

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Карпова Е.Б.

*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail: krasnova\_ee@mail.ru*

В статье приводятся результаты исследования больных atopическим дерматитом, протекавшим на фоне дисплазии соединительной ткани. Установленные особенности течения заболевания, включающие раннюю манифестацию, частые и продолжительные рецидивы, рефрактерные к традиционной терапии, отражают влияние дисплазии соединительной ткани на формирование тяжелых форм atopического дерматита, для которых характерны большая распространенность поражения кожи, пролиферативные изменения в ней, выраженный кожный зуд. Наличие сопутствующих поражений сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем указывает на полисистемный характер диспластических процессов в соединительной ткани, определяет показания для консультаций других специалистов, расширения диагностического и лечебно-реабилитационного комплексов. Эти особенности позволили выделить диспластикоассоциированную форму atopического дерматита, диагностика и принципы лечения которой предполагают внесение определенных изменений в лечебно-диагностические программы данной нозологии.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, дисплазия соединительной ткани, особенности течения, диагностики и лечения

## PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS ON THE BACKGROUND OF CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA

Chemodanov V.V., Krasnova E.E., Karpova E.B.

*Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, e-mail: krasnova\_ee@mail.ru*

The article presents the findings on the evaluation of patients with atopic dermatitis on the background of connective tissue displasia. The identified peculiarities of the disease including its early stage manifestation, frequent and prolonged, traditional therapy refractory relapses reflect the influence of connective tissue displasia on formation of severe forms of atopic dermatitis that are characterized with a vast damaged skin area, and its proliferative changes; clearly manifested skin itching. The lesions of the cardiovascular, digestive, urinary systems are the evidence of polysystemic character of dysplastic processes in the connective tissue. They also indicate the necessity for patients' references to other specialists; the adding of some diagnostic, and therapy and rehabilitation complexes. These peculiarities have provided the opportunity to single out the form of atopic dermatitis associated with connective tissue displasia and suggest some definite corrections for the programmes of therapy and diagnostics in cases of the above mentioned nosology.

Keywords: pediatric patients, atopic dermatitis; connective tissue displasia; course peculiarities; diagnostics and therapy peculiarities.

Атопический дерматит (АтД) остается очень серьезной проблемой педиатрии, поскольку в течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост его распространенности у детей во всем мире. АтД является мультифакториальным заболеванием, формирование которого тесно взаимосвязано с генетическими дефектами иммунного ответа, а в реализации наследственной предрасположенности патогенетическое значение имеет целый ряд факторов [1, 5]. К таким факторам относятся генетически детерминированное повреждение эпидермального барьера, трансдермальная потеря воды и увеличение сухости кожи вследствие дефекта синтеза структурообразующих белков и изменений липидного состава кожи [1, 7]. Очевидно, что дисплазия соединительной ткани,

при которой кожа наиболее часто вовлекается в патологический процесс [4, 6, 10], усугубляет изменения в ней, способствуя снижению барьерной функции.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это нарушения развития соединительной ткани, возникающие в результате разнообразных воздействий на организм в эмбриональном и постнатальном периодах у индивидов с генетической предрасположенностью, которые приводят к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, к различным морфофункциональным отклонениям [6, 11, 12]. Доказано, что ДСТ является основой полиорганных нарушений, способствующих развитию многих заболеваний и усугубляющих их течение [3, 8, 12].

Изменения кожных покровов при ДСТ характеризуются преимущественно тонкостью, сухостью и гиперрастяжимостью [2, 4, 10]. Выявляются участки де- или гиперпигментации, атрофические стрии, келоидные рубцы, геморрагические проявления. Кожа у детей с ДСТ может иметь вид папиросной бумаги с хорошо контурируемыми подкожно расположенными сосудами. Микроскопически при этом имеет место истончение эпидермиса, а пограничная зона между эпидермисом и дермой отличается небольшой величиной дермальных сосочков. В слоях кожи выявляются нарушение компоновки соединительнотканых волокон, их разрежение и разрыхление, признаки дистрофии [2, 13]. Все это закономерно создает предпосылки для патоморфоза атопического дерматита.

**Цель исследования:** выявить клинико-анамнестические особенности атопического дерматита, протекающего на фоне дисплазии соединительной ткани, с тем чтобы разработать принципы лечебно-реабилитационных мероприятий.

**Материал и методы исследования:** изучили клиническое течение АтД у 98 детей с ДСТ (основная группа). Дисплазию соединительной ткани выявляли по внешним фенотипическим признакам [6]. В соответствии с клиническими рекомендациями определяли диспластический фенотип: марфаноподобный, элерсоподобный, неклассифицированный. Группу сравнения составили 43 ребенка с АтД аналогичного возраста без признаков ДСТ. Проводимое исследование включало общеклинические и специальные методы. При изучении анамнеза жизни наблюдаемых детей анализировали факторы, способствующие формированию АтД. Проводили оценку факторов риска биологического анамнеза. При изучении наследственных факторов выявляли предрасположенность к аллергической патологии и заболеваниям, обусловленным несостоятельностью соединительной ткани. Для изучения роли биологических, генеалогических и социальных факторов возникновения АтД у детей применяли анкетно-анамнестический метод с помощью специально разработанных анкет и выкопировки данных из истории развития (форма № 112у) и истории болезни (форма № 3). Оценивали характер

клинического течения АтД: распространенность кожного процесса, выраженность зуда, частоту и продолжительность рецидивов заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel 2003». Рассчитывали среднюю арифметическую вариационного ряда (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий (p) оценивали по критерию Стьюдента (t). Для выяснения связи между изучаемыми показателями рассчитаны коэффициенты парной корреляции (r).

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе генеалогического анамнеза больных выявлен высокий уровень его суммарной отягощенности. В их родословных в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (соответственно 34,7% и 13,9%), регистрировались сочетания атопических заболеваний с патологией сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, свидетельствующие о системном вовлечении соединительной ткани у ближайших родственников. Полученные данные свидетельствуют о накоплении этих видов патологии в поколениях и отражают роль наследственного предрасположения в развитии как атопических заболеваний, так и нарушений соединительной ткани.

Анализ данных об антенатальном периоде развития позволил установить, что у матерей детей основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, отмечалась угроза прерывания беременности (соответственно 28,6% и 4,7%,  $p < 0,001$ ). Сходная тенденция прослежена по наличию у женщин во время беременности гестоза (34,7% и 20,9%), нефропатии (10,2% и 4,7%), анемии (21,4% и 9,3%), острых заболеваний и обострений хронических заболеваний (17,3% и 4,7%). На значимые нарушения процессов внутриутробного развития детей основной группы указывают более частые отклонения массо-ростовых показателей при рождении (42,9% и 18,6,  $p < 0,01$ ).

При осмотре у детей основной группы выявляли сочетание шести и более внешних фенотипических признаков ДСТ со стороны кожи, костно-суставной и мышечной систем (табл. 1), что свидетельствовало о системном вовлечении соединительной ткани. Среди висцеральных проявлений ДСТ ведущее место у детей основной группы занимали изменения в сердечно-сосудистой (71,4%), билиарной (61,2%), мочевыделительной (61,2%) и гастроудоденальной (40,8%) системах. Очевидно, что полиорганный характер поражений закономерно создает предпосылки для патоморфоза АтД.

Внешние признаки вовлечения соединительной ткани у детей основной группы (n = 98)

№ п/п	Признаки ДСТ	Частота встречаемости	
		абс.	%

Костно-суставные			
1	Долихостеномелия	48	49,0
2	Арахнодактилия	42	42,9
3	Гипермобильность суставов	32	32,7
4	Аномалии прорезывания зубов	32	32,7
5	Воронкообразная деформация грудной клетки	27	27,6
6	Плоскостопие	22	22,4
7	Сколиоз	20	20,4
8	Hallux valgus (пяточно-вальгусная косолапость)	20	20,4
Кожные			
9	Видимая венозная сеть	56	57,1
10	Повышенная растяжимость кожи	40	40,8
11	Гиперпигментация над остистыми отростками позвонков	38	38,8
12	Атрофические стрии	19	19,4
13	Экхимозы/носовые кровотечения	9	9,2
Мышечные			
14	Мышечная гипотония	40	40,8
15	Диастаз прямых мышц живота	36	36,7
16	Грыжи (пупочная, паховая/мошоночная)	11	11,2

Среди диспластических фенотипов у детей с АтД преобладал неклассифицированный фенотип (64,3%), элерсоподобный зарегистрировали у 24,5% детей, а марфаноподобный – у 11,2%. Количество внешних фенотипических признаков ДСТ у наблюдаемых детей увеличивалось с их возрастом. Соответственно частота встречаемости различной тяжести ДСТ также зависела от возраста детей. Так, если у пациентов с младенческой формой АтД в основном регистрировали легкую степень дисплазии (60%), то с детской и подростковой формами – среднетяжелую (52% и 50%) и достоверно чаще, чем при младенческой форме, – тяжелую ДСТ (соответственно 1%, 6% и 15%).

Среди клинических особенностей АтД, протекавшего на фоне ДСТ, можно отметить более ранний дебют кожных проявлений. У подавляющего большинства детей этой группы начало заболевания приходилось на первое полугодие жизни (95%), в то время как в группе сравнения почти у половины детей (48%) АтД дебютировал в более поздние сроки. Отмечено, что при ассоциации с ДСТ и АтД в патологический процесс вовлекается большее количество анатомических зон кожи, поэтому распространенная (60,2%) и диффузная формы

дерматита (11,2%) у больных основной группы регистрировались чаще, чем в группе сравнения (соответственно 40,7% и 7,4%). Между тяжестью ДСТ и количеством анатомических зон кожи, вовлеченных в патологический процесс, выявлена прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,36$ ). Распространенность кожного процесса зависела от диспластического фенотипа. Так, при неклассифицированном фенотипе чаще регистрировали ограниченную форму АтД (38,1%), при элерсоподобном – распространенную (75%), при марфаноподобном – диффузную форму АтД (45,5%). В целом суммарная частота распространенной и диффузной форм АтД при элерсоподобном (91,7%) и марфаноподобном (81,9%) фенотипах выше, чем при неклассифицированном фенотипе (61,8%).

В клинической картине АтД учитывали наличие пролиферативных явлений (инфильтрации и лихенификации) в очагах поражения как показатель хронизации процесса и тяжести заболевания. Сопоставляя количество признаков ДСТ у больного с наличием или отсутствием пролиферативных изменений на коже, установили, что у лиц с инфильтративно-лихеноидными поражениями среднее число диспластических признаков было больше, чем у детей с эритематозно-сквамозными изменениями ( $10,8 \pm 4,7$  и  $7,04 \pm 3,3$  соответственно).

Кожный зуд у детей с АтД, протекающим на фоне ДСТ, был более выраженным. Так, легкий зуд отмечали 37,8% детей, что было в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения (62,8%). Достоверно чаще регистрировался в группе наблюдения зуд средней интенсивности ( $p < 0,001$ ) и сильный зуд ( $p < 0,05$ ), что также дает основание для предположения о возможности влияния диспластических процессов на формирование более тяжелых форм АтД, приводящих к более интенсивному восприятию зуда. Отмечена корреляционная взаимосвязь между выраженностью кожного зуда и тяжестью ДСТ ( $r = 0,57$ ), что указывает на их патогенетическое единство.

Течение АтД на фоне ДСТ характеризовалось более частыми и продолжительными рецидивами заболевания, поэтому среднетяжелое и тяжелое течение АтД у этих больных регистрировали чаще (60,2% и 11,2%), чем в группе сравнения (40,7% и 7,4%). Среднее число признаков ДСТ у пациентов с частыми обострениями и отсутствием длительных ремиссий было больше, чем в группе детей с редкими обострениями ( $10,7 \pm 5,0$  и  $8,9 \pm 4,2$  соответственно).

Как следует из приведенного, ДСТ оказывает усугубляющее влияние на течение АтД, создавая предпосылки к нему в виде неблагоприятного преморбидного фона. Полученные результаты позволяют выделить ДСТ-ассоциированный АтД, установление которого основывается прежде всего на выявлении фенотипических признаков ДСТ.

При планировании лечебно-реабилитационных мероприятий необходимо учитывать факторы, требующие индивидуального подхода, которые определяют успешность

терапевтических воздействий: особенности ДСТ-ассоциированного АтД, наличие в родословной генетического груза по болезням соединительной ткани и аллергической патологии, фенотипический портрет ребенка, тяжесть ДСТ, высокую частоту сопутствующей патологии. Режимные мероприятия и диета должны осуществляться по типу гипоаллергенных, предусматривая сведение к минимуму воздействия экзогенных факторов, способных спровоцировать обострение заболевания. В период ремиссии показано расширение диеты с употреблением пищи, включающей незаменимые аминокислоты, витамины А, Е, С, группы В, макро- и микроэлементы (медь, цинк, кальций, железо, марганец, магний, селен), которые имеют большое значение для метаболизма соединительной ткани.

Особенности наружной терапии АтД, протекающего на фоне ДСТ, сводятся к осторожному использованию топических кортикостероидов, поскольку известно, что они тормозят пролиферативную активность фибробластов и синтез коллагена. При этом истончение кожи, особенно на лице и сгибательных поверхностях рук, может восстановиться через некоторое время после прекращения лечения, однако структура кожи восстанавливается не всегда [9]. Учитывая морфологические особенности кожи у детей с ДСТ, повышается возможность развития системных осложнений. Поэтому пациентам с ДСТ-ассоциированным АтД целесообразно более широкое применение топических ингибиторов кальциневрина (пимекролимус), в том числе в период ремиссии, в качестве поддерживающей терапии продолжительностью до трех месяцев на фоне обязательного применения смягчающих средств.

В период ремиссии заболевания необходимо проводить курсовую медикаментозную терапию, направленную на улучшение состояния соединительной ткани [6]. С учетом индивидуальной чувствительности следует назначать препараты, направленные на стимуляцию коллагенообразования (левокарнитин, витамины группы В, Е, С), коррекцию метаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена (препараты кальция с витамином Д, препараты магния), улучшение биоэнергетического состояния организма (убидекаринон, левокарнитин), нормализацию процессов перекисного окисления липидов (убихинон). Длительность курсов медикаментозной терапии должна зависеть от тяжести ДСТ и переносимости препаратов.

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках заболевания, а также о провоцирующих обострение факторах. Помимо информирования о необходимости выполнения гипоаллергенной диеты, организации среды обитания, поддержания трофических свойств кожи, необходимо обучение пациентов и их родителей методам немедикаментозной коррекции дисплазии соединительной ткани.

**Заключение.** Проведенное исследование позволило выделить ДСТ-ассоциированную форму атопического дерматита, особенностью которого является ранняя манифестация заболевания с более частыми и продолжительными обострениями. Учащение рецидивов и их длительность отражают влияние ДСТ на формирование тяжелых форм атопического дерматита, характеризующихся пролиферативными изменениями в коже. Больным с выраженными проявлениями ДСТ свойственны интенсивный кожный зуд и распространенность поражения кожи. Сопутствующие поражения сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем, указывающие на полисистемный характер диспластических процессов в соединительной ткани, определяют показания для консультаций других специалистов, расширения диагностического и лечебно-реабилитационного комплексов. Полученные данные позволили сформулировать основные направления профилактики, разработать систему прогностического слежения за детьми группы риска и оптимизировать прогноз атопического дерматита.

*Выполнено при поддержке гранта ГРНФ № 15-16-37001.*

### **Список литературы**

1. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, А.А. Кубанова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 279–294.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.08. – Иваново, 2002. – 24 с.
3. Гнусаев С.Ф. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – № 4. – С. 13–18.
4. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, О. А. Громова [и др.]. – М.: UNESCO, 2009. – 96 с.
5. Иванов О.Л., Львов А.Н., Минченко А.В. Атопический дерматит: современные представления // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 15(19). – С. 1362–1366.
6. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций / Т.И. Кадурин, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5-2: Приложение. – С. 1–40.

7. Олисова О.Ю. Новые возможности лечения атопического дерматита // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 6. – С. 38–41.
8. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Часть 2 / Т.И. Кадурина, С.Ф. Гнусаев, В.Г. Арсентьев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 239–263.
9. Прошутинская Д.В. Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 65–69.
10. Слатина М.Ю., Краснова Е.Е., Чемоданов В.В. Внешние проявления соединительнотканной дисплазии у школьников // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 34–37.
11. Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. Дисплазии соединительной ткани у детей. – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, 2004. – 200 с.
12. Шабалов Н.П., Шабалова Н.Н. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практики педиатра // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 6–13.
13. Шехонин Б.В., Семячкина А.Н., Маккаев Х.М. Коллаген I, III, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных синдромом Элерса – Данло и cutis laxa // Архив патологии. – 1988. – № 12. – С. 41–48.