

Аллергический контактный дерматит на никель

О.Б. Тамразова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

С.П. Селезнев³, <https://orcid.org/0000-0002-7045-4636>, selezserpavl@mail.ru

¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Резюме

В статье представлены основные сведения о никель-ассоциированном аллергическом контактом дерматите (НАКД). Никель является распространенным металлом, который повсеместно применяется в сплавах при изготовлении украшений, фурнитуры и бытовых предметов. Контакт с данным металлом нередко приводит к развитию аллергического контактного дерматита у сенсibilизированных людей. Частота распространенности НАКД среди населения велика: заболеванием страдают до 19% взрослого населения и около 10% детей и подростков. Отмечено, что у лиц женского пола сенсibilизация к никелю наблюдается в несколько раз чаще, чем у мужчин. Определяющее значение в развитии аллергической реакции на никель имеет целостность кожного барьера, частота контактов с никельсодержащими предметами быта, наличие пирсинга, повышенная влажность и гипергидроз. Ионы никеля, поступающие в организм алиментарным путем, способны приводить как к сенсibilизации организма, так и формировать к нему толерантность. В основе патогенеза НАКД лежит классическая реакция гиперчувствительности замедленного типа. В работе представлены основные клинические формы данного алергодерматоза, а также характерные особенности течения заболевания. Детально разобраны особенности течения НАКД у пациентов с атопическим дерматитом (АтД). Представленные данные наглядно демонстрируют, что контактная аллергия на никель способна не только поддерживать, но и значительно отягощать течение АтД. Схематически отображены основные критерии дифференциальной диагностики между простым контактным и аллергическим контактным дерматитами. Отмечена необходимость ранней идентификации и прекращения контакта с никельсодержащими предметами быта в качестве начального этапа лечения НАКД. Основным методом лечения заболевания является местная терапия топическими глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: никель, аллергический контактный дерматит, пирсинг, атопический дерматит, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Тамразова О.Б., Селезнев С.П. Аллергический контактный дерматит на никель. *Медицинский совет.* 2022;16(3):121–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nickel allergic contact dermatitis

Olga B. Tamrazova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Sergey P. Seleznev³, <https://orcid.org/0000-0002-7045-4636>, selezserpavl@mail.ru

¹ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

The article provides basic information about nickel-associated allergic contact dermatitis (NACD). Nickel is a common metal that is commonly used in alloys for jewelry, accessories and household items. Contact with this metal often leads to the development of allergic contact dermatitis in sensitized individuals. The prevalence of NACD among the population is high: up to 19% among adults and about 10% among children and adolescents. It is noted that in female's sensitization to nickel is observed several times more often than in males. On the risk of developing an allergic reaction to nickel, the integrity of the skin barrier, the frequency of contacts with nickel-containing household items, the presence of piercings, high humidity and hyperhidrosis are of decisive importance. Nickel ions entering the body through the alimentary route are capable of both sensitizing the body and forming tolerance to it. The pathogenesis of NACD is based on the classic delayed-type hypersensitivity reaction. The main clinical forms of this allergic dermatosis, as well as the characteristic features of the course of the disease are presented. The features of the course of NACD in patients with atopic dermatitis (AD) are analyzed in detail. The presented data clearly demonstrate that contact allergy to nickel can not only maintain, but also significantly aggravate the course of AD. The main criteria for the differential diagnosis between simple contact and allergic contact dermatitis are shown schematically. The need for early identification and termination of contact with nickel-containing household items is noted as the initial stage of NACD treatment. The main treatment for NACD is local therapy with topical glucocorticosteroids.

Keywords: nickel, allergic contact dermatitis, piercing, atopic dermatitis, glucocorticosteroids

For citation: Tamrazova O.B., Seleznev S.P. Nickel allergic contact dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дерматит – заболевание, характеризующееся воспалением кожи, которое возникает в результате воздействия на кожу агентов внешней среды химической или физической природы. Дерматиты, вызванные облигатными раздражителями, называются простыми, вызванные факультативными факторами – аллергическими. Аллергические контактные дерматиты могут развиваться в результате реакции на любое вещество. В этом случае определяющим фактором является не характер химического вещества, а чувствительность к нему определенного человека.

Несмотря на расхожее представление о никель-ассоциируемом аллергическом контактном дерматите (НАКД), это заболевание распространено отнюдь не только среди работников больших производственных цехов, сталелитейных предприятий и среди людей, постоянно контактирующих с данным металлом. При более глубоком изучении вопроса становится ясно, что на сегодняшний день сенсибилизация к никелю в подавляющем большинстве случаев развивается в повседневной жизни. Среди металлов, которые могут стать причиной аллергического контактного дерматита, никель значительно превалирует над серебром и золотом. Украшения, бижутерия, часы, рабочие инструменты, ключи, монеты, аксессуары для одежды, гитарные струны – все эти предметы могут содержать никелевый сплав. Разнообразие локализации и выраженность аллергической реакции нередко отражает образ жизни пациента, что делает диагностику данного дерматоза трудоемким, но увлекательным процессом, заставляющим использовать как клиническое, так и дедуктивное мышление.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Никель был впервые идентифицирован как элемент в 1751 г. швейцарским химиком Акселем Кронстедтом. В 1800-х гг. никель был внедрен в производство металлических сплавов с медью и цинком. Высокая ценность никеля связана со многими присущими ему качествами: высокой прочностью, длительным сроком службы, антикоррозийной стойкостью, жаропрочностью, низкой стоимостью и минимальными требованиями к обработке [1]. Впервые НАКД был описан в конце XIX в. как профессиональное заболевание рук и предплечий у мужчин, работающих с никелевым покрытием [2]. В дальнейшем при улучшении промышленной гигиены и технических разработок количество случаев поражения данным аллергодерматозом на производстве значительно уменьшилось. Тем не менее среди населения сенсибилизация к никелю остается высокой, что связано с увеличением объемов производства и применения никелевых сплавов в повседневной жизни. Так, в Дании экзема рук, связанная с никелем, была наиболее частой причиной стойкой инвалидности среди дерматологических заболеваний в период с 1970 по 1976 гг. [3]. Именно в Дании в 1990 г. впервые в мире был принят закон о регулировании применения в быту никельсодержащих сплавов с целью

снижения развития контактных аллергических реакций [4]. В 2001 г. после длительного согласования вступила в силу директива Европейского союза (ЕС) по защите граждан от воздействия данного металла [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ГРУППЫ РИСКА

По результатам патч-тестирования в течении последних трех десятилетий никель занимает 1-е место среди всех контактных аллергенов [5]. Распространенность сенсибилизации к данному металлу в общей популяции составляет приблизительно от 8 до 19% случаев среди взрослых и от 8 до 10% случаев среди детей и подростков [6–8]. Для всех стран характерна высокая сенсибилизация к никелю среди женщин и девочек-подростков, что обусловлено ношением бижутерии и ювелирных изделий, а также большей распространенностью пирсинга и прокалывания ушей. Разница в данном показателе между девочками и мальчиками с возрастом становится более значимой [9, 10]. Исследователями отмечено, что чувствительность к никелю возрастает с увеличением количества проколов (с 14,3% при 1 пирсинге до 34,0% при ≥5 пирсингах) [11]. Другими факторами риска развития аллергии у девушек-подростков является высокий уровень эстрогенов и повышенная проницаемость кожи, которая развивается при снижении уровня железа, что наблюдается при установлении менструального цикла. При обследовании взрослых женщин было выявлено, что аллергия на никель является фактором риска развития эндометриоза, однако объяснение данному факту пока не найдено [12].

Транскутанное поступление никеля в организм зависит от многих факторов. Поскольку роговой слой является основным препятствием для ионов данного металла, проникновение никеля значительно облегчается на участках с тонкой кожей (складки, лицо, шея, запястье) или при наличии дефектов кожного покрова, что способствует более быстрой диффузии частиц никеля [13]. Риск развития контактной аллергии значительно увеличивается при взаимодействии никельсодержащих бытовых предметов с сильными неорганическими кислотами (например, соляной и азотной кислотами), а также при избыточной секреции пота или при повышении его кислотности [14, 15]. Кроме этого, важным фактором, влияющим на сенсибилизацию, является продолжительность и количество контактов изделия с никелем с кожей путем трения [16, 17].

Наиболее часто причиной развития НАКД у детей и подростков является ношение бижутерии и украшений из драгоценных металлов, в сплаве которых содержится никель, а также металлической фурнитуры одежды и браслетов часов. К альтернативным источникам никеля, способствующим развитию контактной аллергии у детей, могут относиться самые разные предметы, с которыми контактировал ребенок [18, 19]. Например, заколки для волос, канцелярские товары, металлические коробки, игрушки и пр. [20, 21]. В некоторых случаях аллергические реакции развиваются на ортодонтические конструкции, содержащие никель, что может способствовать также развитию сенсибилизации к другим металлам: кобальту

и палладию. Является ли данный факт примером подлинной перекрестной аллергической реакцией, до сих пор не установлено [22–24]. М.-А. Morgen и А. Goossens отмечают, что распространенность аллергии на никель ниже у лиц, которые носили зубные скобки до пирсинга, чем у тех, кто сначала сделал пирсинг [25].

Доказано, что исход реакции организма на никель зависит не только от длительности, но и от типа воздействия. Интересным фактором, влияющим на риск развития НАКД, является употребление в повседневной жизни воды, богатой ионами никеля. Регулярное питье воды с высокой концентрацией никеля снижает вероятность развития контактных аллергических реакций в будущем [26]. Тем не менее у лиц, имеющих сенсibilизацию к данному металлу, пероральное поступление высоких доз никеля может способствовать развитию системного контактного дерматита. Спровоцировать развитие генерализованной аллергической реакции может частое употребление в пищу натуральных продуктов, богатых никелем (гречневая и овсяная крупы, пшеничные отруби, шоколад), а также пищевых продуктов, которые были подвергнуты консервированию в металлических банках (фасоль, горох, шпинат, малина, инжир, ананасы и др.) [9, 27]. В. Krecisz et al. представили клинический случай подростка без атопии, у которого развился аллергический контактный дерматит на металлы (никель, палладий и др.) после употребления какао [28]. Было установлено, что системные реакции на никель дозозависимы. Результаты исследований показывают, что у 1% людей может развиться системный контактный дерматит при ежедневном потреблении никеля, содержащегося в питьевой воде и пище в дозах от 0,22 до 0,35 мг [29]. При ведении пациентов с выявленной сенсibilизацией больным следует рекомендовать специальную диету с низким содержанием никеля [30]. Противоречивые факты об оральном воздействии никеля на организм свидетельствуют о том, что формирование толерантности или сенсibilизации к данному металлу во многом зависит от индивидуальных особенностей организма.

ПАТОГЕНЕЗ

НАКД является классической формой реакции гиперчувствительности замедленного типа, для инициации которой необходима предварительная сенсibilизация организма (фаза индукции) аллергеном. Поскольку сенсibilизирующие кожу ионы никеля являются гаптенами и характеризуются малой величиной, то для формирования аллергических реакций данные вещества должны соединиться с белковой фракцией и сформировать устойчивую антигенную ассоциацию. Гаптен-протеиновый комплекс захватывается дендритными клетками (клетки Лангерганса) и переносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит представление этого комплекса Т-лимфоцитам [31, 32]. В дальнейшем в паракортикальной зоне образуется клон специфических клеток памяти и Т-эффекторов, которые попадают в кровотоки. По окончании данной фазы человек становится чувствительным к аллергену [33].

Фаза возбуждения или клинических проявлений иницируется при повторных контактах с никельсодержащими предметами быта. Ионы никеля захватываются дендритными клетками и представляются специфическими эффекторными Т-клетками главному комплексу гистосовместимости II класса. Данные процессы приводят к выделению медиаторов воспаления, активации резидентных в коже Т-клеток памяти и привлечению их из системы кровообращения через активацию эндотелия [34]. Представленный каскад событий сопровождается развитием экзематозной воспалительной кожной реакции на месте контакта. Воспалительный ответ проявляется миграцией моноцитов в поврежденную область, созреванием их до макрофагов и привлечением большего количества Т-клеток. Специфические Т-лимфоциты воздействуют на кератиноциты, вследствие чего выделяются многочисленные цитокины, которые усиливают воспалительный ответ и вызывают воспаление кожи [35].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют следующие клинико-морфологические варианты течения НАКД:

- эритематозный (эритематозно-сквамозный);
- везикулезный и буллезный;
- папулезный (лихеноидный, лимфоматоидный);
- гиперкератотический (при хроническом течении) [36].

Как и все аллергические контактные дерматиты, НАКД характеризуется определенными клиническими особенностями течения заболевания:

- полиморфностью высыпаний с преобладанием экзематозного компонента;
- длительностью течения с рецидивами при повторных контактах;
- наличием скрытого периода между первым контактом с раздражителем и развитием клинической картины;
- четкой специфичностью – дерматит развивается под влиянием строго определенного аллергена;
- интенсивной воспалительной реакцией, развивающейся при попадании на кожу даже низких концентраций аллергена и при коротком времени его воздействия;
- постепенным усилением воспалительных симптомов и зуда (феномен «crescendo»);
- распространенностью (обширностью) поражения, выходящего далеко за пределы площади воздействия раздражителя;
- наличием папулезных элементов в очагах поражения;
- жалобами пациентов на зуд.

Фаза клинических проявлений НАКД всегда сопровождается зудом. При остром течении заболевания в случаях появления везикулезно-буллезной сыпи пациентов могут беспокоить и болевые ощущения. Остро протекающий НАКД характеризуется эритемой, зудящими папулами, везикулами и буллами, серозными корками (рис. 1–3), тогда как хроническая форма протекает с застойной гиперемией, инфильтрацией, лихенификацией, трещинами, шелушением и сухостью кожи, а иногда и атрофией (рис. 4–6) [37–39].

- **Рисунок 1.** Атопический дерматит и аллергический контактный дерматит на никель в серьгах у девочки
- **Figure 1.** Atopic dermatitis and allergic contact dermatitis to nickel in earrings in a girl



Эритематозно-сквамозные очаги на щеках и эритематозно-везикулезные высыпания на мочке уха

- **Рисунок 2.** Аллергический контактный дерматит на никель у подростка, развившийся после ношения ремня с металлической пряжкой
- **Figure 2.** Allergic contact dermatitis to nickel in a teenager who developed after wearing a belt with a metal buckle



Эритематозно-сквамозные очаги на коже в околопупочной области

- **Рисунок 3.** Аллергический контактный дерматит на никель в серьгах
- **Рисунок 3.** Allergic contact dermatitis to nickel in earrings



Эритематозно-везикулезные высыпания на мочке уха

- **Рисунок 4.** Аллергический контактный дерматит на сульфат никеля у женщины 43 лет
- **Figure 4.** Allergic contact dermatitis to nickel sulfate in a 43-year-old woman



Лихеноидные пигментированные очаги на коже в области спины на месте постоянного трения кожи с металлической застежкой нижнего белья

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАКД У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Отмечено, что у 34% детей с положительным результатом никелевой контактной аллергии при тестировании в анамнезе обнаруживался сопутствующий атопический дерматит (АтД), сопровождающийся тяжелым течением с выраженным зудом. В некоторых случаях стоматологические металлосодержащие конструкции с никелем могут не только вызвать системно индуцированное развитие дерматита на веках, пальцах, ушах, периорбитальной области, но и «поддерживать» тяжелое течение АтД [40]. На сенсibilизацию к никелю при АтД может влиять несколько факторов, которые связаны как с факторами окружающей среды, так и с генетикой [41].

Дефект эпидермального барьера у пациентов с АтД в большей степени ассоциирован с мутациями в гене

филаггрина (FLG). Нарушение хелатных функций кожного покрова и пониженное подкисление, связанное с дефицитом филаггрина, приводят к усиленному проникновению ионов никеля через роговой слой, обедненный гистицином [42]. Кроме того, известно, что продукты разложения филаггрина у здоровых детей ингибируют колонизацию золотистого стафилококка, поэтому у пациентов с АтД, имеющих дефицит данного белка, может отмечаться как тенденция к развитию аллергии на никель, так и значительное инфицирование кожи стафилококком (рис. 7) [42]. В совокупности эти два фактора значительно утяжеляют течение атопического заболевания [43]. Связь между *S. aureus*, АтД и аллергией на никель осложняется тем, что никель, как и другие металлы, влияет на фагоцитарную активность бактерий [44]. Было обнаружено, что никель подавляет процесс фагоцитоза бактерий полиморфноядерными лейкоцитами, что приводит к сохранению *S. aureus* на коже, образованию

- **Рисунок 5.** Аллергический контактный дерматит на никель
- **Figure 5.** Allergic contact dermatitis to nickel



Гиперкератотические очаги в надлобковой области на месте постоянного трения кожи с пуговицей брюк

биофлек и, таким образом, способствует дальнейшему ухудшению течения АгД. Полифосфатные тельца в клетках бактерий ответственны за связывание и секвестрацию больших количеств никеля во время инфицирования *S. aureus*, что делает стафилококк уникальным переносчиком следов металлов и играет важную роль в поддержании бактериальной колонизации у пациентов с АгД [45].

ДИАГНОСТИКА

Для своевременной диагностики НАКД необходимо тщательно собрать анамнез заболевания. Стоит обратить внимание на особенности быта пациента, его привычки, соответствующие возрасту и образу жизни. При всех клинических и анамнестических признаках аллергического контактного дерматита необходимо идентифицировать аллерген.

- **Рисунок 6.** Аллергический контактный дерматит на никель у ребенка 12 лет
- **Figure 6.** Allergic contact dermatitis to nickel in a 12-year-old child

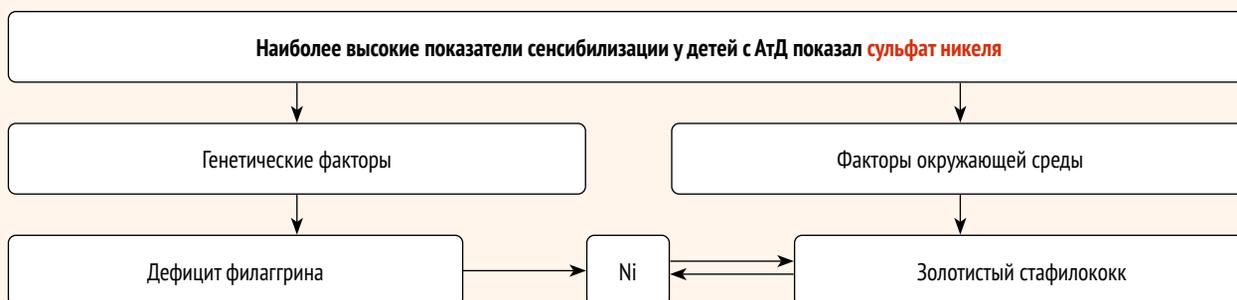


Эритематозно-сквамозные очаги на коже в околопупочной области на месте постоянного трения кожи с пуговицей джинсов

Основным методом диагностики НАКД является патч-тестирование 5%-м сульфатом никеля (2,0 мг/см²) [46]. Несмотря на то, что хлорид никеля более точно имитирует реальное воздействие никелевых сплавов на кожу человека, 5%-й сульфат никеля вызывает меньшее раздражение, сохраняя при этом диагностическую точность данного метода исследования [47, 48]. С целью изучения индивидуальной степени чувствительности организма практикуется поочередное нанесение пластырей с различной концентрацией ионов никеля [49].

Вследствие схожести клинических проявлений нередко могут возникать трудности в дифференциальной диагностике между простым контактным дерматитом и аллергическим контактным дерматитом. В представленной схеме отражены основные отличительные черты обеих нозологий (*табл. 1*) [50].

- **Рисунок 7.** Патогенез аллергического контактного дерматита на никель при atopическом дерматите
- **Figure 7.** Pathogenesis of allergic contact dermatitis to nickel in atopическом дерматите



Дефект филаггрина приводит к ощелачиванию кожи, что способствует как усиленному проникновению ионов никеля через роговой слой, так и колонизации *S. aureus*

Снижение фагоцитарной активности гранулоцитов против *S. aureus*

Полифосфатные тельца в клетках бактерий *S. aureus* связывают ионы никеля, что делает стафилококк переносчиком металлов, и играют важную роль в поддержании бактериальной колонизации у пациентов с АгД

● **Таблица.** Дифференциальная диагностика простого контактного дерматита и аллергического контактного дерматита, основанная на клинических проявлениях

● **Table.** Differential diagnosis of irritant contact dermatitis and allergic contact dermatitis based on clinical manifestations

| Дифференциальная диагностика ПКД и АКД (клинические проявления) | | |
|---|---|---|
| Критерии | Простой контактный дерматит | Аллергический контактный дерматит |
| Топическая локализация | ограничивается областью контакта | высыпания выходят за границы воздействия |
| Границы пораженной области | четко очерченные | размытые |
| Особенности течения | острое с постепенным разрешением | медленное развитие заболевания с нарастанием симптомов |
| | феномен «decrecendo»* | феномен «crescendo»* |
| Клиническая картина | эритема, пузыри, корки, шелушение, лихенификация, трещины | эритема, пузыри, шелушение, лихенификация, трещины + папулезные элементы* |
| Жалобы | боль, стянутость кожи, болезненность | зуд/жжение |

* дифференциальный диагноз между ПКД и АКД, основанный исключительно на клинических признаках, может быть затруднен – требуется проведение патч-тестов

ЛЕЧЕНИЕ

Ведение пациентов с НАКД целесообразно начинать с полного прекращения контакта с аллергеном. Однако иногда полной элиминации не удается добиться в связи с возможными перекрестными реакциями.

Общая терапия. При генерализованном и системном НАКД (если распространенность поражения больше 20% кожного покрова), а также дерматите, протекающем с формированием выраженной везикулезной и буллезной сыпью, показано назначение кортикостероидов короткого действия (в/в или в/м) в дозе 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней с постепенным снижением дозы. При распространенных дерматитах, сопровождающихся выраженным зудом, рекомендованы инъекционные антигистаминные препараты (в/м или в/в). Сочетанное применение системных стероидов и антигистаминных препаратов назначается для предотвращения обострения кожного процесса, в котором контактный аллерген может выступать в роли триггера, в том случае, если НАКД ассоциирован с аллергодерматозами (например, с атопическим дерматитом).

Местная терапия. Основные наружные средства, применяемые при лечении НАКД, – топические глюкокортикостероиды (ТГКС). При остром и подостром течении заболевания рекомендовано начинать терапию со стероидов сильной потенции, что поможет остановить зуд и предотвратит развитие распространенных форм. При развитии НАКД у детей, а также при локализации дерматита на лице, веках, в складках и на сгибательных поверхностях конечностей рекомендовано использовать негалоенизированные глюкокортикостероидные препараты. В случае осложнения НАКД микробной инфекцией целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие, помимо ГКС, антибиотик и противогрибковые компоненты [51].

Эксперты CALM-IT (Course of Advanced Learning for the Management of Itch) в рекомендациях по местному купиро-

ванию зуда при различных кожных заболеваниях выделяют топический кортикостероид – метилпреднизолон ацепонат – как препарат, обладающий наиболее высоким терапевтическим индексом в лечении зудящих дерматозов, в т. ч. и аллергического контактного дерматита [52]. Метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) – современный негалоенизированный топический глюкокортикостероид 4-го поколения, относящийся к классу сильных стероидов. Доказана его высокая противовоспалительная активность: особенности механизма действия препарата заключаются в активации пролекарства эстеразами в очаге воспаления, в высокой скорости адгезии в кожу и быстрым началом действия благодаря высокой липофильности и сродству к рецепторам клеток-эффекторов воспаления. Метилпреднизолон ацепонат характеризуется минимальным проникновением в кровеносное русло (0,27–2,5%), полной и быстрой инактивацией за счет связывания с глюкуроновой кислотой [52, 53].

Высокая противовоспалительная активность метилпреднизолон ацепоната сочетается с минимальной выраженностью нежелательных явлений (атрофогенным потенциалом, влиянием на системный баланс кортикостероидов). Соотношение указанных «положительных» и «отрицательных» факторов препарата исчисляется как терапевтический индекс топических кортикостероидов (ТИХ). Установлено, что метилпреднизолон ацепонат имеет один из самых высоких терапевтических индексов (ТИХ 2,0) в сравнении с другими топическими стероидами¹ [54, 55], что позволяет применять его не только у взрослых, но и у детей. Выраженное противозудное действие после применения препарата Адвантан у большинства пациентов отмечается через 2–3 дня [56, 57]. Эффективность крема Адвантан, применяемого 1 или 2 раза в день, была сопоставима с эффективностью крема бетаметазона валерата, применяемого 2 раза в день, у взрослых с АтД [58, 59].

¹ Advantan, methylprednisolone aceponate, SmPC, Intendis GmbH, Max-Dohrn-Str. 10, 10589 Berlin, Germany Approval code: G.ADV.09.2013.0003.

Преимуществом Адвантана является наличие 4-х лекарственных форм препарата, содержащих 0,1% действующего вещества (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь), что делает возможным грамотное применение препарата пациентами с различными формами и стадиями кожного процесса [55]. Большинство систематических классификаций определяют метилпреднизолон ацепонат как сильнодействующее вещество, независимо от своей лекарственной формы, что еще раз подчеркивает уникальность препарата [60–62].

Адвантан является оригинальным немецким препаратом. Весь массив данных научных клинических исследований получен с использованием этого препарата, поэтому результаты исследований не могут быть прямо экстраполированы на воспроизведенные препараты (дженерики). На это, в частности, указывает тот факт, что в инструкциях по применению воспроизведенных препаратов нет следующего указания, которое имеется в инструкции к Адвантану: «в ходе клинических исследований при применении Адвантана до 12 нед. у взрослых и до 4 нед. у детей (в т. ч. раннего возраста) не было выявлено развития атрофии кожи, телеангиэктазий, стрий и угреподобных высыпаний»².

² Адвантан® (Advantan®) инструкция по применению. Справочник лекарственных средств VIDAL. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/advantan__11#:~:text=%D0%92%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%BC%20%D0%B8%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D1%8F%D0%BC%20%D1%81%204.%D0%BD%D0%B5%20%D0%B4%D0%BE%D0%BB%D0%B6%D0%B5%D0%BD%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B2%D1%8B%D1%88%D0%B0%D1%82%D1%8C%20%20%D0%BD%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D1%8C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря своим уникальным характеристикам никель еще длительное время будет применяться в изготовлении бытовых предметов, неизбежно способствуя развитию аллергического контактного дерматита у сенсibilizированных лиц. В последние десятилетия активно принимаются законы и директивы по урегулированию допустимых концентраций никеля в предметах быта, что способствует снижению распространенности контактной аллергии среди населения [63]. Однако никель и по сей день остается «главным» контактным аллергеном, который приводит к развитию НАКД не только у детей, но и у взрослых [64]. Данный факт обуславливает необходимость ограничения прямых контактов с никельсодержащими предметами в быту особенно среди детей и подростков, проведения диагностического патч-тестирования и активной терапии НАКД для предотвращения развития вторичного инфицирования. Важно объяснить пациенту, что основой профилактики НАКД служит отказ от пирсинга, регулярного ношения бижутерии, в особенности, во время интенсивной физической деятельности, пребывания на солнце и купания. Пациентам с подтвержденными НАКД рекомендуется также ограничить поступление цинка с продуктами питания и водой [65].



Поступила / Received 17.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 26.11.2021

Принята в печать / Accepted 04.02.2022

Список литературы / References

- Weston W.L., Weston J.A. Allergic contact dermatitis in children. *Am J Dis Child.* 1984;138(10):932–936. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140480034012>.
- Blascho A. Die Berufsdermatosen der Arbeiter. Das Galvanisiererekm. *Dtsch Med Wschr.* 1889;15:925–927.
- Menné T., Bachmann E. Permanent disability from skin diseases. A study of 564 patients registered over a six year period. *Derm Beruf Umwelt.* 1979;27(2):37–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/487941/>.
- Menné T., Rasmussen K. Regulation of nickel exposure in Denmark. *Contact Dermatitis.* 1990;23(1):57–58. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1990.tb00093.x>.
- Thyssen J.P., Uter W., McFadden J., Menné T., Spiewak R., Vigan M. et al. The EU Nickel Directive revisited – future steps towards better protection against nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 2011;64(3):121–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01852.x>.
- Diepgen T.L., Ofenloch R.F., Bruze M., Bertuccio P., Cazzaniga S., Coenraads P.-J. et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):319–329. <https://doi.org/10.1111/bjd.14167>.
- Mortz C.G., Lauritsen J.M., Bindslev-Jensen C., Andersen K.E. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):523–532. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04078.x>.
- Fors R., Persson M., Bergström E., Stenlund H., Szymne B., Stenberg B. Nickel allergy – prevalence in a population of Swedish youths from patch test and questionnaire data. *Contact Dermatitis.* 2008;58(2):80–87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01257.x>.
- Herro E.M., Russell K., Jacob S.E. Allergic Contact Dermatitis in Children: A Guide to Diagnosis and Management. *Practical Dermatology for Pediatricians.* 2010;27–34. Available at: http://bmctoday.net/practical-dermatology/pdfs/PEDS1010_AllergiesFea.pdf.
- Silverberg N.B., Licht J., Friedler S., Sethi S., Laude T.A. Nickel contact hypersensitivity in children. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(2):110–113. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00057.x>.
- Warshaw E.M., Aschenbeck K.A., DeKoven J.G., Maibach H.I., Taylor J.S., Sasseville D. et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007–2014. *Dermatitis.* 2017;28(6):333–341. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000324>.
- Yuk J.-S., Shin J.S., Shin J.-Y., Oh E., Kim H., Park W.I. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139388>.
- Fullerton A., Andersen J.R., Hoelgaard A., Menné T. Permeation of nickel salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis.* 1986;15(3):173–177. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01320.x>.
- Hostýnek J.J., Dreher F., Nakada T., Schwindt D., Anigbogu A., Maibach H.I. Human stratum corneum adsorption of nickel salts. Investigation of depth profiles by tape stripping in vivo. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2001;(212):11–18. <https://doi.org/10.1080/000155501753279587>.
- Hostýnek J.J., Dreher F., Pelosi A., Anigbogu A., Maibach H.I. Human stratum corneum penetration by nickel. In vivo study of depth distribution after occlusive application of the metal as powder. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2001;(212):5–10. <https://doi.org/10.1080/000155501753279578>.
- Jellesen M.S., Hilbert L.R., Menné T., Møller P. Nickel-containing coins: a health risk for nickel-sensitive individuals? *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1301–1302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07550.x>.
- Fournier P.-G., Govers T.R. Contamination by nickel, copper and zinc during the handling of euro coins. *Contact Dermatitis.* 2003;48(4):181–188. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2003.00028.x>.
- Jacob S.E. Xbox – a source of nickel exposure in children. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):115–116. <https://doi.org/10.1111/pde.12254>.
- Seidenari S., Manzini B.M., Motolese A. Contact sensitization in infants: report of 3 cases. *Contact Dermatitis.* 1992;27(5):319–320. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb03288.x>.
- Jensen P., Hamann D., Hamann C.R., Jellesen M.S., Jacob S.E., Thyssen J.P. Nickel and cobalt release from children's toys purchased in Denmark and the United States. *Dermatitis.* 2014;25(6):356–365. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000084>.
- Parker J.K., Eng D.J., Rasmussen A., Rundle C.W., Bergman D., Jacob S.E. Unreported Sources of Nickel Exposure in Community-Based Facilities Frequented by Children. *Dermatitis.* 2017;28(3):224–226. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000271>.

22. Olms C., Schor J., Yahiaoui-Doktor M. Potential Co-Factors of an Intraoral Contact Allergy-A Cross-Sectional Study. *Dent J (Basel)*. 2020;8(3):83. <https://doi.org/10.3390/dj8030083>.
23. Muris J., Goossens A., Gonçalo M., Bircher A.J., Giménez-Arnau A., Foti C. et al. Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys. *Contact Dermatitis*. 2015;72(5):286–296. <https://doi.org/10.1111/cod.12527>.
24. Lagrelius M., Wahlgren C.-F., Matura M., Kull I., Lidén C. High prevalence of contact allergy in adolescence: results from the population-based BAMSE birth cohort. *Contact Dermatitis*. 2016;74(1):44–51. <https://doi.org/10.1111/cod.12492>.
25. Morren M.-A., Goossens A. Contact Allergy in Children. In: Johansen J.D., Frosch P.J., Lepoittevin J.-P. *Contact Dermatitis*. 8th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. 1252 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03827-3_48.
26. Smith-Sivertsen T., Tschachtchine V., Lund E. Environmental nickel pollution: Does it protect against nickel allergy? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):460–462. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120443>.
27. Nijhawan R.I., Matiz C., Jacob S.E. Contact dermatitis: from basics to allergodromes. *Pediatr Ann*. 2009;38(2):99–108. <https://doi.org/10.3928/00904481-20090201-07>.
28. Krecisz B., Chomiczewska D., Kiec-Swierczynska M., Kaszuba A. Systemic contact dermatitis to nickel present in cocoa in 14-year-old boy. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):335–336. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01235.x>.
29. Jensen C.S., Menné T., Johansen J.D. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2006;54(2):79–86. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00773.x>.
30. Warshaw E.M., Aschenbeck K.A., DeKoven J.G., Maibach H.I., Taylor J.S., Sasseville D. et al. Epidemiology of pediatric nickel sensitivity: Retrospective review of North American Contact Dermatitis Group (NACDG) data 1994–2014. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):664–671. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.071>.
31. Martin S.F. New concepts in cutaneous allergy. *Contact Dermatitis*. 2015;72(1):2–10. <https://doi.org/10.1111/cod.12311>.
32. Schmidt M., Goebeler M. Nickel allergies: paying the Toll for innate immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(10):961–970. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0780-0>.
33. Kaplan D.H., Igyártó B.Z., Gaspari A.A. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(2):114–124. <https://doi.org/10.1038/nri31510>.
34. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014;41(5):694–707. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.008>.
35. Malten K.E., Nater J.P., van Ketel W.G. *Patch testing guidelines*. Nijmegen: Dekker & van de Vegt, 1976. 135 p.
36. Mowad C.M., Anderson B., Scheinman P., Pootongkam S., Nedorost S., Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1029–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1139>.
37. Кроучук Д.П., Манчини А.Дж. (ред.). *Детская дерматология*. М.: Практическая медицина; 2010. 608 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/27023123-Detskaya-dermatologiya-pediatric-dermatology-a-quick-reference-guide-spravochnik-otdel-dermatologii-amerikanskoj-akademii-pediatrii.html>.
38. Krowchuk D.P., Mancini A.J. (eds.). *Pediatric Dermatology*. Elk Grove Village, IL: Section on Dermatology, American Academy of Pediatrics; 2007. 553 p. Available at: <https://archive.org/details/pediatricdermato0000unse>.
39. Cheng J., Zug K.A. Fragrance allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2014;25(5):232–245. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000067>.
40. Saary J., Qureshi R., Palda V., DeKoven J., Pratt M., Skotnicki-Grant S., Holness L. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):845. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.075>.
41. Goossens A., Neyens K., Vigan M. Contact allergy in children. In: *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer; 2001. 581 p. https://doi.org/10.1007/978-3-662-10302-9_30.
42. Allen H.B., Vaze N.D., Choi C., Hailu T., Tulbert B.H., Cusack C.A., Joshi S.G. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8627>.
43. Ross-Hansen K., Østergaard O., Tanassi J.T., Thyssen J.P., Johansen J.D., Menné T., Heegaard N.H.H. Filaggrin is a predominant member of the denaturation-resistant nickel-binding proteome of human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1164–1166. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.445>.
44. Bogdali A.M., Antoszczyk G., Dyga W., Obtulowicz A., Bialecka A., Kasprovicz A. et al. Nickel allergy and relationship with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;33:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.06.009>.
45. Rae T. The action of cobalt, nickel and chromium on phagocytosis and bacterial killing by human polymorphonuclear leucocytes; its relevance to infection after total joint arthroplasty. *Biomaterials*. 1983;4(3):175–180. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(83\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0142-9612(83)90006-6).
46. Gonzalez H., Jensen T.E. Nickel sequestering by polyphosphate bodies in *Staphylococcus aureus*. *Microbios*. 1998;93(376):179–185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9721673/>.
47. Johansen J.D., Aalto-Korte K., Agner T., Andersen K.E., Bircher A., Bruze M. et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195–221. <https://doi.org/10.1111/cod.12432>.
48. Menné T., Calvin G. Concentration threshold of non-occluded nickel exposure in nickel-sensitive individuals and controls with and without surfactant. *Contact Dermatitis*. 1993;29(4):180–184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03533.x>.
49. Lidén C., Andersson N., Julander A., Matura M. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. *Contact Dermatitis*. 2016;74(6):360–367. <https://doi.org/10.1111/cod.12568>.
50. Fischer L.A., Johansen J.D., Menné T. Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):723–729. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08095.x>.
51. Матева В., Ангелова-Фисчер И. Irritant Contact Dermatitis: Clinical Aspects. In: Maibach H., Honari G. *Applied Dermatotoxicology*. Boston: Academic Press; 2014. 11–39 p. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-420130-9.00002-5>.
52. Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический контактный дерматит (L23). *Российский аллергологический журнал*. 2016;13(6):52–57. <https://doi.org/10.36691/RIA377>.
53. Fedenko E.S., Elisyutina O.G. Federal clinical recommendations. Allergic contact dermatitis (L23). *Russian Journal of Allergy*. 2016;13(6):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RIA377>.
54. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.
55. Самгин М.А., Иванов О.Л., Монахов С.А. Авантан в терапии воспалительных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005;(2):30–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17327420>.
56. Sagmin M.A., Ivanov O.L., Monakhov S.A. Advantan in the treatment of inflammatory dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2005;(2):30–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17327420>.
57. Волкова Е.Н., Ланге Д.А., Родина Ю.А., Тарасова М.В. Метилпреднизолон ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;(5):84–88. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9014/>.
58. Volkova E.N., Lange D.A., Rodina Yu.A., Tarasova M.V. The use of methylprednisolone aceponate in the combined treatment of chronic dermatoses: analysis of erroneous applications. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010;(5):84–88. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9014/>.
59. Тамразова О.Б. Зуд у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2014;4(39):27–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27192793>.
60. Tamrazova O.B. Itching in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2014;4(39):27–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27192793>.
61. Niedner R., Zaumseil R.-P. Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses – An Observational Study in 558 Children. *Akt Dermatol*. 2004;30(6):200–203. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814472>.
62. Ponte G.L., Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 6:9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x>.
63. Curto L., Carnero L., López-Aventin D., Travería G., Roura G., Giménez-Arnau A.M. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(10):1356–1362. <https://doi.org/10.1111/jdv.12292>.
64. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat*. 1992;3 (Suppl 2):13–15. <https://doi.org/10.3109/09546639209092767>.
65. Самараса J.G., Gimenez-Arnau A. Глюкокортикоиды местные. В: Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.) *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 736 с.
66. Samarasa J.G., Gimenez-Arnau A. Glucocorticoides locales. In: Katsambas A.D., Lotti T.M. (eds.) *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin, New York: Springer; 2003. 804 p.
67. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol*

- Venerol.* 2011;25(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x>.
62. Korting H.C., Maibach H.I. (eds.) Topical Glucocorticoids with Increased Benefit / Risk Ratio. *Curr Probl Dermatol.* 1993;21:157–169. <https://doi.org/10.1159/000422375>.
63. Johansen J.D., Menné T., Christophersen J., Kaaber K., Veien N. Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in denmark between 1985–86 and 1997–98, with a special view to the effect of preventive strategies. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):490–495. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03362.x>.
64. Ahlström M.G., Menné T., Thyssen J.P., Johansen J.D. Nickel allergy in a Danish population 25 years after the first nickel regulation. *Contact Dermatitis.* 2017;76(6):325–332. <https://doi.org/10.1111/cod.12782>.
65. Silverberg N.B., Pelletier J.L., Jacob S.E., Schneider L.C. Nickel Allergic Contact Dermatitis: Identification, Treatment, and Prevention. *Pediatrics.* 2020;145(5):e20200628. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0628>.

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры дерматовенерологии, факультет повышения квалификации медицинских работников, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; anait_tamrazova@mail.ru

Селезнев Сергей Павлович, врач-дерматоонколог, Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1; selezserpavl@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr.Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the Department of Dermatovenerology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

Sergey P. Seleznev, Oncologist, City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; selezserpavl@mail.ru