

4.4.6. Топические типы и варианты высыпаний при аллергическом контактном дерматите

- Локализованная форма АКД. В преобладающем большинстве случаев расположение и очертания очага поражения при АКД повторяют «рисунок» воздействия на кожу раздражителя, но в отличие от ПКД площадь высыпаний при контактной аллергии всегда больше, чем та, на которую воздействовал аллерген. Границы нечеткие, размытые. Наиболее частые проявления АКД у детей наблюдаются на лице, руках, носу и стопах, что вызвано воздействием разнообразных allerгенов: косметических средств, растений, обуви, бытовой химии и лекарств [110].
- Для диагностики дерматита очень важно детально собрать анамнез (восстановить последовательность событий, определить возможный контакт с аллергенами, установить круг общения ребенка, отметить давность и частоту контакта и т.д.) а также тщательно изучить топику и характер поражения. Расположение высыпаний нередко помогает определить возможный раздражитель или аллерген (рис. 4.96) [161].
- В литературе приводится соотношение между типичной локализацией дерматита и возможным аллергеном.
- При локализованной форме возможно попадание аллергена на кожные покровы воздушно-капельным путем. В литературе такая разновидность дерматита отмечается как *воздушно-капельный АКД* (перенос аллергенов и/или ирритантов происходит по воздуху в виде частиц пыли, паров или газов). Наиболее часто высыпания локализуются на открытых участках: лице, шее и/или области декольте. Границы поражений размыты. Основными источниками при воздушно-капельной форме АКД являются профессиональные аллергены, косметические средства и растения (рис. 4.97) [61, 162].
- Эктопический тип локализованного АКД встречается при самостоятельном распространении аллергена пациентом (автоперенос, или аутоинокуляция) на нетипичные места. Например, нанесение пальцами средств по уходу за ногтями на веки и шею [3, 163].

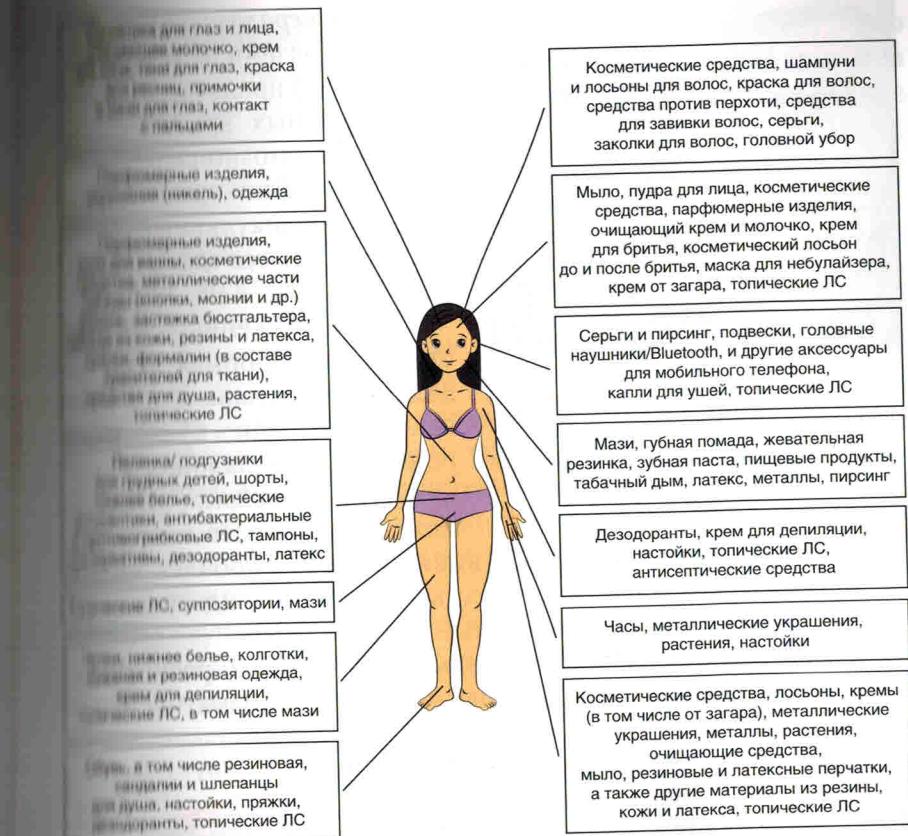


Рис. 4.96. Типичное расположение высыпаний при аллергическом контактном дерматите и причинные факторы контактной аллергии

Еще одним сложным для диагностики путем распространения аллергенов при локализованном АКД является *гетероперенос*, то есть передача аллергенов осуществляется от одного человека другому. При этих обстоятельствах человек, первично контактировавший с химическим агентом, в отличие от реципиента, не имеет сенсибилизации и клинических проявлений. Нередко таким путем от матери на кожу ребенка могут попасть косметические средства, бытовая химия и т.д. [3].

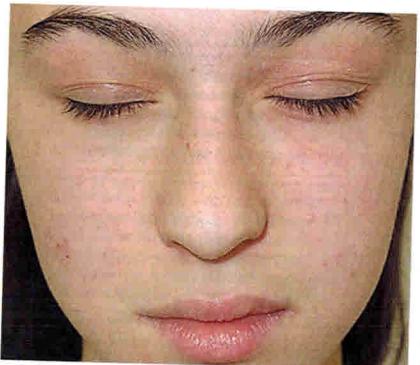


Рис. 4.97. Воздушно-капельный аллергический контактный (протеиновый) дерматит век на корм для аквариумных рыб

ализованные формы АКД вызывают PPD, кобальт, никель, органические соединения, ртуть, кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства [3].

3. Системный контактный дерматит. Особой разновидностью АКД является системный контактный дерматит. Данная



Рис. 4.98. Генерализованная форма аллергического контактного дерматита на парафенилендиамин в красках с хной. Множественные везикулезно-папулезные высыпания (экземиды) на конечностях и туловище



Рис. 4.99. Генерализованная форма аллергического контактного дерматита на парафенилендиамин в красках с хной. Множественные эритематозно-сквамозные высыпания (экземиды) на бедре

2. При генерализованных формах АКД, экземиды (вторичные высыпания) проявляются в виде симметричных эритематозных или эритематозно-сквамозных слегка инфильтрированных пятен, фолликулярных папул, реже отмечаются единичные гиперпапулы (рис. 4.98, 499).

- При выраженных распространенных формах АКД отдаленные высыпания в виде везикул и/или булл могут появиться на ладонях и стопах (тип *rotpholyx/dyshidrotic eczema*). Наиболее часто гене-

ральная форма проявляется в тех случаях, когда ранее транскутальносенсибилизованный пациент получает такой же аллерген не кожным путем (перорально или парентерально, в виде суппозиторий, имплантатов, респираторно и т.д.) [164]. Степень выраженности системного контактного дерматита может быть различной: от реактивации предыдущего положительного участка после патч-теста или усиление ранее имеющегося локализованного дерматита (распространенных кожных высыпаний, сходных с сыпью при АКД и/или крапивнице) с присоединением лихорадки, боли в груди и сепсис-подобными явлениями [165–167]. Данную разновидность дерматита могут спровоцировать лекарственные препараты, включая антибиотики, кортико-стериоидные и противогрибковые средства, а также имплантаты, растения, продукты питания (манго, чеснок и грибы шиитаке, консерванты (пропиленгликоль, парабены, формальдегиды и т.д.)) [164].

- В тех случаях, когда АКД с известным аллергеном не регресирует после его элиминации и наружной терапии, пациентам предлагают специальную диету с исключением продуктов-носителей аллергенов (например, никеля, хрома, кобальта и др.) [168].

4.4.7. Дифференциальная диагностика аллергического контактного дерматита и простого контактного дерматита

Проведение дифференциальной диагностики между ПКД и АКД нередко бывает затруднена (табл. 4.2) [5].

При нанесении на кожный покров, ксенобиотики (ирритант и аллерген) проникают в ткани кожных покровов и приводят к воспалительной реакции (рис. 4.100, 4.101). В постановке правильного диагноза помогает: правильно собранный анамнез, установление времени начала и характер течения кожного процесса, а также особенности клинической картины и результаты патч-тестирования.

4.6. КОНТАКТНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

У детей с атопическим дерматитом (АтД) нередко развиваются симптомы контактных дерматитов. Ранее считалось, что пациенты с АтД имеют пониженную способность вызывать иммунологический ответ типа IV. Некоторые исследователи подчеркивали, что не следует игнорировать или недооценивать роль атопического дерматита у детей с аллергическим контактным дерматитом [396, 397].

Простой контактный дерматит (ПКД) у пациентов с атопией встречается достаточно часто, что обусловлено дефектным эпидермальным барьером у данных больных. Взаимосвязь между атопическими состояниями и АКД является более сложной и все еще остается предметом изучения [398].

В медицинской литературе можно найти исследования, в которых существуют противоречивые данные относительно связи между атопией и контактной гиперчувствительностью. Некоторые авторы считают, что наличие атопии у пациентов предотвращает развитие АКД, в то время как другие считают, что АтД будет способствовать развитию контактной аллергии [399]. Также остается спорным вопрос в отношении участия АКД в потенциальном обострении АтД [400].

Для пациентов с АтД характерным являются повышенное проникновение аллергенов, нарушение иммунной регуляции (включая общие цитокиновые пути), частое использование наружных (для ежедневного ухода) и лечебных средств, которые могут предрасполагать к развитию АКД. Общеизвестные релевантные аллергены (ланолин, неомицин, формальдегид, ароматизаторы и др.) часто встречаются в продуктах личной гигиены пациентов с АтД.

Для лучшего понимания параллелей между АКД и АтД следует детально рассмотреть патогенез данных состояний.

Патогенез АтД. АтД является многофакторным заболеванием, развитие которого основано на дефектном эпидермальном барьере и иммунологическом дисбалансе. У многих пациентов с АтД отмечаются мутации гена филаггрина, которые наследуются по аутосомно-полудоминантному типу. Однако повреждение кожного барьера при атопии у лиц без мутаций гена филаггри-

на может происходить и через прямое разрушение структурных белков эпидермиса при воспалении и/или через эпигенетические изменения. К триггерным факторам, нарушающим белка филаггрина, относятся негативные воздействия стресса, гипергидроз и т.д. [401]. К другим важным структурам нарушениям эпидермального барьера у пациентов с АтД являются изменения белков плотного соединения (TJ) семейства *Claudin*. Предполагают, что нарушение плотных контактов способствует развитию дисфункции кожного барьера и иммунной дисрегуляции, наблюдаемой у субъектов с АтД, что может быть частично связано со снижением уровня клаудина-1. *CLDN1* и *CLDN-23* экспрессируются на низких уровнях в пораженной коже пациентов с АтД, а полиморфизм в гене *CLDN1* ассоциирован с повышенной сенсибилизацией к контактным аллергенам [348, 402].

Тимический стромальный лимфопоэтин и другие цитокины высвобождаются поврежденными кератиноцитами при нарушении целостности кожного барьера и принимают активное участие в воспалительном процессе, а также могут способствовать взаимодействию между генами и окружающей средой при АтД [401]. Из-за нарушения барьерной функции у пациентов с АтД существует повышенный риск чрескожного проникновения аллергенов [403], сенсибилизации и презентации антигена. Воспалительный ответ в острой и подострой фазе при АтД отражает в основном Th2-ответ с добавлением Th1-ответа в хронической фазе заболевания [404, 405]. Клетки Th2 продуцируют интерлейкины (IL) -4, -5, -13 и -31. Доказано, что высокие концентрации IL-4 и IL-13 способствуют разрушению кожного барьера. Таким образом, воспалительный процесс при АтД может предшествовать и быть достаточным для того, чтобы вызвать повреждение кожного барьера даже в тех случаях, когда у пациентов не отмечалось генетической предрасположенности к сухости. Также было отмечено, что при Th2-ответе нарушается выработка antimикробных пептидов, что в сочетании с нарушенным барьером позволяет увеличить проникновение не только раздражителей и аллергенов, но и микробных патогенов (в том числе и золотистого стафилококка) [406–408]. Активация же IL-17 и IL-22

(секретируемыми клетками Th17 и Th22 соответственно) в острой фазе АтД вызывает гиперплазию эпидермиса и нарушает синтез ялов терминалной дифференцировки [409, 410].

Недавние исследования также показали потенциальную роль клеток Th9 и Th17 в патогенезе АтД. Механизм, с помощью которого IL-9, секретируемый клетками Th9, участвует в патогенезе АтД, полностью не известен. Однако доказано, что IL-9 способствует активности тучных клеток, эозинофилов и клеток врожденного иммунитета [411].

Было показано, что уровни IL-9 повышаются как у детей, так и у взрослых пациентов с АтД и коррелируют с тяжестью течения заболевания [412, 413].

Также IL-9 усиливает секрецию IL-13 (ключевого цитокина) в патогенезе АтД.

В других исследованиях было отмечено, что и уровни Th17 коррелируют с тяжестью АтД и могут негативно влиять на эпидермальный барьер [414, 415].

Роль цитокинов Th17 наиболее значима в патогенезе «внутреннего» АтД (тип *intrinsic*), не сопровождающегося мутациями гена филаггрина и без коморбидной атопии [408].

Патогенез АКД. АКД развивается согласно классической реакции гиперчувствительности IV типа, требующий реализации двух фаз: сенсибилизации и клинических проявлений. В фазе сенсибилизации аллерген захватывается антиген-презентирующими клетками, которые мигрируют в лимфоидную ткань [416].

Последующая активация наивных Т-лимфоцитов приводит к дифференцировке Т-клеток памяти, специфичных для этого аллергена. В фазе клинических проявлений повторное воздействие аллергена или перекрестно реагирующего аллергена приводит к активации Т-клеток памяти. Цитотоксические клетки (Tc-1) активируются и вызывают характерное воспаление и адаптивный иммунный ответ, приводящий к дерматиту [415].

Первичным воспалительным признаком АКД является Th1-ответ. Однако ответы Th2, Th17 и Th22, по-видимому, также могут играть роль в патогенезе АКД. Реализация данных иммунных ответов во многом зависит от характеристик аллергенов [417–419].

4.6. Контактный аллергический дерматит у детей с атопическим дерматитом

Так, было отмечено, что никель является мощным индуктором путей врожденного иммунитета Th1, Th17 и Th22, в то время как ароматические вещества и латекс способствуют активности Th2 с меньшим участием Th1 и Th17 [420]. Также было обнаружено, что экспрессия IL-9 повышается в коже у пациентов с АКД на металлы (особенно никель), лекарственные средства и полимеры [421].

Таким образом, патогенез развития АтД и АКД во многом различен, но при воздействии отдельных аллергенов имеет общие механизмы, обуславливающие сочетанные воспалительные процессы в кожных покровах. Данные особенности подтверждаются результатами исследований о распространенности АКД при АтД. Одной из контактных точек зрения сенсибилизация у пациентов с АКД и АтД не обостряется, из-за сдвига в сторону Th1-опосредованной реакции [424]. Степень выраженности сенсибилизации у пациентов с АтД в значительной степени зависит от комбинированного воздействия аллергена и триггерных факторов.

Оценка распространенности АКД среди детей, страдающих АтД, до сих пор остается неоднозначной. Роль контактной аллергии у больных АтД, с одной стороны, часто недооценивается [396], а с другой стороны, при ее определении у данных пациентов нередко выявляются ложноположительные реакции [425, 426]. Исходя из результатов некоторых исследований, частота встречаемости контактной сенсибилизации по результатам патч-тестов у подростков от 12–16 лет с АтД в среднем составляет 15,2% (у девочек – 19,4%, у мальчиков реже – в 10,3% случаев), а клинические проявления АКД на момент осмотра выявляются у 7,2% детей (девочки в 11,3% против мальчиков – 2,5%) [427]. В другом исследовании с участием 9320 детей в возрасте от 7 до 16 лет было определено, что у каждого второго ребенка с АтД имелась положительная контактная сенсибилизация, а у каждого третьего был диагностирован АКД [428].

Исходя из полученных результатов, исследователи сделали вывод, что большинство эпидемиологических исследований аллергических заболеваний у детей сосредоточено на атопии, и зачастую любые проявления дерматитов рассматриваются как атопическая экзема с явным пренебрежением к другим возможным диагнозам.

При изучении же взрослой популяции было отмечено, что в центре полисенсибилизации отмечалась у 21,9% взрослых и чаще всего пациентов, которые в анамнезе имели АтД (в 32,4%), чем без него (19,0%). АКД на веках чаще отмечался у взрослых без АтД (39,4%), в то время как дерматиты кистей являются наиболее частым поражением у лиц с сопутствующим АтД и наличием атопии в анамнезе – в 58,8%. При многофакторном анализе поливалентная сенсибилизация наиболее часто отмечалась у женщин [429].

Контактная сенсибилизация может значительно утяжелять течение АтД [430]. Кроме того, сенсибилизованные пациенты с атопией могут реагировать на очень низкие концентрации контактных аллергенов из-за сопровождающего дерматит ксероза кожи и гиперчувствительности к раздражающим стимулам, усиливающим контактные реакции [138, 396, 431].

Систематический обзор и метаанализ (2017), включающий 74 исследования, оценивающие распространенность контактной сенсибилизации (определенной как положительная реакция патч-теста на любой аллерген) в различных популяциях, показали, что пациенты с АтД имели повышенную распространенность контактной сенсибилизации по сравнению с населением в целом [397].

Отмечено, что частота развития сенсибилизации после воздействия сильных аллергенов не отличается у здоровых людей и у пациентов с АтД, а вот распространенность реакций на слабые аллергены более выражена у атопиков и у лиц, часто контактирующих с водой или имеющих хронические ирритантные дерматиты, вызванные воздействием раздражающих факторов (рис. 4.161–4.163) [432].



Рис. 4.161. Хроническая экзема у пациента с атопическим дерматитом, развившаяся при длительном контакте с бытовой химией (то есть на фоне аллергического контактного дерматита). Эритема, лихенификация, множественные трещины на кисти



Рис. 4.162. Хроническая экзема стоп у пациента с атопическим дерматитом, обострившаяся после контакта с обувью (аллергический контактный дерматит на дихромат калия). Вторичное инфицирование (бактериального и микотического генеза). Эритема, папулы, лихенификация, экскориации, ониходистрофия

Особое внимание следует уделять хроническим дерматитам кистей, которые возникают у пациентов с АтД. Было продемонстрировано, что вероятность развития АКД в значительной степени зависит от комбинированного воздействия аллергена и раздражителя.

Имеющийся у пациента АтД или наличие указаний на дерматит в прошлом удваивает не только вероятность развития ирритантного дерматита кистей, но и риск формирования профессионального АКД [398]. Склонность пациентов к ирритантным дерматитам кистей и стоп описана Ханифином и Райхом в 1980 г, как «малые» критерии постановки диагноза АтД [433].

Значимые аллергены для пациентов с АтД. Результаты различных исследований, оценивающих взаимосвязь АКД у пациентов с АтД, привели к идентификации нескольких значимых аллергенов. Среди них наиболее распространенными в детской популяции оказались никель, кобальт, дихромат калия, ланolin, неомицин, формальдегид, ароматические смеси (смесь ароматов I и II, Перуанский бальзам, гидроксизогексил-3-



Рис. 4.163. Хроническая экзема стоп у пациента с атопическим дерматитом, аллергический контактный дерматит на краситель — дихромат калия. Невыраженная эритема, крупнопластинчатое шелушение, лихенификация, трещины

изогексенкарбоксальдегид), МИТ и пара-трет-бутилфенол, каффоль, PPD, кватериум-15, латекс, антисептики (хлоргексин) [400].

В исследованиях отмечается различная частота встречаемости сенсибилизации к аллергенам у пациентов с АтД в разных возрастных группах. Так, у детей до 7 лет положительные патч-тесты были выявлены к сульфату никеля в 30,2% случаев, тимеросалу — 10,4%, хлориду кобальта в 8,3%, ароматической смеси I — 7,3%, МИТ/хлорметилизотиазолин — 6,3%, дихромату калия — 6,3%, Перуанскому бальзаму — 3,1%, хлориду ртути аммония — 2,3% и канифоли — 1,0%. У подростков была несколько другая картина контактной сенсибилизации: положительные тесты к сульфату никеля отмечались в 23,3% случаев, тимеросалу — 27,8%, хлориду кобальта — 10,5%, дихромату калия — 6,0%, хлориду ртутного аммония — 2,3%, Перуанскому бальзаму — 1,5% и МИТ/хлорметилизотиазолин — 0,8% [428]. Чаще контактная аллергия наблюдается у девочек [133, 259, 434].

Интересно, что сенсибилизация к контактным аллергенам значительно отличается у детей из различных стран. Так, у детей из стран Юго-Восточной Азии и Среднего Востока с АтД наиболее распространенным контактным аллергеном является золото (от 18–30,7%), а не никель, как в Северной Америке и Европе [133, 435, 436].

Традиционное ношение золотых украшений (особенно в раннем возрасте) в данных регионах может объяснить более высокую сенсибилизацию к золоту.

Наиболее высокие показатели сенсибилизации у детей, в том числе страдающих АтД, показал сульфат никеля (рис. 4.164) [437]. Частота контактной аллергии на никель среди 16-летних девочек, носящих серьги, была почти



Рис. 4.164. Атопический дерматит и аллергический контактный дерматит на сульфат никеля (серьги) у девочки, 6 лет. Эритематозно-сквамозные очаги на щеках и эритематозно-везикулезные высыпания на мочке уха