , CD8 ⁺ 2-й тип	Повышение IgE, IgA, уровня IL-4, снижение CD3/CD22 гиперергический тип	Повышение IgE, отрицательный patch-тест, положительный prick-тест 1-я группа
Смешанный тип	Повышение (вар.) IgE, Повышение CD4 ⁺ 3-й тип	Повышение IgG, ФАН, уровня IL-1, IFN γ , снижение CD4 ⁺ инфекционный тип	Повышение IgE, положительный patch-тест, положительный prick-тест 2-я группа
Недифференцированный тип	Вариабельные уровни IgE, Снижение CD4 ⁺ и CD8 ⁺ 4-й тип	Сочетание разных признаков первых 3 типов неуточненный тип	Норм. IgE, отрицательный patch-тест, отрицательный prick-тест 4-я группа

нотипом (так называемые Th3), установление роли CD8⁺ лимфоцитов как равноправных участников патогенеза.

В 1998 году Н. В. Кунгуров, а в 1999-м Fabrizi et al. предложили свои классификации АД, состоящие также из 4 типов. Общим моментом этих классификаций явилось наличие IgE-зависимого (преимущественно I тип гиперчувствительности), клеточного (преимущественно IV тип гиперчувствительности) и смешанного, а также недифференцированного вариантов АД (см. табл. 2).

Дальнейшее развитие учение о гетерогенности и разных типах АД получило в современной концепции экзогенного и эндогенного вариантов заболевания. Деление на два типа было предложено по аналогии с бронхиальной астмой. При этом под первым типом, экзогенным, обычно подразумевают своеобразный кожный «эквивалент поллиноза», обусловленный IgE-зависимыми реакциями, на респираторные или пищевые аллергены. Второй тип, эндогенный, часто отождествляют с традиционным понятием «нейродермит». Для него не характерны IgE-зависимые реакции, а в патогенезе ведущее значение придается клеточным реакциям. Изученные к настоящему времени иммунологические различия обоих типов представлены в таблице 3.

Общими характеристиками обоих типов АД являются эозинофилия крови, устойчивость к апоптозу эозинофилов, экспрессия маркеров активации CD25 (IL-2R) и HLA-DR лимфоцитами периферической крови, повышение продукции IL-5 и IL-13.

Однако при экзогенном типе АД существенно возрастает содержание IgE в крови и одновременно — количество активированных CD23⁺ В-лимфоцитов. Маркер CD23 является низкоаффинным рецептором IgE (FcεRII), экспрессирующимся под действием IL-4. Таким образом, экзогенный тип АД характеризуется реакциями преимущественно Th2 профиля. Од-

Таблица 3

**Иммунологические особенности
экзогенного и эндогенного типов АД**

Показатель	Экзогенный тип АД (аллергический)	Эндогенный тип АД
Содержание IgE	Резко повышено	Нормальное
CD23 ⁺ В лимфоциты крови	Повышены	Нормальный уровень
IL-5 секретирующие лимфоциты крови	Повышены	Резко повышены
IL-5 секретирующие лимфоциты кожных очагов	Резко повышены	Повышены
IL-13 секретирующие лимфоциты кожных очагов	Резко повышены	Повышены

нако IL-4 не вырабатывается лимфоцитами в кожных очагах. Инфильтрат в коже при обоих типах представлен и CD4⁺, и CD8⁺ Т-лимфоцитами.

При эндогенном типе АД уровень экспрессии IL-5 и IL-13 не достигает таких значений, как при экзогенном. Этим объясняется неспособность В-лимфоцитов к выработке больших количеств IgE (под действием IL-13).

Принципиальным положением концепции экзогенного и эндогенного вариантов является, как и в приведенных выше классификациях, наличие IgE-зависимого и IgE-независимого типов АД. При этом эндогенному типу заболевания сопоставимы 1-й тип АД по Ю. В. Сергееву, «пролиферативный тип» по Н. В. Кунгурову и 3-я группа по Fabrizi. Последнее соответствие дополнительно подтверждается тем, что при эндогенном типе АД отмечаются положительные patch-тесты с разными аллергенами, несмотря на отсутствие специфического IgE. Экзогенному варианту соответствуют 2-й тип АД по Ю. В. Сергееву, 1-я группа по Fabrizi и, в некотором приближении, «гиперергический тип» по Н. В. Кунгурову.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Ведущее место в этиологии и патогенезе АД занимает генетическая предрасположенность. Считается, что наследуется патологический характер функционирования разных систем организма — нервной, иммунной, пищеварительной и т.д.

Обнаружение нескольких предрасполагающих генов в хромосоме 11q15 у пациентов с бронхиальной астмой позволило конкретизировать генетическую предрасположенность к атопии дыхательных путей. У больных АД не выявлено четкой связи с этими генами. Однако многочисленные исследования, проведенные в разных странах, подтвердили генетическую основу АД. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования.

М. Uehara и С. Kimura показали, что 60% детей, родители которых болеют АД, также страдают этим заболеванием: АД развивается у 81% детей, если больны оба родителя, у 59%, если один болен АД, а другой имеет признаки атопии дыхательных путей, и у 56%, когда болен только один родитель.

У больных АД 42% родственников первого колена также страдают этим заболеванием, а 28% — атопией дыхательных путей. У лиц, страдающих респираторной атопией, не имеющих каких-либо кожных проявлений, 43% родственников также имеют дыхательную атопию, а 12% больны АД. Различные проявления аллергии установлены в семейном анамнезе у 35,5% больных АД, в личном и семейном анамнезе — у 47,6%. Дети, у которых один из родителей болен АД, имеют более высокий генетический риск этого заболевания (отношение шансов 3,4) по сравнению с детьми, у которых один родитель страдает аллергическим ринитом (отношение шансов 1,4) или астмой (1,5).

Обследование двоен показало, что монозиготные близнецы более конкордантны по АД (0,75), чем дизиготные (0,25). Более того, риск развития атопического дерматита у одного из дизиготных близнецов, если второй болен АД, эквивалентен риску у не близнецов.

По данным норвежских исследователей, АД развивается у 57% детей, если больна мать, и у 46%, если болен отец. Предполагается, что преимущественное влияние материнской линии происходит вследствие изменения иммунных реакций в матке, а также влияния грудного вскармливания.

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В отечественной литературе подчеркивается ведущая роль разнообразных нарушений нервной системы в этиологии и патогенезе АД. Это не исключает роль других факторов в механизмах развития патологического процесса. Наоборот, такие процессы, как аллергия, аутоинтоксикация, патологические изменения со стороны внутренних органов и разных физиологических систем, подчиняясь неврогенному влиянию, в свою очередь, оказывают воздействие на центральную нервную систему.

Значительная роль принадлежит функциональным нарушениям корковой нейродинамики. Эти нарушения могут возникнуть первично, под влиянием психогенных факторов, длительных отрицательных эмоций и т.п., или развиваться в результате неблагоприятного воздействия разнообразных факторов внешней среды на периферический отдел кожного анализатора. Состояние диэнцефальной области может обуславливать функциональные нарушения в разных отделах вегетативной нервной системы и эндокринных органах. Эти нарушения, как уже отмечалось, занимают значительное место в патогенезе АД, влияя по механизму обратной связи на психический и неврологический статус больного, замыкая, таким образом, патологический круг причинно-следственных связей.

Значение психонейроиммунных взаимодействий в патогенезе АД следует рассматривать с новых позиций на основании открытия материальных субстратов, обеспечивающих эти взаимодействия. Доказано, что основным биохимическим субстратом нейроиммунного взаимодействия являются нейропептиды, выступающие в роли и нейротрансмиттеров, и гуморальных факторов, которые образуются в организме из соответствующих предшественников или продуцируются окончаниями

нервных волокон. Последние обозначаются как С-волокна и представляют вегетативные нервные волокна так называемой нехолинергической-неадренергической иннервации. Периферические окончания чувствительных С-волокон, входящих в структуру органов-мишеней аллергии (при АД — кожные покровы), способны воспринимать определенные стимулы (температурные воздействия, давление, раздражение разными веществами) и передавать информацию в центральную нервную систему. В ответ на раздражение в концевых С-волокнах выделяются нейропептиды: субстанция Р, кальцитонингенподобный пептид, нейротензины А и В. Результатом так называемого аксон-рефлекса становится вазодилатация, проявляющаяся эритемой.

Участие пептидергической нервной системы в манифестации АД обусловлено и анатомической связью между клетками Лангерганса, кровеносными сосудами и С-окончаниями нервных волокон. Нейропептиды участвуют и в иммунологической, и в патохимической фазе аллергического воспаления, а также индуцируют высвобождение гистамина из мастоцитов кожи. Дегранулирующее действие пептидов наблюдается даже при тех ситуациях, когда тучные клетки сенсibilизированы к соответствующему антигену. Это положение становится особенно важным, когда речь заходит об условнорефлекторном закреплении пептидергической реакции на раздражение в отсутствие сенсibilизации к определенным антигенам или при ее редукции. Это подтверждает важную мысль о возможности условнорефлекторного закрепления атопически подобной реакции у больных АД и ее поддержания даже при снижении степени сенсibilизации или устранении аллергена.

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Эффекторные клетки аллергии (базофилы, тучные) несут рецепторы для медиаторов вегетативной нервной системы — ацетилхолина, адреналина. Возбуждение α -адренорецепторов усиливает выделение медиаторов, а β -рецепторов и холинорецепторов — тормозит их секрецию.

Стенки сосудов, гладких мышц имеют различные типы α - и β -рецепторов, через которые осуществляется развитие клинических проявлений аллергии (отек, сокращение гладких мышц, освобождение медиаторов).

Нарушения со стороны *вегетативной нервной системы* выражаются в повышенной активности α -адренорецепторов и холинорецепторов на фоне блокады и угнетения β -адренергических рецепторов, сосудов кожи. Отражением этого адренергического дисбаланса является белый дермографизм (у 80% больных) — после начальной фазы эритемы возникает быстрое побледнение линии штрихового механического давления на коже. Температура кожи, особенно на конечностях, понижена. Большинство больных реагируют на внутрикожное введение 0,1 мл ацетилхолина в разведении 1:10 или 1:1000 через 3 минуты побледнением кожи, сохраняющимся 15–30 минут, обычно без эритемы, характерной для здоровых. Менее яркую гиперемию вызывает у больных АД и гистамин.

Известно, что активация иммунокомпетентных клеток и последующая фаза патофизиологического процесса при аллергии находятся под контролем нейровегетативной регуляции. Термин «нейровегетативная» подразумевает тот факт, что изменения в сфере вегетативной регуляции происходят при аллергических заболеваниях на надсегментарном уровне. Если использовать классификацию вегетативных нарушений, предложенную А.М. Вейном, то вегетативные изменения при atopических заболеваниях можно отнести к надсегментарным, вторичным, соматическим.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Отмечены *другие патологические сдвиги*, характерные для АД: увеличение содержания кининогенов и уменьшение норадреналина в крови, снижение уровня липидов в сальных железах, повышенная потливость, прирост количества ацетилхолина в сыворотке крови и коже. Существенное место в патогенезе АД отводится эндокринопатиям, различным видам нарушений обмена, расстройствам деятельности внутренних органов, а также морфофункциональным особенностям кожи.

Несмотря на большой объем данных, накопленных исследователями АД, общая картина патогенеза заболевания остается во многом неясной. По мере поступления новых сведений о роли тех или иных клеток или молекул и их подтипов в иммунопатогенезе существующие концепции постоянно размываются или теряют значение. Наличие фаз иммунорегуляции и IgE-зависимых реакций и одновременно нескольких иммунологических вариантов заболевания затрудняет осмысление ключевых событий в течении АД и выбор обоснованного направления иммунокоррекции.

Определенный интерес представляет изучение процессов апоптоза и его значения при АД. Помимо уже известной роли механизмов апоптоза в развитии эозинофилии изучается их влияние при взаимодействии микробных суперантигенов (например, энтеротоксин В стафилококка) и Т-лимфоцитов, а последних — с кератиноцитами.

Глава 3

КЛАССИФИКАЦИЯ

Все аллергические заболевания имеют общие механизмы, а поэтому аналогичны и принципы классификации. При атопическом дерматите могут быть выделены формы и варианты, подобные тем, которые имеются при бронхиальной астме.

Аллергическая форма

Варианты:

неинфекционно-аллергический АД

(пищевая, бытовая, химическая, пыльцевая, эпидермальная аллергия)

инфекционно-аллергический АД

(грибковая, бактериальная, вирусная, паразитарная аллергия)

Псевдоаллергическая (неспецифическая) форма

Варианты:

экзогенный АД (зависимый от поллютантов)

иммунодефицитный АД (инфекционно опосредованный)

эндогенный АД (вегетативный нервно-психический)

Аутоиммунная форма

Фазы течения атопического дерматита

Выделяют следующие фазы течения АД: обострение, ремиссия (межсезонная, посттерапевтическая, постиммунотерапевтическая).

Глава 4

**ФАКТОРЫ
РИСКА РАЗВИТИЯ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

Знание современных аспектов этиологии и патогенеза АД позволило нам сформулировать основные принципы его профилактики (см. главу 8 «Профилактика атопического дерматита»), основанные на учении о факторах риска. Среди них мы выделяем эндогенные и экзогенные факторы, а также фоновые состояния, выступающие в роли усугубляющих действие этих факторов риска АД.

ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Ведущая роль в развитии АД принадлежит эндогенным факторам (наследственность, атопия, гиперреактивность кожи, вегетативный дисбаланс и нарушения высшей нервной деятельности), которые в сочетании с различными экзогенными факторами, иногда называемыми причинными (триггерными), приводят к клинической манифестации заболевания.

ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Аллергенные факторы

Пищевые аллергены

У большинства детей АД является следствием пищевой аллергии. Практически любой пищевой продукт может стать причиной аллергических реакций. Характер пищевой сенсибилизации существенно зависит от возраста ребенка. Так, у детей первого года жизни наиболее частыми причинами развития АД являются белки коровьего молока, злаков, яиц, рыбы и морепродуктов, а также сои. К продуктам с высокой сенсибилизирующей активностью относят прежде всего яйца, рыбу, морепродукты, икру, какао, шоколад, грибы, мед, морковь, помидоры. К продуктам со средней аллергизирующей активностью относят персики, абрикосы, клюкву, бананы, зеленый перец, картофель, горох, рис, кукурузу, гречку. Слабой аллергизирующей активностью характеризуются зеленые и желтые яблоки и груши, белая смородина, белая черешня, крыжовник, кабачки, патиссоны, кисломолочные продукты.

У взрослых больных АД среди пищевых аллергенов наиболее часто выявляется сенсибилизация к пшенице, ржи, рыбе, ячменю, овсу, рису, гречке, моркови и гороху — от 10% до 24%. Менее часто — к антигенам яичного белка, молока, миндаля, помидоров, лука, свинины, яичного желтка, мяса цыпленка, сыру «рокфор» и «чеддер» — от 1% до 9%. При этом отмечено совпадение данных аллергообследования и положительных результатов теста RAST с пищевыми аллергенами у 22% больных. Расхождения — у 78%, в том числе у 9% с положительными RAST и отрицательными анамнестическими данными.

При АД часто выявляют аллергию на пищу: положительные кожные пробы и имеются IgE-антитела.

Пищевая аллергия может быть триггером АД, особенно у детей. Ее значение подтверждается в ряде случаев методом элиминации виновных аллергенов, на фоне которой происходит улучшение.

Многие пищевые продукты могут индуцировать псевдоаллергические реакции, обусловленные дегрануляцией тучных клеток, например маринованная сельдь, клубника, замляника, арахис и т. д. Сходные реакции развиваются при употреблении пищи, богатой гистамином (копчености, майонез, сыры, шпинат и т. д.). Повышенная чувствительность к гистамину может зависеть от дефицита диаминооксидазы — фермента, расщепляющего гистамин.

Однако спектр аллергии при АД широк и не ограничивается пищевыми аллергенами — она выявляется на бытовые, бактериальные, грибковые и другие аллергены.

Ингаляционные аллергены

С возрастом пищевая аллергия теряет доминирующую роль. Так, у детей от 3 до 7 лет этиологическое значение пищевой аллергии в целом сохраняется, но сенсibilизация к некоторым аллергенам (белок коровьего молока, куриного яйца и т. д.) снижается. В этот период увеличивается этиологическая значимость бытовых, клещевых, пылевых аллергенов, причем характерны как постепенное возрастание частоты моновалентной аллергии, так и расширение спектра аллергенов, переход в поливалентную аллергию к эпидермальным аллергенам. Так, у 24% детей формируется сенсibilизация к шерсти собаки, у 19,2% — к шерсти кролика, у 16% — к шерсти кошки, у 15,4% — к шерсти овцы.

По нашим данным, у взрослых больных АД выявляется превалирующая роль пылевой аллергии (67%). На втором месте оказываются бытовые аллергены (38%), на третьем — эпидермальные (35%), на четвертом — грибковые (32%). Пя-

тое и шестое места по ранговой принадлежности занимали пищевые и паразитарные аллергены — у 31% и 15% пациентов, соответственно (см. табл. 4).

При обследовании больных с бытовыми аллергенами наиболее часто выявлялись IgE-антитела к домашней пыли — от 25% до 30%, в меньшей степени к клещам рода *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* — 14% и 10%, соответственно.

Особо следует остановиться на аллергии к домашней пыли, вернее к компонентам домашней пыли, поскольку она обладает множественной аллергенностью. В домашней пыли могут содержаться все упомянутые ингаляционные аллергены — и пыльца, и плесень, и в большом количестве перхоть и шерсть домашних животных, и фрагменты насекомых.

Связь аллергии к домашней пыли и АД впервые установили в 1932 г., когда наблюдали клиническое выздоровление больного АД в результате смены жилища и переезда его в комнату, свободную от пыли. В 1964 г. было установлено, что в пыли живут клещи домашней пыли, а в 1969 г. установили, что основным источником аллергенов в домашней пыли является клещ *Dermatophagoides pteronyssinus*. Основной аллергенностью обладают фекалии клеща. Клещи домашней пыли хорошо развиваются в настенных коврах, в условиях повышенной влажности и при температуре 17–24°C. Основными источниками клещей являются постельные принадлежности, обивка мебели и ковры. Клещи питаются чешуйками кожи человека. Следовательно, получается замкнутый круг — в матрасах больных АД обнаруживают гораздо большее количество клещей, чем в матрасах здоровых людей при наличии одинаковых жилищных условий. М. Colloff считает, что чешуйки кожи больных АД обладают большими питательными свойствами, чем чешуйки кожи здоровых людей.

Обострения АД, вызванные воздействием клещей домашней пыли, связаны и с их вдыханием и непосредственным контактом.

Таблица 4

**Результаты радиоаллергосорбентного теста (RAST)
у больных атопическим дерматитом**

Группы аллергенов (количество аллергенов)	Число больных, имеющих положительный тест RAST, %
Пыльцевые (26) <i>в том числе:</i> злаки сложноцветные деревья	67 47,4 42,5 46,5
Бытовые (5) <i>в том числе:</i> клещи домашняя пыль	38 17,4 30
Эпидермальные (8) <i>в том числе:</i> эпителий животных перья птиц	34,9 37,3 6
Пищевые (22)	31,3
Грибковые (6)	31,7
Паразитарные (3)	15,4
Всего аллергенов (70)	73,3

Помимо показанного ранее уменьшения тяжести заболевания при переселении пациентов в помещения, свободные от пыли, роль клещей домашней пыли при АД подтверждают и другие факторы — высокие уровни IgE и IgG, специфичных к антигенам клещей, у больных АД с атопией и без атопии дыхательных путей, положительные аппликационные кожные пробы на антигены клещей и клиническое улучшение при иммунотерапии с использованием комплексов аллерген-антитела.

В структуре эпидермальных аллергенов ведущее значение имели аллергены из эпителия кошки (33%), в меньшей степени — собаки, лошади и коровы — от 2% до 15%. IgE-антитела к перьям птиц (утка, цыпленок, гусь) — от 1,7% до 5%.

Воздействие ингаляционных аллергенов (бытовых, эпидермальных, пыльцевых и т. д.) через поврежденную кожу может быть весьма интенсивным и запускать цепь иммунных реакций с проявлениями на коже.

Бактериальные, грибковые, паразитарные, лекарственные и другие аллергены

К особой группе причинных факторов АД следует отнести бактериальные, грибковые, паразитарные, лекарственные, вакцинные и другие. Во-первых, они реже встречаются как самостоятельные этиологически значимые аллергены, вызывающие АД. Во-вторых, они чаще выступают в ассоциации с перечисленными выше аллергенами, формируя поливалентную аллергию.

Особое значение в развитии и течении АД имеет *Staphylococcus aureus*, в частности его энтеротоксиновый суперантиген. Почти у 90% больных, страдающих АД, имеется колонизация кожных покровов *S. aureus*, способными обострять или поддерживать кожное воспаление посредством секреции ряда токсинов-суперантигенов, стимулирующих Т-клетки и макрофаги. Эти находки подтверждают возможность того, что локаль-

ная продукция стафилококкового энтеротоксина на поверхности кожи может вызывать IgE-опосредованное высвобождение гистамина из мастоцитов и служить триггером цикла зуд — расчесы, что ведет к обострению клинических проявлений АД.

Последние исследования свидетельствуют о том, что *S. aureus* способен усиливать или поддерживать воспалительный процесс на коже больных АД, являясь продуцентом энтеротоксинов, обладающих свойствами суперантигенов, стимулирующих активацию Т-клеток и макрофагов. Поскольку стафилококковые энтеротоксины по своей природе являются протеинами с молекулярной массой 24–30 кД, было высказано предположение, что они могут выступать в качестве аллергенов. У 57% больных АД выявлены специфические IgE-антитела к этим энтеротоксинам.

Некоторые авторы придерживаются мнения, что назначение системных антибиотиков значительно уменьшает проявления АД, что, вероятно, связано с их подавляющим действием на стафилококк и продукцию суперантигенов. По нашим данным, системная антибактериальная терапия купирует обострение вторичной кожной инфекции, а при бактериальной сенсibilизации (инфекционный тип течения АД) приводит к значительному улучшению течения заболевания. Следует лишь помнить о возможной перекрестной сенсibilизации к антибиотикам при их назначении больным АД с комбинированным типом аллергии, в частности к плесневым грибам.

У 28–35% детей причиной обострения АД является сенсibilизация к плесневым и дрожжевым грибам (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Penicillium*, *Cladosporium*).

Положительные результаты RAST с грибковыми аллергенами у наших больных были примерно одинаковы: IgE-антитела к пенициллам выявлены у 27% больных, альтернании — у 25%, кладоспориуму и аспергиллу, соответственно, — у 24% и грибам кандиды и мукору, соответственно, — у 22% больных.

Обострение заболевания наблюдается у пациентов, живущих в сырых, плохо проветриваемых помещениях, при употреблении пищевых продуктов, в процессе изготовления которых используются грибы. Существует мнение, что у больных, страдающих АД, чаще развивается поверхностная грибковая инфекция, в частности вызываемая *Trichophyton rubrum* и *Malassezia spp.* Полагают, что помимо собственно инфекции *Malassezia furfur* в поддержании воспаления в этих случаях может иметь значение аллергическая реакция немедленного или замедленного типа к компонентам гриба. Косвенным подтверждением значимости грибковой инфекции и аллергии к компонентам грибов при АД является эффект от наружного применения противогрибковых препаратов.

Наиболее частой вирусной инфекцией у детей, страдающих АД, является *Herpes simplex*. Поражение кожи, вызываемое этим вирусом, обычно приобретает у них тяжелое течение, особенно в раннем возрасте. Подчеркивается роль персистирующей вирусной инфекции на тяжелое течение АД.

Вирусные инфекции у больных АД часто имеют распространенный характер и протекают тяжелее, чем у здоровых людей. Нередко процесс заканчивается развитием герпетиформной экземы Капоши.

При обследовании взрослых больных АД с паразитарными аллергенами IgE-антитела к аскариде выявлены у 12,5% больных, к шистосоме — у 9%, к эхинококку они не обнаружены. При копрологическом исследовании яйца глистов не обнаружены. Наличие сенсibilизации к паразитарным аллергенам во многом зависит от возраста, а также климато-географических особенностей местности, в которой проживают пациенты, и их общего санитарно-гигиенического уровня.

У больных АД обострения могут вызывать лекарственные средства. Среди них ведущее место занимают антибиотики,

особенно пенициллинового ряда, макролиды, сульфаниламиды, витамины, аспирин, анальгин и другие препараты.

У некоторых детей проведение вакцинации (особенно АКДС) без учета клинико-иммунологического статуса и соответствующей профилактики может явиться пусковым фактором для манифестации АД.

Контактные аллергены

Ослабление барьерной функции кожи и аллергическая направленность кожных реакций приводят к усилению действия контактных раздражителей и аллергенов, среди которых наиболее часто упоминаются шерсть, детергенты, дезинфектанты, никель, кобальт, ароматизаторы, ланолин, латекс, антибиотики и даже местные кортикостероиды.

Неаллергенные факторы

В патогенезе АД велика роль неспецифической, псевдоаллергической гиперчувствительности. Именно поэтому он обостряется или его обострения усиливаются под влиянием различных провоцирующих неаллергенных воздействий.

Психоэмоциональные нагрузки

К неаллергическим факторам, способным вызвать обострение АД, следует отнести психоэмоциональные нагрузки, страх, перевозбуждение. Наконец, следует отметить и такой фактор риска, как неблагоприятный психологический климат в семье (разобщение, психотравмирующие и конфликтные ситуации), детских дошкольных учреждениях, школе, моральные и/или физические наказания. Подобные психологические и стрессовые воздействия могут приводить к развитию астеноневротических реакций, вегетососудистой дистонии, синдрома гиперреактивности.

Изменения метеоситуации

У больных АД обострения заболевания, как правило, возникают в период сезонных колебаний погоды — ранней весной и поздней осенью. Именно в эти периоды происходят резкие колебания метеоситуации, и страдающие АД это замечают сами. Улучшение кожного процесса, вплоть до полной ремиссии, наступает при изменении климата на устойчивый теплый, особенно при нахождении в Крыму, Средиземноморье и т. д.

Экологическое неблагополучие окружающей среды

Большое значение в развитии АД приобретает в последние годы экологическое неблагополучие окружающей среды. Вредные промышленные выбросы во взаимодействии с ксенобиотиками создают повышенную нагрузку на иммунную систему больного АД и ведут к обострению заболевания.

Нарушения диетического режима

Нарушения диетического режима также являются одними из наиболее распространенных экзогенных факторов риска развития АД. Пища может запускать цепь воспалительных реакций за счет псевдоаллергических механизмов. Особое значение имеет нерациональное вскармливание детей раннего возраста — ранний перевод на искусственное и смешанное вскармливание с преимущественным использованием неадаптированных молочных смесей, раннее введение прикорма, избыток белка и углеводов в пищевом рационе, раннее использование цельного молока, включение в пищевой рацион продуктов, обладающих либераторным действием. Взрослым особое внимание следует обратить на пищевые добавки.

Определенное значение имеют и нарушения характера питания в семье, так называемые диетические семейные тради-

ции, например избыточное употребление глютенсодержащих (макаронные и хлебобулочные изделия, блюда из злаковых круп), консервированных и белковых продуктов, а также постоянное употребление продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом и недостаточное использование в рационе овощей и фруктов.

Нарушения правил режима и ухода за кожей

Нарушение правил режима и ухода за кожей ребенка, использование средств, не предназначенных для детей (особенно в период новорожденности и раннего детства), также могут способствовать развитию и обострению АД. Мыло, шампуни, кремы и лосьоны с высокими значениями рН вызывают чрезмерную сухость кожи, могут закупоривать протоки сальных желез, вызывать аллергические реакции.

Бытовые факторы риска

К бытовым факторам риска следует отнести высокую (выше +23°C) температуру воздуха в квартире; низкую (менее 60%) влажность; нерегулярную и сухую уборку; нерациональное использование синтетических моющих средств, наличие синтетических и ковровых покрытий. Частицы синтетических моющих средств могут попадать в организм через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (мытьё посуды с их применением), кожу (контакт с бельем). Кроме того, к бытовым факторам риска причисляется пассивное курение, при котором реализация АД возрастает в 1,5 раза, так как табачный дым относится к группе поллютантов, способных индуцировать повышенный синтез IgE.

ФОНОВЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОБОСТРЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Метаболические нарушения и дисфункции центральной и вегетативной нервной системы

Метаболические нарушения и дисфункции центральной и вегетативной нервной системы могут усугублять течение АД. Метаболические нарушения тесно связаны с сопутствующей патологией со стороны внутренних органов и систем, нарушениями обмена веществ, в том числе генетически детерминированными, нарушениями гомеостаза различного генеза, включая инфекционный.

Органная патология

Среди факторов, поддерживающих хроническое течение АД, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта (80-97% больных АД), хронические очаги инфекции (50-60%), аллергические заболевания органов дыхания (30-40%), дисметаболические нефропатии (20-30%), эндокринные заболевания и дисфункции.

Психосоматические расстройства

Следует также учитывать важную роль психосоматических расстройств, обусловленных врожденными и приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения выявляются у 80% детей, страдающих АД. В структуре неврологических расстройств на первом месте стоит нестабильность шейного и шейно-грудного отделов позвоночника

(76,7%), далее следуют синдром вертебробазилярной недостаточности (15%), юношеский остеохондроз (10%), астеноневротический синдром (8%), невроз навязчивых действий (6,0%), диэнцефальный синдром (3%).

Таким образом, в сложной цепи причинно-следственных отношений, лежащих в основе АД, как и любого заболевания, каждое ее звено является либо причиной, либо условием развития процесса и должно учитываться в разработке программы лечения и профилактики.

Глава 5

**КЛИНИКА АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА**

Клинические проявления атопического дерматита чрезвычайно многообразны и зависят главным образом от возраста, в котором проявляется заболевание. Начавшись в грудном возрасте, АД, часто с ремиссиями разной продолжительности, может продлиться до полового созревания, а иногда не проходит и до конца жизни. В ряде случаев встречаются abortивные, кратковременные формы. Возраст начала АД не строго приурочен к ранним месяцам жизни ребенка. Симптомы заболевания могут впервые проявиться на 2-3-м году и даже в позднем, зрелом возрасте. Большинство авторов полагают, что активные проявления АД редко встречаются у лиц старше 30-40 лет. Проявления АД наиболее заметны в первой половине жизни, а к 40-50 годам ослабевают или исчезают.

По нашим данным, АД развился в возрасте до 3 лет у 64% больных, от 5 до 21 года — у 17% и от 26 до 63 лет — у 14%.

Продолжительность заболевания у наших больных более 10 лет выявлена в 65% случаев, от 6 до 10 лет — в 8% и от 1 до 5 лет — в 27%.

Частые и длительные обострения АД приурочены, как правило, к определенным *возрастным периодам*. В большинстве случаев грудной и ранний детский возраст являются периодом максимальной выраженности АД. Частые обострения АД отмечаются в возрасте 7-8 лет (в связи с началом школьных занятий), 12-14 лет (пубертат), периоде полового созревания. В 30-летнем возрасте (чаще у женщин) заболевание может после многолетней ремиссии проявиться в виде хронической экземы кистей и стоп. У отдельных больных АД, протекая тяжело, без ремиссий, и распространяясь, иногда дает картину, схожую с эритродермией, и переходит в 4-ю декаду жизни.

Заболевание, приняв хроническое течение, характеризуется сезонными и внесезонными ремиссиями. Отличительной чертой АД, отмеченной почти всеми авторами, изучавшими эволюцию болезни, являются *ремиссии в летние месяцы*. В не-

большом проценте случаев отмечаются обострения АД в весенне-летний период, особенно у больных с сопутствующими поллинозами или респираторной атопией. Внесезонные рецидивы болезни могут быть обусловлены целым рядом факторов, таких, как стрессовые ситуации, погрешности в диете, обострения соматических заболеваний, контакты с раздражающими веществами и прочие.

Характерным признаком АД является зуд, который может сохраняться даже при исчезновении кожных высыпаний. Природа его до настоящего времени не выяснена. Зуд отличается упорством, различной интенсивностью и часто усиливается в вечернее и ночное время. Существовая длительное время, зуд причиняет больным мучительные страдания. Особенно сильно он выражен при лихеноидных пруригоподобных формах АД и часто приобретает характер биопсирующего. Вызывая бессоницу и психоэмоциональный дискомфорт, зуд ухудшает общее состояние, ведет к астенизации больных.

Кроме изменений, связанных с расчесами (эксориации, геморрагические корочки, вторичная лихенификация, дисхромии), АД характеризуется эритемой, везикулами, воспалительными (экзематоидными), фолликулярными, пруригинозными, лихеноидными и полигональными папулами. Наличие очагов лихенификации представляет наиболее яркую диагностическую черту АД. Кроме перечисленных признаков у больных АД обычно выражены сухость и шелушение кожных покровов, связанных нередко с вульгарным ихтиозом, а также *keratosis pilaris*.

Совокупность представленных кожных поражений имеет свои характерные особенности, связанные с возрастом больного, но не с давностью заболевания.

ФАЗЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В течении АД в зависимости от клинических особенностей в разные возрастные периоды условно можно выделить три периода, или фазы, — *младенческую, детскую и взрослую*. Фазы характеризуются своеобразием реакций на раздражитель и отличаются сменой локализаций клинических проявлений и постепенным ослаблением признаков острого воспаления.

Младенческая фаза

Младенческая фаза обычно начинается с 7-8-й недели жизни ребенка, иногда в возрасте 2 месяцев, однако наиболее часто в 3-5 месяцев. Следует отметить, что возраст больного при первичной манифестации АД имеет большое диагностическое значение и должен указываться точно. С учетом иммунной концепции развития АД, рассматривая кожу как орган иммунной системы, данное обстоятельство может объясняться особенностями иммунного ответа организма в различные возрастные периоды. В частности, определенный возраст начала заболевания связывают с тем фактом, что лимфоидная ткань становится зрело функционирующим органом к 2-5 месяцам жизни ребенка.

На протяжении первой фазы АД поражение кожи носит острый экзематозный характер. Поражения кожи представлены эритематозными, мокнущими бляшками, покрытыми корочками. Одновременно с экземоподобными бляшками появляются отечные папулы, папулоуртикарные или папуловезикулезные элементы.

Начальные изменения локализуются главным образом на лице, поражая кожу щек и лба, оставляя свободным носогубный треугольник. Вместе с тем постепенно появляются измене-

ния на разгибательной поверхности голеней, плеч и предплечий. Нередко поражается кожа ягодиц и туловища. Заболевание в младенческой фазе может осложняться пиогенной инфекцией, а также дрожжевыми поражениями, которым нередко сопутствует лимфаденит.

АД имеет хроническое рецидивирующее течение и обостряется при нарушении функции ЖКТ, прорезывании зубов, респираторных инфекциях и воздействии неблагоприятных экологических факторов. В этой фазе заболевание может спонтанно излечиваться к 2-3-летнему возрасту, однако чаще переходит в следующую.

Детская фаза

Детская фаза, или второй возрастной период, характеризуется хроническим воспалительным характером поражений с преобладанием фолликулярных и лихеноидных папул, эритематозных, эритемосквамозных и лихеноидных очагов.

Высыпания локализуются преимущественно в локтевых и подколенных складках, а также на сгибательной поверхности лучезапястных суставов, тыльной поверхности кистей и пальцев. Изменение локализации поражений при АД происходит, как правило, с 1,5-3-летнего возраста. По данным К.Н.Суворовой с соавт. (1989), у 53% обследованных больных происходит эволюция экзематозного синдрома в лихеноидный.

В 41% случаев поражения второго периода (фазы) возникали после значительной ремиссии, в 6% не было четких указаний на предшествовавшие поражения первых двух лет жизни.

Распространенные поражения, имевшиеся в начале детской фазы, в дальнейшем приобретали локализованный характер. На протяжении этой фазы островоспалительные эпизоды встречаются реже. К характерным проявлениям второго периода относятся дисхромии в виде слегка шелушащихся очагов буроватого цвета, а также проявления простого белого лишая.

В отличие от младенческой фазы в этот период заболевание обостряется в ответ на многие провоцирующие воздействия, при этом алиментарная гиперчувствительность уменьшается. В этом возрастном периоде характерна сезонная волнообразность течения.

Взрослая фаза

Взрослая фаза наступает в пубертатном возрасте и по клинической симптоматике приближается к высыпаниям в позднем детстве. Для эффоресценций третьего периода наиболее характерны полигональные лихеноидные папулы, лихенифицированные очаги, эксфолиации. Экзематозный компонент (как правило, везикулы и дисгидротические поражения ладоней на фоне сухости и застойной, синюшного цвета, гиперемии) присоединяется в период острых вспышек. Поражения в складках, наблюдавшиеся в детском возрасте, сменяются диффузными, инфильтрированными высыпаниями на коже лица, шеи, верхней части туловища и верхних конечностей. В процесс вовлекается кожа лица, особенно носогубный треугольник, лоб. У некоторых больных очаги остаются преимущественно на кистях и носят ограниченный характер, протекая по типу хронической экземы.

В течении заболевания в этой фазе менее заметны реакции на аллергические раздражители и менее выражена сезонность обострений.

Выделяя фазы атопического дерматита, необходимо подчеркнуть, что не у всех больных заболевание протекает с закономерным чередованием клинических проявлений, оно может начинаться и со второй или третьей фазы. Но когда бы ни проявлялась болезнь, каждому возрастному периоду свойственны свои морфологические особенности, представленные в виде трех классических фаз.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит отличает истинный полиморфизм высыпаний, что зависит от возраста, гормонального фона, особенностей иммунного реагирования.

Основные дерматологические синдромы АД — лихеноидные, пруригоподобные или экземоподобные — редко встречаются в чистом виде, врач сталкивается с атипичными формами дерматоза, переходящими вплоть до «невидимых» форм.

В зависимости от преобладания отдельных морфологических признаков, эмпирической корреляции дерматологического синдрома и возраста выделяют следующие клинические формы заболевания:

- эритематозно-сквамозная (обычно при легких начальных проявлениях);
- лихеноидная, с резко выраженной лихенификацией и большим количеством лихеноидных папул;
- пруригоподобная, при которой наряду с воспалительным поражением и лихенификацией имеются пруригинозные папулы, геморрагические корочки;
- экзематозная.

Эритематозно-сквамозная форма (с лихенификацией)

Эта форма характеризуется эритематозно-сквамозными очагами остро- или подостровоспалительного характера, наличием мелких плоских и фолликулярных милиарных папул. Кожа сухая, лихенифицирована, покрыта большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек. Сильно зудящие высыпания локализуются на локтевых сгибах, тыльной

поверхности кистей, заднебоковых поверхностях шеи и в подколенных ямках.

В первые 2-3 месяца жизни ребенка, как правило, развивается экссудативная форма с наличием в очагах поражения эритемы, отечности, с возникающими на их фоне микроветкулами, мокнутием и корками.

Лихеноидная форма

Кожа больных эритематозна, отличается сухостью, подчеркнутым рисунком, отеком и инфильтрацией. На фоне эритемы располагаются в небольшом количестве довольно крупные, слегка блестящие папулы, сливающиеся в центре очагов и изолированные по периферии. Папулы покрыты отрубевидными чешуйками. Вследствие мучительного зуда у больных появляются линейные и точечные экскориации, очаги «биопсирующего зуда». На фоне диффузного поражения кожи часто выделяются крупные очаги лихенизации, локализующиеся на коже шеи, верхней трети груди и спины, локтевых и подколенных складок, кистей и стоп. На местах расчесов и в кожных складках возникают ссадины, эрозии и трещины. Течение заболевания резко осложняет присоединение пиогенной инфекции, обуславливающей регионарный лимфаденит. При этой форме АД часто возникает эритродермия, захватывающая лицо и шею. Лихеноидная форма АД встречается только у взрослых. Иногда, при наиболее тяжелом течении атопии, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией может трансформироваться в лихеноидную в юношеском возрасте.

Пруригоподобная форма

Эта форма представлена многочисленными рассеянными экскориациями, экскориированными фолликулярными папу-

лами, иногда крупными, стойкими, плотными, шаровидными фолликулярными и пруригинозными папулами. Такие поражения обычно сочетаются с умеренно выраженной лихенификацией в типичных для возрастных особенностей локализации с более заметным поражением лица и верхней части туловища.

Экзематозная форма

Под экзематозной формой мы понимаем ограниченные очаги поражения кожи, преимущественно в области кистей, с наличием папуло-везикул, нередко «сухих», инфильтраций, корочек, трещинок и шелушений. Наряду с таким положением имеются другие эффоресценции, например очаги лихенификации в области локтевых и подколенных сгибов. Однако нередко экзематозные поражения могут быть единственным проявлением АД на данном этапе эволюции заболевания.

Среди 202 наблюдавшихся нами взрослых больных АД эритематозно-сквамозная (со слабой или умеренной лихенификацией) форма диагностирована у 54%, лихеноидная — у 11%, пруригоподобная — у 11%, экзематозная — у 24%.

Кроме приведенных клинических форм атопического дерматита некоторые авторы выделяют атипичные или малознакомые формы АД, встречающиеся, как правило, в позднем возрасте.

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атипичной формой дерматоза являются его проявления, при которых отдельные очаги принимают выраженный экссудативный характер, хотя при этом лишь изредка можно видеть образование настоящих экзематозных пузырьков. Такие участки поражений чаще встречаются на лице, в области крупных кожных складок, иногда на кистях и стопах.

Атопический дерматит с морфологической картиной экземы кистей характеризуется ограниченными буровато-красными участками инфильтрированной и лихенифицированной кожи с наличием в незначительных количествах папуло-везикул. Кожа кистей обычно сухая, шелушится, выявляются трещинки на ладонных поверхностях пальцев, нередко наблюдаются дистрофические поражения ногтевых пластинок. Подобная клиническая симптоматика может встречаться без вовлечения других характерных для АД областей, а также у пациентов, не имевших ранних фаз заболевания.

Папуло-везикулезные высыпания в виде ограниченных дискоидных бляшек (нуммулярная экзема в молодом возрасте), покрытых корочкой и напоминающих очаги микробной экземы, могут встречаться на сгибательной поверхности нижних конечностей, ягодицах, иногда на наружной поверхности плеч и предплечий.

К стертым формам АД относят и «атопическое себорейное пруриго» с высыпаниями в виде милиарных акне на волосистой части головы. Высыпания определяются наряду с очагами лихенификации кожи лица и туловища, но могут встречаться и изолированно, причем сильный зуд и резистентность к терапии антибиотиками облегчают постановку правильного диагноза.

К атипичным проявлениям АД относятся уртикарная и диссеминированная лихеноидная формы, а также глубокие гиперкератотические трещины на подошвах, встречающиеся зимой, и т. д.

«Невидимый» АД, при котором отмечаются лишь следы расчесов вследствие интенсивного зуда, также относят к этой сложной в диагностическом отношении группе.

Нередко заболевание может протекать с атипичной локализацией (локти, колени, лопатки) в виде ограниченных бляшек, покрытых лихеноидными папулами, — это лихеноидно-бляшечная форма.

Позднее начало развития заболевания с подтвержденной сенсублизацией к atopическим аллергенам, проявляющееся, как правило, экзематозной формой, мы также относим к атипичным проявлениям АД.

КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

На основе анамнеза, особенностей клинического течения и результатов аллергологического обследования выделяют клинико-этиологические варианты АД, связанные с пищевой, клещевой, грибковой, бактериальной и пылевой аллергией. Такое выделение стало возможным на основании изучения клинико-аллергологических взаимосвязей. При изучении взаимосвязей между клиническими характеристиками больных АД и результатами RAST нами впервые выявлена достоверная взаимосвязь между клинической формой АД и аллергенспецифичными IgE-антителами к грибковым аллергенам. Как видно из рисунка 2, грибковые IgE-антитела выявлялись у всех больных (100%) с лихеноидной формой АД и у 57% — с пруригоподобной. У больных с эритематозно-сквамозной формой заболевания грибковая сенсибилизация выявлялась лишь в 25% случаев, а экзематоидная не выявлялась вообще. Определенные особенности отмечены и при других формах сенсибилизации: пылевая аллергия встречалась приблизительно одинаково часто при всех формах АД, тогда как бытовая и эпидермальная — менее часто у больных с пруригоподобной и экзематоидной формами, а пищевая — у пациентов с экзематоидной формой (см. рис. 2).

Достоверная взаимосвязь установлена между распространенностью кожного процесса и RAST с бытовыми аллергенами. У больных с диссеминированными высыпаниями положительные RAST выявлены в 29% случаев, а при локализованных — в 58%. Кроме того, у больных в возрастных группах 13-21 год и 22-51 год процент позитивных RAST оказался, соответственно, 44 и 35, тогда как в группе больных 52-62 года — лишь 11.



Рисунок 2
Аллергенспецифичные IgE-антитела у больных с различными формами АД (%)

С другими клиническими характеристиками взаимосвязей не установлено.

Вид сенсibilизации может оказать влияние на содержание в крови общего IgE. Так, у наших больных при аллергии к грибам и пище уровни IgE оказались значительно выше, чем при аллергии к пыльце растений, пыли и/или эпидермису животных.

Особенности клинического течения АД в зависимости от преобладающей сенсibilизации можно сгруппировать по преобладающему этиологическому типу аллергии.

При *пищевой аллергии* АД характеризуется возникновением кожных симптомов после употребления продуктов, к которым повышена чувствительность (коровье молоко, злаки, яйца, морепродукты, овощи и фрукты яркой красной или оранжевой окраски и т. д.). Положительная клиническая динамика наблюдается, как правило, при назначении элиминационной диеты.

При *клещевой сенсibilизации* АД характеризуется тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, круглогодичными обострениями и усилением зуда кожных покровов в ночное время. Улучшение состояния наблюдается при прекращении контакта с клещами домашней пыли — смене места жительства, госпитализации. Элиминационная диета не дает выраженного эффекта.

При *грибковой сенсibilизации* обострения АД связаны с приемом пищевых продуктов, обсемененных спорами грибов *Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, или продуктов, в процессе изготовления которых используются грибы. Обострению также способствуют сырость, наличие плесени в жилых помещениях, назначение антибиотиков (особенно пенициллинового ряда). Для грибковой сенсibilизации характерно тяжелое течение болезни с возникновением обострений осенью и зимой.

Пыльцевая сенсibilизация связана с обострением АД в разгар цветения деревьев, злаковых или сорных трав. В этом случае обострение заболевания может возникать также в связи с поступлением пищевых аллергенов, имеющих общие антигенные детерминанты с пылью деревьев (орехи, яблоки, баклажаны, абрикосы, персики и другие продукты растительного происхождения). Как правило, сезонные обострения АД сочетаются с классическими проявлениями поллиноза (риноконъюнктивальный синдром, ларинготрахеит, обострения бронхиальной астмы), однако в ряде случаев могут протекать изолированно.

Эпидермальная сенсibilизация обуславливает обострение АД при контакте больного с домашними животными или изделиями из шерсти. При эпидермальной аллергии АД нередко сочетается с аллергическим ринитом.

Бактериальная сенсibilизация при АД характеризуется наличием осложнений в виде рецидивирующей пиодермии, лимфаденопатии, возникновением обострений после перенесенных ОРВИ, переохлаждения, во время или после острых инфекционных заболеваний, при обострении хронических инфекций. При обследовании часто выявляются стафилококковое поражение кишечника, хронический колит и энтероколит, заболевания мочевыводящих путей. При назначении антибактериальной терапии отмечается значительное улучшение кожного процесса.

Следует учитывать, что «чистые» варианты грибковой, клещевой и пыльцевой сенсibilизации встречаются редко. Обычно речь идет о преобладающей роли того или иного вида аллергена.

КОЖНЫЙ СТАТУС БЕССИМПТОМНОГО АТОПИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

В период ремиссии (или дремлющего течения) у больных АД могут иметься такие клинические признаки, которые свидетельствуют об атопической предрасположенности или подразумевают ее наличие. Знание этих малых симптомов кожных проявлений атопической предрасположенности весьма существенно, поскольку позволяет выявлять больных и служит основой для формирования групп повышенного риска.

Кожа больных АД отличается сухостью и ихтиозоформным шелушением. Частота вульгарного ихтиоза при АД варьирует от 1,6 до 6%, соответственно различным фазам заболевания. Гиперлинеарность ладоней (складчатые ладони) наблюдается в сочетании с вульгарным ихтиозом.

Кожа туловища и сгибательной поверхности конечностей покрыта блестящими, телесного цвета фолликулярными папулами. На боковых поверхностях плеч, в локтях, иногда в области плечевых суставов определяются роговые папулы, обычно расцениваемые как *keratosis pillaris*. В старшем возрасте кожа отличается дисхромической пестротой с наличием пигментации и вторичной лейкодермы. Нередко у больных в области щек определяются белесоватые пятна и *Pitiriasis alba*, а также складчатость передней поверхности кожи шеи, сетчатая пигментация — симптом «грязной шеи».

В период ремиссии минимальными проявлениями могут быть едва шелушащиеся, слабо инфильтрированные пятна или даже трещины в области нижнего края прикрепления мочки ушной раковины. Кроме того, таковыми признаками могут быть хейлит, рецидивирующее заеды, срединная трещина нижней губы, а также эритемо-сквамозное поражение верхних век и продольная складка нижнего века (линия Денье—Моргана). Периорбитальное затемнение, бледность кожи лица с землистым оттенком могут быть важными индикаторами атопической личности.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Аллергические заболевания

Другие проявления атопии, например такие, как респираторная аллергия, выявляются у большинства больных атопическим дерматитом. Случаи сочетания респираторной аллергии с атопическим дерматитом выделяются как кожно-респираторный синдром, атопическая триада (см. рис. 3), большой атопический синдром и т.д.

Респираторные проявления аллергии обычно начинаются позже кожных, могут сопутствовать атопическому дерматиту, а также чередоваться.

По нашим данным, сопутствующие аллергические заболевания у больных АД выявлялись в 67,8% случаев. Чаще наблюдалось сочетание АД с аллергическим ринитом или конъюнктивитом или с тем и другим одновременно — в 37% случаев; аллергической бронхиальной астмой или астмоидным

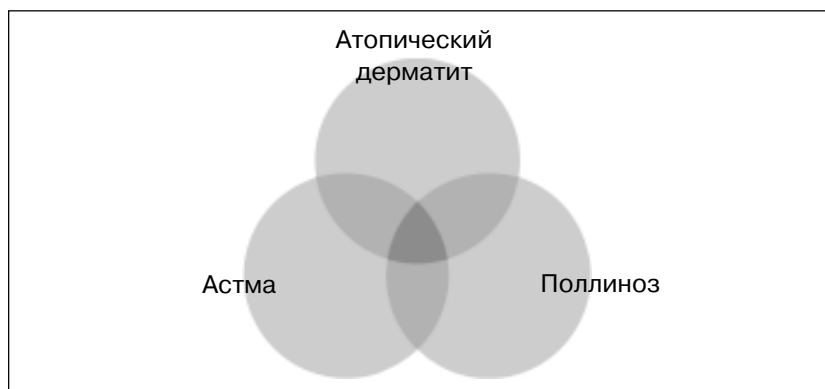


Рисунок 3
Атопическая триада

бронхитом — в 4,9%, сочетание астмы и ринита — в 8,9%. То есть респираторные проявления атопических заболеваний выявлены у 44,5% больных, а крапивница, пищевая и медикаментозная аллергия — у 23,3%. При этом наиболее часто аллергические заболевания в анамнезе отмечались у больных пруригоподобной и экзематозной формами, а сопутствующие респираторные и аллергические заболевания — у больных пруригоподобной формой.

Заболевания неаллергической природы

Среди клинических симптомов иммунной недостаточности наиболее часто указываются инфекции различного рода, гематологические, желудочно-кишечные, аутоиммунные, опухолевые, аллергические заболевания и врожденные аномалии. При изучении данных диспансерного осмотра у 202 больных атопическим дерматитом заболевания неаллергической природы выявлены у 64,6%. Инфекционных заболеваний различной локализации, кроме кожи, было диагностировано 11%, в том числе отит, ринофарингит, синусит, хронический тонзиллит, частые ОРВИ, пиелонефрит, хронический бронхит и другие.

Инфекционные заболевания кожи выявлены у 45,7% больных. Стафилококковые поражения (фурункулез, фолликулиты, импетиго и т. д.) идентифицированы у 12,6% больных, вирусные — у 38,7%, в том числе вирусные бородавки — у 16,6%, простой или рецидивирующий герпес — у 8%, контагиозный моллюск и опоясывающий лишай — у 0,5%. Грибковые поражения кожи диагностированы у 6,9%, в том числе обусловленные *Trichophyton rubrum* — у 5,2% и *Pytirosporium orbiculare* — 1,7%.

Наиболее часто инфекционные заболевания кожи (осложнения) выявлялись у больных пруригоподобной (70,5%) или

лихеноидной (56%) формами АД, тогда как при эритематозно-сквамозной и экзематозной — лишь в 39% и 48%, соответственно. У больных эритематозно-сквамозной формой чаще выявлялись вирусные бородавки, лихеноидной — пиодермия. При этом у больных лихеноидной формой дерматомикозы не зарегистрированы. Для пруригоподобной формы наиболее типичны были вирусные бородавки. При экзематозной форме АД герпетическая инфекция встречалась вдвое реже других инфекций кожи.

Нами изучены данные диспансерного осмотра больных АД, находящихся под наблюдением на протяжении более 15 лет. Все пациенты проходили тщательное клинико-лабораторное обследование по специальной программе первичной и повторной диспансеризации¹. Программа включала обследования специалистами, в том числе аллергологом. Всем больным проведены рентгенография органов грудной клетки, ЭГДС. Сделана ЭКГ, исследованы ФВД, острота зрения. Проведены тонометрия глаз, исследование глазного дна и т. д. Были сделаны общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, кала на скрытую кровь и на яйца глистов. По данной программе обследовался весь контингент поликлиники, что послужило основанием для дальнейшей объективной сравнительной оценки полученных данных о заболеваемости популяции городского населения и больных АД. При необходимости проводились углубленные клинико-инструментальные и лабораторные исследования, включающие прежде всего анализ кала на дисбактериоз, исследование гормонального профиля, определялась чувствительность выделенной микрофлоры из очагов поражения к антибиотикам.

¹ Инструктивно-методические указания по организации и проведению диспансерных обследований взрослого контингента, активного наблюдения за больными и лицами с факторами повышенного риска (Москва, 1988, 2000).

Патология желудочно-кишечного тракта выявлена у 23% больных, в том числе различные гастроэнтеропатии (хронический гастродуоденит, дуоденит, эзофагит, хронический колит, хронический холецистит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, дисбактериоз).

Различные аутоиммунные процессы — аутоиммунный тиреоидит, эутиреоидное увеличение щитовидной железы с аутоиммунным процессом, диффузное увеличение щитовидной железы с аутоиммунным компонентом, хронический гепатит выявлены у 2,3% больных.

Врожденные пороки развития выявлены у 4% больных, в том числе врожденный порок сердца с недостаточностью аортального клапана, киста левой почки, поясничная дистопия почек, акромегалия, киста щитовидной железы, хондроматоз, киста правой верхней челюсти.

Гематологические заболевания не выявлены, также не выявлены опухолевые заболевания.

Среди других сопутствующих заболеваний у больных АД отмечены болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (15,2% случаев, в том числе болезни щитовидной железы — в 11,4%, неврологические расстройства, психопатии — в 10,8%, вегетососудистая дистония — в 23,5%, болезни глаз — в 38,2%, в том числе миопия различной степени выраженности — в 26,7%, гиперметропия — в 3,8%, пресбиопия — в 4,6%). Ишемическая болезнь сердца, стенокардия, пролапс митрального клапана выявлены у 5,2% больных, варикозное расширение вен, геморрой — у 4,6%. У 7% больных помимо аллергических и инфекционных заболеваний дыхательных путей, названных выше, выявлены гипертрофия миндалин, аденоидные разрастания, полипы полости носа и т. д. Болезни мочеполовых органов (эрозия шейки матки, миома, хронический простатит) обнаружены у 3,8% больных, различные виды дорсопатий — у 5,7%, плоскостопие — у 8,2%.

Выявленные сопутствующие заболевания сгруппированы в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-X). Обобщая полученные данные, необходимо отметить, что в структуре сопутствующих заболеваний преобладают инфекционные болезни кожи (46%), болезни органов дыхания, преимущественно астма и поллиноз (44,5%), и глаз (38,2%). За ними следуют болезни органов пищеварения (23%), эндокринной системы (15,2%) и другие.

Сравнительная заболеваемость у больных атопическим дерматитом

Нами впервые изучена в сравнительном аспекте частота аллергических и других соматических заболеваний у больных АД и контрольной группы лиц, прошедших диспансеризацию по аналогичной программе (более 25 тыс. человек). При изучении заболеваемости контингента использована информация банка данных на пациента вычислительного центра МЦ УД Президента РФ. Заболеваемость вычислена на 1000 населения.

Результаты исследования представлены на рисунке 4, из которого следует, что у больных АД аллергическая бронхиальная астма встречается чаще в 23 раза, аллергические риниты (в том числе поллиноз) — в 8 раз, пиодермия — в 9,7 раза, а психопатии — в 8 раз. В то же время болезни органов пищеварения встречаются реже в 3 раза, болезни глаз — в 2,5 раза, эндокринные заболевания — в 1,6 раза. Частота заболеваемости дерматомикозами и опоясывающим герпесом была приблизительно одинаковой.

Таким образом, анализ нозологической структуры сопутствующей патологии выявил у больных АД преобладание аллергических заболеваний респираторного тракта и инфекционных осложнений кожи, то есть тех заболеваний, которые

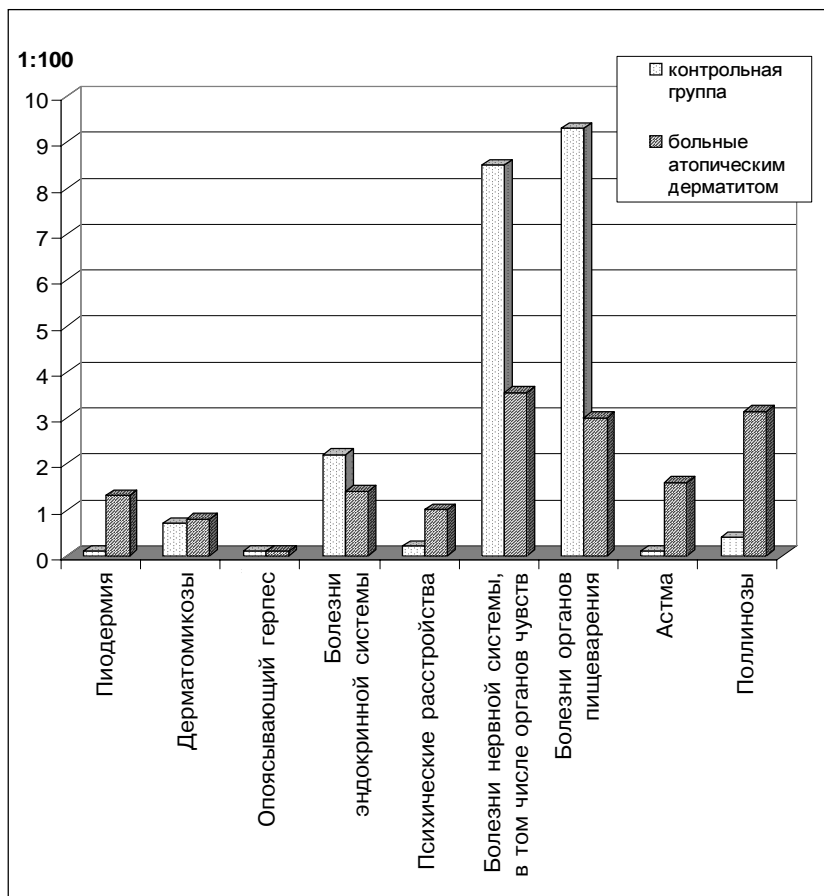


Рисунок 4
Сравнительная заболеваемость (на 1000) больных АД и контрольной группы лиц

наиболее часто указываются как клинические маркеры иммунной недостаточности. Различного рода гематологические, желудочно-кишечные, аутоиммунные, опухоли и врожденные аномалии не выявлены или встречались относительно редко. В частности, желудочно-кишечные заболевания, в отличие от существующего мнения, встречались значительно реже, чем в общей популяции, хотя выявлены у 23% больных АД.

Результаты исследования представляют несомненную ценность для разработки диагностических программ и активного наблюдения за больными, а также открывают возможности выявления среди населения групп повышенного риска к некоторым заболеваниям.

Осложнения атопического дерматита

Больные АД подвержены инфекционным заболеваниям пиодермии, вирусной и грибковой инфекциям. Эта особенность отражает иммунодефицитное состояние, свойственное больным АД.

Стафилококковые поражения

С клинической точки зрения наиболее значима пиодермия. Более 90% больных АД имеют обсемененность кожи золотистым стафилококком, причем его плотность наиболее выражена в местах локализации поражений. Пиодермия обычно представлена пустулами, локализующимися в области конечностей и туловища, фурункулы, глубокие тканевые инфильтраты являются нехарактерными и в большей степени указывают на гипер-IgE-синдром. В детском возрасте пиококковая инфекция может проявляться в виде отитов и синуситов.

Вирусные поражения

Больные АД, независимо от остроты процесса, склонны к поражению вирусной инфекцией, чаще вирусом простого герпеса и простыми бородавками. В редких случаях развивается генерализованная «герпетиформная экзема» (Капоши вариолиформные высыпания), отражающая недостаточность клеточного иммунитета. Это наиболее грозное инфекционное осложнение при АД, особенно в детском возрасте. При углубленном обследовании больных АД выявляется инфицированность цитомегаловирусной инфекцией. По нашим данным, в зрелом возрасте нередко случаи осложнения течения АД краснухой.

Грибковая инфекция

Грибковая инфекция не столь частое осложнение АД, как пиодермия и вирусные заболевания. Дерматофитозы встречаются не более чем в 5% случаев, питириспориальная не более чем в 2%. В детском возрасте чаще присутствует кандидоз. Наличие грибковой инфекции может вести к дополнительной сенсибилизации и поддерживать воспалительные процессы.

Дерматопатический лимфаденит

При диффузном поражении кожных покровов при АД наблюдается множественное увеличение лимфатических узлов в виде пакетов в шейной, подмышечной, паховой и бедренной областях. Величина узлов может варьировать, они подвижны, эластической консистенции, часто безболезненны. Наиболее часто лимфаденопатия отмечается у детей и при осложнении АД вторичной инфекцией.

Глазные осложнения

Конъюнктивиты, сопровождающиеся зудом, могут сочетаться с сезонным ринитом, но чаще существуют круглогодично. В тяжелых случаях хронический конъюнктивит может прогрессировать в эктропион и вызывать постоянное слезотечение. Катаракты поражают больных преимущественно с тяжелыми проявлениями АД. Очень характерны двусторонние, спонтанно появляющиеся, передние субкапсулярные катаракты. Иногда встречаются и задние катаракты, как осложнения АД вследствие длительного, но неправильного системного лечения кортикостероидами. Потенциально серьезным осложнением являются герпетические эрозии роговицы.