Атопический дерматит у детей: клинико–патогенетические варианты и современные возможности топической иммуномодулирующей терапии

Атопический дерматит – одна из наиболее частых и тяжелых форм аллергического поражения кожи. В основе атопического дерматита лежит особенность дифференцировки Т–лимфоцитов–хелперов (Тх) с изменением цитокинового профиля и развитием хронического IgE–зависимого воспаления кожи. Поступление в организм ребенка с наследственной предрасположенностью к атопии причинно–значимых антигенов (аллергенов) сопровождается преимущественным созреванием субпопуляции Т–лимфоцитов–хелперов 2 типа (Тх2) и изменением нормальных соотношений Тх1/Тх2 [15]. В результате этого увеличивается концентрация цитокинов, продуцируемых Тх2. Установлено, что Тх2 синтезируют и выделяют интерлейкин–4 (ИЛ–4), интерлейкин–5 (ИЛ–5), интерлейкин–6 (ИЛ–6), интерлейкин–9 (ИЛ–9), интерлейкин–10 (ИЛ–10), интерлейкин–13 (ИЛ–13), фактор некроза опухоли альфа (ФНО–?) и др. При этом повышение ИЛ–4 стимулирует продукцию антител, особенно IgE, активирует тучные клетки, а также способствует усилению дифференцировки Тх0 в Тх2 (рис. 1). Одновременно активируются эозинофилы (за счет ИЛ–5) и стимулируется дифференцировка и созревание В–лимфоцитов (за счет ИЛ–6). Кроме этого, ИЛ–6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления. Повышение ИЛ–10 приводит к угнетению продукции интерферона–гамма (ИНФ–?), что, в свою очередь, снимает сдерживание пролиферации Тх2 (рис. 1). Таким образом, «смещение» дифференцировки Тх0 в сторону Тх2 приводит к повышенному антителообразованию (особенно IgE) и активации тучных клеток и эозинофилов. Взаимодействие аллергена со специфическими IgE, фиксированными на мастоцитах, приводит к усиленной продукции таких биологически активных веществ, как гистамин, брадикинин, серотонин и др. Перечисленные медиаторы воспаления стимулируют инфильтрацию кожи лимфоцитами, а основной и катионный белки, продуцируемые эозинофилами, поддерживают развившееся воспаление. В дальнейшем отмечено повышение активности Тх1 и продукции ИНФ–?, что связывают с влиянием ИЛ–12 на направление процессов дифференцировки Тх0. ИНФ–? активирует макрофаги, гранулоциты, цитотоксические и эндотелиальные клетки, индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (ГКГС–II), а также действует синергично с ФНО–? и ФНО–?. При этом формируются процессы хронического аллергического воспаления кожи. Таким образом, иммунные изменения при атопическом дерматите имеют определенную этапность и являются основой клинической манифестации заболевания. Для типичного атопического дерматита характерны: возрастная стадийность воспаления, повышенная чувствительность к ограниченному количеству аллергенов (возможна моноаллергия), длительное рецидивирующее течение, развитие и усиление с возрастом симптоматики сопутствующих заболеваний. Особенности воспаления (стадии и формы дерматита) зависят от возрастных характеристик кожи ребенка, свойств релевантного аллергена, сопутствующей инфекции, а также от воздействия внешнесредовых факторов. Характерно нарастание или появление первых симптомов дерматита в возрасте 3–4 месяцев. Возникают гиперемия, везикулы, мокнутия на щеках (носогубный треугольник свободен), гиперемия кожи в локтевых, подколенных ямках, местами – на туловище; может быть очень сильный зуд. Ребенок беспокоен, капризен, плохо спит. На местах вскрывшихся везикул, мокнутия появляются эрозии, корочки, под которыми размножается микробная флора, в основном стафилококковая [3]. Следует также отметить, что в ряде случаев атопический дерматит манифестирует у детей с различными фоновыми состояниями, что определяет особенности дебюта и дальнейшего течения заболевания (табл. 1). Так, ранняя манифестация дерматита (с первых недель жизни) в виде небольшой гиперемии (щеки, естественные складки кожи), легкого экссудативного компонента, но без выраженного зуда и беспокойства, у ребенка может быть обусловлена материнскими IgG4. Последние, в отличие от IgE, транспортируются к плоду через плаценту. IgG4 фиксируются рецепторами тучных клеток новорожденного, что приводит к последующей их дегрануляции и развитию клинических проявлений дерматита. В дальнейшем присоединяется IgE–опосредованное (атопическое) воспаление кожи. Пролонгированная и нарастающая симптоматика дерматита может быть обусловлена не только атопическими механизмами, но и сочетанием их с либераторными (неатопическими) – за счет возрастной нестабильности клеточных мембран и повышенной реактивности биохимических систем тучных и других клеток. Экссудативная стадия атопического дерматита(младенческая форма) у детей старше 2–3 лет сменяется стадией инфильтративно–эритематозного воспаления. Кожа при этом местами сухая, с папулезными элементами, начинающимися процессами лихенифицирования. На коже сгибательных поверхностей конечностей (чаще в локтевых сгибах, подколенных ямках), в области шеи, туловища отмечаются эрозии, экскориации, корочки. Далее выделены подростковая стадия (форма), для которой характерны лихенизация, снижение эластичности и тургора, бледность, атрофия и мелкопластинчатое шелушение кожи. Как правило, отмечается сильный кожный зуд в местах поражения, следы расчесов, нередко с геморрагическим компонентом. В связи с косметическими изменениями на лице (вокруг глаз, рта), трудно поддающимися терапии, у подростков могут развиться невротические реакции, депрессия. Стадийность морфологической картины при типичном клинико–патогенетическом варианте атопическогодерматита отмечается не всегда. Так, отсутствие экссудативного компонента, формирование сухих, фестончатых и округлых папул (бляшечная форма), как сказано выше, могут быть обусловлены особенностями структуры кожи (возрастными, индивидуальными), а также ее сопутствующими заболеваниями, в частности – себорейным дерматитом. Если повышение уровня IgE связано с иммунодефицитом, в частности, с дефектом Т–супрессоров, то инфекционный компонент дерматита более выражен. Признаки микробной экземы, гнойничковые элементы, инфильтративно–папулезное воспаление кожи нередко ассоциированы с гнойным коньюнктивитом, отитом, частыми ОРВИ. Стафилококковое воспаление кожи может вызвать резкое обострение атопического дерматита за счет поликлональной активации аллерген–специфических Т–лимфоцитов стафилококковым токсином–1 (суперантигеном), что приводит к повышенному синтезу IgE. Усилению патогенности стафилококка и массивной токсинемии может способствовать наслоение вирусной инфекции. В результате сочетанного инфекционного и аллергического процесса ухудшается состояние ребенка, нарастает экссудативный компонент воспаления, увеличивается количество гнойных элементов – везикуло–пустул, нарастают зуд и беспокойство. Атопический дерматит на фоне недостаточности иммунитета может осложниться также грибковой инфекцией, которая, в свою очередь, у детей с дисфункцией сальных желез способствует развитию себорейного поражения кожи. В результате суммарного эффекта патогенов в таких случаях могут сформироваться так называемый пеленочный дерматит, псориазоподобные инфильтраты, а также картина, ранее обозначаемая эритродермией Лейнера (при одновременном дефекте С5 фракции комплемента). Кишечную дисфункцию нельзя считать облигатным патогенетическим фактором атопического дерматита. При этом значение дисбактериоза в генезе атопических заболеваний неоправданно преувеличено. В то же время следует учитывать возможность формирования гуморального ответа на антигены кишечных бактерий с высоким уровнем специфических IgE при дефектах продукции sIgA, снижении уровняестественных киллерных клеток [5]. Патогенетический вариант дерматита при кишечной дисфункции (у детей с атопическим диатезом) имеет характерные клинические признаки (табл. 1). У детей раннего возраста развитие дерматита может совпадать с симптомами кишечной дисфункции (неустойчивый стул, обострение энтероколита). Нередко констатируют лактазную недостаточность, дисфункцию панкреаз, снижение аппетита, нарастающую гипотрофию, анемизацию. У детей старшего возраста выявляют симптомы гастродуоденита, колита, холецистита, панкреатита. Степень тяжести кожных изменений – экссудативных, инфильтративных, зуда, гиперемии – нарастает в периоды обострения заболеваний желудочно–кишечного тракта. Дерматит нередко принимает затяжной, рецидивирующий характер. Полиорганная патология, выявляемая при интестинальном варианте атопического дерматита, в ряде случаев может быть вторичным проявлением атопического процесса, т.е. быть опосредована эффектами специфических IgE. Доминирующий нейрогенный компонент патогенеза атопического дерматита свойственен детям старшего возраста с вегетодистонией, увеличением холинергической и альфа–адренореактивности. Воспаление при этом реализуют также нейропептидные медиаторы (нейропептид P). Характерной клинической особенностью указанного варианта дерматита является нередкое сочетание с бронхообструктивным синдромом, симметричное расположение элементов воспаления кожи (нейродермита), бледность кожных покровов, особенности дермографизма. Сложный механизм развития атопического дерматита, большое количество клинико–патогенетических вариантов заболевания, а также его сочетание с различными фоновыми состояниями детей обуславливают необходимость индивидуального, дифференцированного подбора терапии (табл. 1). При этом ключевыми звеньями комплексного лечения детей с атопическим дерматитом являются – элиминация причинно–значимого аллергена, снижение (исключение) влияния на ребенка неаллергенных факторов, усиливающих реактивность кожи, специфическая иммунотерапия, блокада Н 1 –гистаминорецепторов и стабилизация клеточных мембран, а также противовоспалительная терапия (в подавляющем большинстве – местная). При этом выбор конкретных лекарственных средств, режима их дозирования и продолжительность терапии определяются возрастом ребенка, тяжестью и периодом заболевания. Следует отметить, что вопросы рационального лечения атопического дерматита у детей детально представлены в соответствующих научно–практических программах, разработанных в последние годы Союзом педиатров России. При этом одним из наиболее перспективных направлений в лечении считают усовершенствование топической противовоспалительной терапии. Длительное время выбор средств местной противовоспалительной терапии ограничивался производными дегтя и топическими глюкортикостероидами. При этом наиболее выраженным терапевтическим действием обладают местные глюкортикостероиды, однако накопленный клинический опыт показал не только позитивные, но и негативные эффекты их применения. Среди них – атрофия кожи и риск развития системных эффектов при длительной терапии. Уточнение роли цитокинов в патогенезе атопических заболеваний и расшифровка процессов внутриклеточного метаболизма в Т–лимфоцитах позволили создать эффективные нестероидные противовоспалительные средства с высоким профилем безопасности. К последним относят топические иммуномодуляторы, механизм действия которых основан на ингибиции кальциневрина (пимекролимус и др.). Пимекролимус (Элидел), угнетая кальциневрин, предотвращает его взаимодействие с Са 2+ и кальмодулином и, тем самым, ингибирует активацию нуклеарных факторов транскрипции. При этом тормозится Тх клеточная активация, снижается синтез и продукция ИЛ–2, ИЛ–4, ИЛ–10, ИФН–?, в результате чего уменьшается выраженность пролиферации Т–Л, содержащихся в дермальном инфильтрате. Одновременно значительно снижается выделение из мастоцитов гистамина и др. медиаторов воспаления. Таким образом, фармакодинамика препарата характеризуется иммуномодулирующим эффектом, приводящим к снижению активности воспалительных процессов. При этом установлено, что, благодаря выраженной липофильности, пимекролимус имеет высокое сродство к коже и обладает выраженной селективностью действия. Местное использование препарата не сопровождается развитием системных эффектов. Установлено, что пимекролимус обладает высокой противовоспалительной активностью при лечении атопического дерматита у детей. При этом результаты исследований Abeck D. (2000), Kapp A. (2003) и др. свидетельствуют о том, что 1% крем пимекролимуса является высокоэффективным и безопасным препаратом и может с успехом применяться в детской практике, начиная с младенческого возраста. Авторы особо подчеркивают возможность использования препарата на любых, в том числе и высокочувствительных, участках кожи. При этом отмечено, что наибольший эффект терапии достигается, если лечение препаратом начинают на ранних этапах заболевания, а также при легких и среднетяжелых вариантах патологии. Отдельного обсуждения заслуживает рассмотрение вопроса о продолжительности терапии и возможности использования пимекролимуса для профилактики рецидивов заболевания. Установлено, что благодаря выраженным стероид–сберегающим эффектам, препарат позволяет значительно снизить частоту использования местных гормональных препаратов. Так включение пимекролимуса в терапию детей с атопическим дерматитом приводило к существенному (в 1,8 раз) предотвращению развития обострений и применению топических глюкокортикостероидов. При этом было также отмечено, что длительное применение пимекролимуса не только сопровождалось улучшением состояния детей, но и с течением времени позволяло снизить потребность в самом препарате. Режим дозирования и способ применения. Терапию пимекролимусом (1% крем Элидел) рекомендуется начинать при первых симптомах аллергического воспаления кожи, т.к. установлено, что это позволяет предотвратить развитие тяжелых форм заболевания. Препарат применяют 2 раза в день – до полного исчезновения клинических проявлений.