

## Значение отдельных факторов, влияющих на развитие атопического дерматита у детей

О.Н. Мацук

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

## Significance of the separate factors influencing development atopic dermatitis at children

O.N. Matsuk

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

### Аннотация

Проведено клиническое, эндоскопическое и аллергологическое обследование 114 детей в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, страдающих атопическим дерматитом (АД). Анкетирование родителей показало, что в семейном анамнезе 61% детей имеют атопические заболевания. В работе подчеркнута роль грудного вскармливания. Проанализировано значение пищевой аллергии у детей. Исследован уровень сывороточных иммуноглобулинов (А,М,С) у детей раннего возраста. Выявлена высокая (85%) частота поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

### Ключевые слова

Атопический дерматит, дети, наследственность, пищевая аллергия, желудочно-кишечный тракт, иммуноглобулины А, М, С.

Атопический дерматит (АД) - актуальная проблема педиатрии, поскольку манифестирует в раннем детском возрасте, имеет хроническое течение с частыми обострениями, осложняется вторичной пиогенной инфекцией, поражает другие органы и системы, что приводит к формированию психосоматических нарушений, ухудшению качества жизни и инвалидизации детей [1,2].

АД - одно из самых ранних и частых клинических проявлений атопии у детей, представляет собой хроническое генетически обусловленное аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, повреждающие все слои эпидермиса и характеризующееся известной возрастной морфологией высыпаний, локализацией, стадийностью и склонностью к рецидивирующему течению [3].

### Summary

This paper reports the results of clinical, allergic and endoscopy examination of 114 children aged 9 month till 14 years with atopic dermatitis (AD). Special questioning showed that about 61% children had positive family history of atopy. In this work emphasized the role breast feed. The meaning of food allergy was analyzed. In addition, the level immunoglobulins (A, M, G) were determined in their sera small children. Comparison of clinical, endoscopic and allergic findings suggests high frequency of gastro-intestinal tract (GIT) in children with AD (85%).

### Key words

Atopic dermatitis, children, heredity, food allergy, gastro-intestinal tract, immunoglobulins A, M, G.

Частота АД среди детского населения экономически развитых стран варьирует от 3% до 28%, в России и странах СНГ - от 5,2% до 15,5% [2,4].

По данным исследований, атопический дерматит стоит на восьмом месте по частоте из всех дерматозов у лиц моложе 25 лет [5].

В типичных случаях АД начинается в детстве: у 60% больных - на первом году жизни, в большинстве случаев уже в младенческом возрасте, причем часто между 2 и 3-м месяцем жизни [5,6]; у 30% - между первым и пятым годами жизни [7].

Целью настоящего исследования было изучение влияния антенатальных факторов, роли наследственности, а также значения вскармливания и роли патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на индукцию, и течение атопического дерматита у детей.

## Материалы и методы исследования

На базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы было обследовано 114 детей (63 девочки и 51 мальчик) с атопическим дерматитом в возрасте от 9 месяцев до 14 лет. Из всей обследуемой группы детей в зависимости от возраста было сформировано 3 подгруппы детей. В первую вошли дети в возрасте от 9 мес. до 3-х лет (16 девочек, 14 мальчиков), вторая группа детей в возрасте от 3-х до 8-ми лет (17 девочек и 14 мальчиков), третья группа - это дети в возрасте от 8-ми лет до 14 (30 девочек, 23 мальчика).

Во всех группах обследуемых детей преобладали пациенты со средней степенью тяжести АД.

Характеристика детей по периодам заболевания представлена в таблице 1.

Изучен генеалогический анамнез, данные о течении беременности и родов, характер вскармливания ребенка с первых дней жизни, сроки введения прикорма, анализ клинических симптомов, аллергологическое обследование: кожно-скарификационные пробы с пищевыми, бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами, тест Шелли.

В реакции преципитации по Манчини определяли концентрацию иммуноглобулинов (А,М,С).

Состояние ЖКТ оценивали клинически и с помощью фиброгастроуденоскопии.

Диагноз «АД» выставляли в соответствии с критериями, предложенными J. M. Hanafin и Rajka [1]. Степень тяжести заболевания оценивали по системе SCOARD [1], с учетом длительности и количества обострений в течение последнего года.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами. Использовали пакет прикладных программ «StatView SE и Excel 97».

## Результаты и обсуждение

Клинические проявления АД были многообразны и во многом зависели от возраста ребенка. Для детей раннего возраста были более характерны эритематозные с везикулами и папулами, мокнущие элементы на волосистой части

головы, лице, особенно на щеках, лбу и пероральной области, на шее и запястьях, ягодицах и разгибательной поверхности конечностей. У детей средней и старшей подгруппы течение заболевания характеризовалось хроническим воспалительным поражением кожи с развитием лихенификации, вторичной дисхромии, преобладало поражение кожи на сгибательных поверхностях конечностей, в подколенных ямках и локтевых сгибах.

В гемограмме 80 обследованных детей не было выявлено отклонений от нормы. Гипохромная анемия I степени (гемоглобин в пределах 102-110 г/л, цветовой показатель – 0,6-0,8 ед.) была выявлена у 2-х детей младшей группы. Лейкоцитоз отмечался у 9-ти обследованных детей, эозинофилия более 5% - у 28(35%) детей, моноцитоз – у 2-х обследованных детей, СОЭ увеличенное более 15 единиц было отмечено у троих детей.

Анализ показателей биохимического анализа крови был в пределах возрастных норм у 109(96%) детей. У 5-ти детей отмечалось повышение б-амилазы, повышение ферментов печени отмечалось у двоих детей.

Посев кала на яйца гельминтов выявил у 2-х (1,1%) детей аскариды, у 3-х (2%) обследованных детей острицы, у 2-х (1,1%) детей были обнаружены цисты лямблий.

Течение АД у 22 (19%) детей сопровождалось угнетением экзокринной функции поджелудочной железы и слюнных желез, косвенным подтверждение, которого является значительное количество нерасщепленного крахмала и растительной клетчатки в кале, обнаруживаемое при копрологическом анализе.

Атопический дерматит в 34% (39 детей) сочетался с другими заболеваниями:

- бронхиальной астмой 14%(16)
- анемией 1,8%(2)
- рецидивирующим бронхитом 4,4%(5)
- лекарственной аллергией 8,8%(10)
- эндемическим зобом 0,9%(1)
- микробной экземой 3,5%(4)
- строфулюсом 0,9%(1)

Таблица 1

Характеристика периода заболевания обследованных детей

Период заболевания	Младшая группа (9 мес. – 3 года)	Средняя группа (3 года – 8 лет)	Старшая группа (8 лет – 14 лет)
Обострение	15 (50%)	9 (29%)	20 (36%)
Неполная ремиссия	6 (20%)	16 (52%)	20 (36%)
Ремиссия	9 (30%)	6 (19%)	15 (28%)

- ихтиозом 1,7%(3)
- вазомоторным ринитом 0,9%(1)
- синуситом 0,9%(1)
- ожирением 0,9%(1)
- аллергическим ринитом 1,8%(2)
- рецидивирующим герпесом 0,9%(1).

К факторам риска при формировании алергопатологии относят, прежде всего, наследственное предрасположение к атопическим заболеваниям.

### 1. Наследственность

Известно, что наблюдения за близнецами четко подтверждают наследуемость АД. У монозиготных близнецов конкордантность составляет 86%; у гетерозиготных близнецов она не отличается от общей популяции [8].

По данным наших наблюдений наследственная отягощенность со стороны матери или отца (бронхиальная астма, крапивница, контактный дерматит, атопический дерматит, лекарственная аллергия, пищевая аллергия) в группе обследуемых детей была выявлена в 61% случаев.

Структура аллергических заболеваний родственников:

- Атопический дерматит – 27%
- Лекарственная аллергия – 16%
- Экзема – 16%
- Контактный дерматит – 21%
- Крапивница – 10%
- Пищевая аллергия – 5%
- Бронхиальная астма – 5%

### 2. Роль антенатальных факторов

Существенно увеличивают риск формирования аллергического заболевания высокие антигенные нагрузки (токсикозы беременных, массивная медикаментозная терапия беременной, воздействие на нее профессиональных аллергенов, однообразное углеводистое питание, злоупотребление облигатными пищевыми аллергенами и др.) [9].

Имеются достаточно веские основания относить к факторам риска возникновения аллергических заболеваний у детей антенатальную гипоксию плода; обусловленную поздним токсикозом беременности, и связанную с ним возможную передачу вирусной инфекции [2].

У 44% матерей из 114 обследуемых нами детей были осложнения течения беременности и родов (токсикозы, гестозы беременности, угрозы прерывания, хронические заболевания мамы, преждевременные роды, операция кесарево сечение). 28% матерей имели пристрастие в течение беременности к экстрактивным веществам и преимущественно углеводному питанию.

Значительный удельный вес патологии беременности еще раз подтверждает, что нарушение нормальных отношений в системе мать-плод, является ведущим звеном патологии матери и плода и в значительной степени определяет течение перинатального и последующих периодов детского возраста.

### 3. Значение грудного вскармливания для детей

Известно что, грудное вскармливание предупреждает формирование сенсibilизации у детей благодаря ряду факторов:

1. Иммуноглобулины А, содержащиеся в материнском молоке, фиксируясь на слизистой оболочке кишечника, препятствуют проникновению в организм ребенка аллергенов;

2. Лимфоидные клетки материнского молока способствуют синтезу собственных иммуноглобулинов А, а также формированию местного иммунитета.

3. Грудное вскармливание препятствует развитию дисбактериоза, который является одним из основных факторов, усиливающих сенсibilизацию организма ребенка к пищевым аллергенам;

4. Грудное молоко обеспечивает размножение в ЖКТ ребенка молочнокислых бактерий, которые являются антагонистами гнилостных и патогенных бактерий, синтезируют витамины и различные ферменты, способствующие расщеплению пищевых ингредиентов и повышающие толерантность к ним [10].

Ряд авторов считает, что грудное вскармливание и отсроченное введение пищевых продуктов могут снизить вероятность развития аллергического заболевания, равно как и позднее введение твердых продуктов [9]. Анализ анамнеза у наших пациентов показал, что в младшей возрастной группе материнское молоко до 1 месяца жизни получали 15 детей, остальные дети до 4 месяцев и дольше.

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов (А,М,Г) в младшей подгруппе детей, получавших искусственное вскармливание с 1 месяца жизни показало, что уровень иммуноглобулина А в 67% случаев был ниже нормы или находился на нижних границах нормы к двум годам жизни ( $0,28 \pm 0,07$  г/л). Концентрация иммуноглобулинов М ( $0,85 \pm 0,05$  г/л), G ( $9,7 \pm 0,3$  г/л) была в пределах возрастных норм.

У детей получавших искусственное вскармливание с 4 месяцев жизни концентрации иммуноглобулинов были А ( $1,09 \pm 0,07$  г/л), М ( $0,97 \pm 0,05$ ), G ( $10,76 \pm 0,3$  г/л), что соответствовало нормативным значениям иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей двух лет жизни.

Грудное молоко после года жизни получали только 6% из 114 обследуемых нами детей, страдающих атопическим дерматитом. До года (9-12 месяцев) грудное молоко получали 34% детей, 18% детей - до 6-ти месяцев. Самой многочисленной группой (42%) были дети, которые вообще не получали грудного молока или получали его в течение 2-3 недель.

Проведенные исследования подтверждают, что оптимальным видом вскармливания в плане профилактики АД у детей первого года жизни является грудное молоко. Самой многочисленной группой детей (младшая подгруппа) с низкой концентрацией иммуноглобулина А в исследовании была группа детей, получавших искусственное вскармливание с 1 месяца жизни, что является группой риска по формированию дисбиоза кишечника, слизистой респираторного тракта, а также такой нозологии как атопический дерматит.

#### 4. Пищевая аллергия

То, что пищевая аллергия (ПА) играет патогенетическую роль при АД, подтверждают исследования с помощью золотого стандарта диагностики – двойной слепой плацебо – контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы. По результатам таких исследований, 40% детей раннего возраста, страдающих АД, имеют ПА, наличие которой прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания [11].

Частота встречаемости пищевой аллергии у детей раннего возраста по данным литературы колеблется от 15 до 40% [1,10].

Убедительные доказательства роли пищевых аллергенов в развитии АД получены при использовании элиминационных тестов с последующей провокацией подозреваемым пищевым аллергеном в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

Н.А.Sampson et al. [12] провели более 13000 провокационных тестов с предполагаемыми пищевыми аллергенами у больных с АД; результаты оказались положительными в 80% случаев, причем 87% из них пришлось на белок яйца, коровьего молока, арахис и пшеницу. У 75% пациентов с положительными кожными тестами с пищевыми аллергенами наблюдались типичные проявления АД.

Практически любой пищевой продукт может стать причиной развития АД, но у детей первого года жизни наиболее часто развивается сенсибилизация к молочным продуктам, яйцу, пищевым злакам, сое, рыбе, некоторым видам мяса [1, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Продукты питания согласно международных данных условно делят на обладающие высокими,

средними и слабыми аллергизирующими свойствами (табл. 2).

У 70% обследуемых нами детей пищевая аллергия появилась на первом году жизни. Это непосредственно коррелировало с переводом ребенка на искусственное вскармливание или с ранним введением прикорма ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что в старшей возрастной подгруппе пищевая аллергия до года появилась у 48% детей, в младшей группе в 90% случаев (94% детей младшей возрастной подгруппы были переведены на искусственное вскармливание до 3-х месяцев жизни).

Пищевая аллергия играет значительную роль в развитии АД у детей. Более ранние сроки проявления пищевой аллергии у детей косвенно могут указывать на появление аллергопатологии в будущем.

#### Роль патологии ЖКТ

Возникновению пищевой аллергии способствуют разнообразные нарушения состояния органов пищеварения, сопровождающиеся снижением барьерной функции ЖКТ. Гастроинтестинальная аллергия диагностируется у 92,8% детей, страдающих различными клиническими формами пищевой аллергии [13].

Выделены следующие защитные факторы, контролирующие поступление макромолекул во внутреннюю среду:

#### А. Неиммунологические факторы.

1. Нормальная кишечная флора.
2. Секреты (лизоцим, пропердин).
3. Желудочный барьер (HCL, пепсин).
4. Нормальная перистальтика.
5. Печеночный барьер.
6. Панкреатические ферменты, муцин.

#### В. Локальная иммунная защита.

1. Секреторные IgA.
2. Клеточный иммунитет.
3. Иммуноглобулины других классов (G, M, E)

Органы пищеварения наряду с кожей практически всегда вовлекаются в аллергический процесс. Это объясняется тем, что ткани этих органов имеют общий эмбриональный зачаток и содержат основную массу тучных клеток, базофилов и клеток продуцирующих IgE [13].

Первая встреча с пищевыми антигенами начинается со слизистой пищеварительного аппарата. Мукопротеиновая слизь, постоянно слущивающийся эпителий препятствуют контакту антигенов пищи с лимфоидными образованиями кишечника, в которых содержатся иммунокомпетентные клетки. Кроме того, обилие тучных клеток в этих лимфоидных образованиях создает условия для депонирования биологиче-

Таблица 2

## Условная градация некоторых пищевых продуктов по степени аллергизирующей активности

Высокая степень	Средняя степень	Низкая степень
Коровье молоко	Свинина	Конина
Рыба	Индейка	Баранина
Орехи (кешью, лесной, грецкий, арахис, фундук, фисташки)	Кролик	Кабачки
Грибы	Красная смородина	Патиссоны
Мед	Клюква	Репи
Куриное мясо	Персики	Тыква светлой окраски
Морковь	Абрикосы	Кисло-сладкие яблоки (зеленые)
Цитрусовые	Картофель	Бананы
Клубника, земляника	Горох	Белая смородина
Виноград, гранат	Перец зеленый	Крыжовник
Малина	Кукуруза	Слива
Дыня, ананасы	Капуста	Арбуз
Шоколад, кофе, какао	Греча	Миндаль
Горчица, томаты	Рис	Черешня белая
Свекла		Огурец зеленый
Пшеница, рожь		

чески активных веществ - медиаторов аллергических реакций (Nagata H. et al 1981г.).

Для уменьшения антигенной стимуляции лимфоидной ткани ЖКТ необходимо максимальное ферментативное расщепление химуса. Ускоренный выход белка из желудка может повышать количество поступающих в полость тонкого кишечника белковых антигенных структур. Желудку принадлежит определяющая роль в обеспечении начальных стадий протеолитического конвейера всего пищеварительного тракта и повышении атакуемости белка протеазами тонкого кишечника.

В двенадцатиперстной кишке сила ферментативного воздействия на химус достигает своего максимума, так как здесь оказывают свое действие энзимы кишечного сока, поджелудочной железы [12].

Эпителий тонкой кишки образует непрерывный пласт и представлен несколькими типами клеток. Поверхность кишечных ворсин покрыта эпителиоцитами с микроворсинками, увеличивающими поверхность абсорбции более чем в 30 раз. Во внеклеточное пространство по всей поверхности микроворсинок выступает фибриллярный слой толщиной 3 - 10 нм, формирующий гликокаликс. Целостность эпителиального пласта во многом определяется плотными межклеточными контактами, проницаемыми лишь для веществ, не превосходящих по размеру молекулу воды. Вследствие нарушения метаболизма эпителиоцитов при патологических состояниях целостность пласта нарушается, что может приводить к усилению парацеллюлярного транспорта веществ [15].

Аллергическое поражение ЖКТ – одно из наиболее частых проявлений аллергии в детском возрасте. Она может быть единственным проявлением аллергии или сопровождать течение других аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита, дермореспираторного синдрома и др.).

Симптомы поражения пищеварительного тракта могут предшествовать развитию атопического дерматита, но в последующем формируются у подавляющего большинства больных (80-97%). Возникают гастриты, гастродуодениты и энтероколиты, дискинезии желчевыводящих путей и гепатиты, реактивные изменения поджелудочной железы, дисбактериоз кишечника. Этому способствуют структурные особенности, сниженная ферментативная активность и несформированные защитные механизмы незрелого, недостаточно совершенного пищеварительного тракта маленького ребенка.

Вызываемое пищевой сенсibilизацией поражение ЖКТ возможно на любом уровне. При проведении эзофагогастродуоденоскопии изменения воспалительного характера отмечают со стороны слизистой оболочки желудка у 67%, двенадцатиперстной кишки – у 56%, тощей кишки – у 66%, пищевода – у 9% детей. Гастрит чаще выявляется у детей школьного возраста, тогда как еунит диагностируется преимущественно у детей раннего возраста. Изолированное, на уровне одного отдела пищеварительного тракта,

поражение слизистой оболочки имеет место у 20% обследованных детей (еюнит, эзофагит, бульбит, дуоденит). У 80% детей с выявленными патологическими изменениями воспалительный процесс был более протяженным. Из комбинированных поражений ЖКТ наиболее часто (в 30% случаев) диагностировался гастродуоденит, который чаще выявлялся у детей старшего возраста, и дуоденоеюнит, обычно выявляющихся у детей раннего возраста [13].

Анализируя данные ФГДС 46 детей из средней и старшей возрастной подгруппы, патология со стороны органов ЖКТ была отмечена в 85% случаев. Слизистая желудка была поражена в 74,3% случаев; слизистая 12-перстной кишки - у 43%; пищевода - 15,4%. У 58% детей воспалительный процесс был на уровне нескольких отделов пищеварительного тракта. Из сочетанных поражений ЖКТ чаще встречался гастродуоденит и эзофагит в сочетании с гастритом. По данным эндоскопии преобладала поверхностная форма поражения слизистой оболочки желудка (отек и гиперемия легкой степени), эрозивный гастрит был выявлен у 3 детей. У большинства обследованных детей преобладал антральный гастрит легкой степени выраженности (85%), средней степени (10%), тяжелой (5%).

Из приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что патология органов ЖКТ имеет большое значение при АД у детей.

## Выводы

1. На формирование и развитие АД у детей существенное влияние оказывает наследственная предрасположенность, которая со стороны матери или отца была выявлена в 61% случаев.

2. Значительную роль на формирование АД у детей могут оказывать антенатальные факторы (токсикозы беременных, массивная медикаментозная терапия беременных, осложнения в родах и др.). В 41% случаев были выявлены антенатальные факторы риска развития АД у детей. Это же имеет отношение к погрешностям в питании беременной женщины и к сопутствующему гиповитаминозу.

3. Оптимальным видом вскармливания детей первого года жизни является грудное молоко. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание напрямую коррелирует проявлением пищевой аллергии у детей на первом году жизни.

4. Пищевые аллергены занимают ведущее место среди причинно-значимых факторов при АД, а у детей первого года жизни, как правило, являются первой причиной заболевания. На современном этапе характерно более раннее проявление пищевой аллергии у детей младшего возраста (94% до 3-х месяцев жизни), в сравнении с детьми старшего возраста (48% в течение первого года) ( $p < 0,02$ ).

5. Патология органов ЖКТ является важнейшим фактором риска развития АД у детей и поддержания хронического воспалительного процесса в коже. При ФГДС у 85% детей были выявлены патологические изменения со стороны органов ЖКТ. Сопутствующий дисбактериоз значительно увеличивает индукцию АД в любом возрасте ( $p < 0,05$ ).

## Литература

1. Атопический дерматит у детей: Диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2000, 76 с.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М., 1999, 240 с.
3. Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; v.105: 860-876.
4. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и соавт. Атопический дерматит у детей. Тверь: Триада, 2003, 238 с.
5. Атопический дерматит. Руководство для врачей. Под ред. Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2002, 183 с.
6. Кочергин Н.Г. Взгляд дерматолога на особенности детской фазы атопического дерматита. *Вопросы современной педиатрии* 2003; т.2; №4: 97-100.
7. Rajka G. Atopic dermatitis. *Major Problems in Dermatology.* Lond.: WB Saunders, 1975, P. 2.
8. Schultz-Larsen R. Atopic dermatitis: a genetic epidemiologic study in a population-based twin sample. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; Vol. 28: 719
9. Сергеев Ю.В., Караулов А.В., Сергеев А.Ю., Новиков П.Д. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2003; №2: 67-85.
10. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004, 47 с.
11. Мачарадзе Д.Ш. Роль пищевой аллергии при атопическом дерматите у детей. *Педиатрия* 2004; №4: 65-71.
12. Sampson H.A. Food allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* 2003; Feb 111(2Suppl): S 540-547.
13. Балаболкин И.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Педиатрия* 1997; №1: 32-36.
14. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей. *Педиатрия* 2003; №6: 103-106.
15. Sampson H.A., Sicherer S.H., Birnbaum A.H. AGA technical Review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *American Gast. Association. Gastroenterology* 2001; 120: 1026-1040.