

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

В.В. Деркач

Владивостокским государственный медицинский университет, Дальневосточный филиал
НИИ нологии СО РАМН (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

клинической имму-

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, терапия.

Обследовано 94 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет, страдавших атопическим дерматитом. Все детям проводилось аллерго-иммунологическое обследование до лечения и через 1, 3 и 6 месяцев после применения традиционной терапии в комбинации с ликопидом и аллергенспецифической иммунотерапией. Показано, что определение иммунного и цитокинового статуса помогает выбрать наиболее адекватные методы коррекции имеющихся нарушений, а включение сочетанного лечения - ликопид и ускоренная аллергенспецифическая терапия неинфекционными аллергенами - приводило к повышению терапевтической эффективности, уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности периодов ремиссии и коррекции исходно измененных цитокиновых показателей.

Атопический дерматит занимает одно из ведущих мест в структуре аллергопатологии детского возраста. Его распространенность среди детей и подростков в развитых странах составляет 10-37%, в России этот показатель около 5,9%. [1, 2, 6, 8]. Актуальность разработки и оптимизации программ терапии атопического дерматита у детей обусловлена высокой распространенностью болезни, ранней хронизацией процесса, недостаточностью фармакологического контроля и косметическими дефектами. Все это негативно влияет на социальную адаптацию, качество жизни и может приводить к инвалидизации детей.

Патогенез атопического дерматита многокомпонентный: главную роль в развитии заболевания играют иммунные нарушения. Основной иммунопатологический механизм заключается в двухфазном изменении соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типов. В острой фазе происходит активация Т-хелперов 2-го типа, что приводит к избыточной продукции иммуноглобулин-Е-антител. Хроническую фазу болезни характеризует преобладание Т-хелперного ответа 1-го типа [1,2,4, 5, 7].

Единственным методом патогенетического воздействия при атопических заболеваниях, в результате которого происходит изменение иммунного ответа на причинно-значимый аллерген, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Ее эффективность доказана при бронхиальной астме, поллинозе. Известно, что при АСИТ происходит уменьшение признаков аллергического воспаления, что свидетельствует о перестройке характера клеточного и цитокинового ответов [1]. В литературе есть немногочисленные сведения о применении АСИТ при атопическом дерматите - всего 16 исследований за 15 лет

[1, 2]. Большинство работ продемонстрировало положительные результаты и достаточно высокую эффективность этого метода, что позволяет рассматривать АСИТ как один из перспективных путей лечения атопического дерматита.

Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков вторичной иммунной недостаточности при аллергических заболеваниях выдвинули на приоритетное место проблему разработки и назначения иммунотерапии [2]. С.Ю. Резайкина [3] выявила у больных атопическим дерматитом выраженное снижение функциональной активности нейтрофилов, которая восстанавливалась при приеме ликопида. В результате применения этого препарата в комплексной терапии атопического дерматита существенно снижалась частота обострений заболевания и наблюдалась выраженная коррекция измененных лабораторных показателей [3]. По данным Е.С. Феденко [4, 5], положительный эффект, особенно в случаях атопического дерматита с часторецидивирующей пиодермией, оказывали полиоксидоний, диуцифон, включенные в схему комбинированной терапии.

Остается актуальной разработка программ терапии атопического дерматита, сочетающих в себе патогенетическую направленность, коррекцию иммунной недостаточности и цитокинового дисбаланса. Целью настоящего исследования явилась разработка программы комбинированной терапии атопического дерматита у детей с учетом особенностей нарушений иммунной системы и цитокиновой регуляции.

Материал и методы. На базе детской городской клинической больницы Владивостока было обследовано 94 ребенка с атопическим дерматитом в возрасте от 3 до 18 лет с длительностью заболевания от 1 года до 15 лет. Все больные поступали в стационар в периоде обострения. Диагноз был установлен согласно критериям, предложенным J. Hanifin и G. Rajka (1980) [9]. Для оценки степени тяжести использовалась шкала SCORAD (Severit Scoring of Atopic Dermatitis). Легкое течение болезни отмечено у 32 детей (индекс SCORAD менее 20), средняя степень тяжести зарегистрирована в 47 случаях (индекс SCORAD от 20 до 40) и тяжелое течение - у 15 пациентов (индекс SCORAD более 40).

Рандомизированное, параллельное, открытое исследование проводилось в два этапа: на первом - лечение обострения дерматита: антигистаминные и мембраностабилизирующие средства, энтеросорбен-

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с атопическим дерматитом до лечения ($M \pm m$)

Таблица 1

Показатель		Контроль	1-я и 2-я группы	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$		7,9 \pm 1,0	7,1 \pm 0,9	7,7 \pm 1,1
Лимфоциты	%	47,0 \pm 4,1	34,7 \pm 3,3*	49,3 \pm 3,9
	абс., $10^9/\text{л}$	3,7 \pm 0,6	3,2 \pm 0,7	3,8 \pm 0,9
Лимфоциты CD3 ⁺	%	58,1 \pm 3,5	42,6 \pm 3,1*	56,5 \pm 3,1
	абс., $10^9/\text{л}$	2,2 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2*	2,1 \pm 0,2
Лимфоциты CD4*	%	46,9 \pm 3,3	30,1 \pm 2,8*	47,6 \pm 3,4
	абс., $10^9/\text{л}$	1,7 \pm 0,2	1,0 \pm 0,5*	1,8 \pm 0,2
Лимфоциты CD8 ⁺	%	32,3 \pm 3,2	43,2 \pm 3,3	31,7 \pm 3,0
	абс., $10^9/\text{л}$	1,2 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2
Лимфоциты CD22 ⁺	%	19,0 \pm 2,4	26,7 \pm 1,6*	20,7 \pm 1,1
	абс., $10^9/\text{л}$	0,7 \pm 0,2	0,9 \pm 1,2	0,8 \pm 0,9
Лимфоциты CD16 ⁺	%	12,5 \pm 0,9	7,8 \pm 0,8*	12,8 \pm 0,7
	абс., $10^9/\text{л}$	0,5 \pm 0,2	0,3 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
Лимфоциты CD25 ⁺	%	13,3 \pm 0,8	21,7 \pm 0,9	13,5 \pm 0,8
	абс., $10^9/\text{л}$	0,4 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2	0,3 \pm 0,1
Лимфоциты CD95 ⁺	%	26,4 \pm 1,4	41,3 \pm 1,7*	26,0 \pm 1,1
	абс., $10^9/\text{л}$	0,9 \pm 0,3	1,3 \pm 0,4*	0,9 \pm 0,4
Иммунорегуляторный индекс (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)		1,5 \pm 0,3	0,7 \pm 0,2*	1,5 \pm 0,4
Фагоцитарный индекс, %		60,4 \pm 2,9	44,2 \pm 2,4*	64,2 \pm 2,8
Фагоцитарное число, микробных тел		5,5 \pm 0,4	3,1 \pm 0,2*	5,1 \pm 0,3
Иммуноглобулин М, г/л		1,15 \pm 0,2	2,5 \pm 0,4*	1,25 \pm 0,3
Иммуноглобулин А, г/л		1,9 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2*	2,1 \pm 0,1
Иммуноглобулин G, г/л		11,5 \pm 0,5	5,9 \pm 0,6*	11,9 \pm 0,4
Общий иммуноглобулин Е, МЕ/мл		34,7 \pm 3,3	65,1 \pm 15,5	366,5 \pm 40,7*

* Разница с контролем статистически значима.

ты и препараты, корригирующие нарушения в системе желудочно-кишечного тракта, наружная терапия. Продолжительность первого этапа зависела от тяжести течения заболевания и составляла 21-27 дней. Во время второго этапа в зависимости от выявленных иммунных и цитокиновых нарушений проводилась иммунокоррекция. 1-я группа больных (30 человек) получала ликопид (по 1 мг утром, натощак 10 дней ежедневно, затем продолжая через день до курсовой дозы 20 мг). 2-я группа больных (31 человек) получала АСИТ: введение стандартного причинно-значимого экстракта неинфекционного аллергена подкожно по ускоренной схеме. 3-я группа больных (33 человека) получала комбинированную иммунотерапию: ликопид и АСИТ по ускоренной схеме. Численный, возрастной и половой состав групп с различными программами терапии был аналогичен. Контрольную группу составили 30 здоровых сверстников.

Всем больным были проведены стандартные общеклинические, иммуноаллергологические обследования (табл. 1). Иммунофлюоресцентным методом определялись показатели иммунного статуса: число клеток, несущих кластеры дифференцировки (CD - Cluster of Differentiation) CD3, CD4, CD8, CD 16, CD22, CD25, CD95, иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺). На основе иммуноферментного анализа вычислялись уровни иммуноглобулинов М, G, А и общего Е, на основе преципитации с полиэтиленгликолем-6000 - уровень

циркулирующих иммунных комплексов. Иммуноферментным методом, сэндвич-вариант, реактивами фирмы R&D diagnostics Inc. (США) на базе лаборатории неинфекционного иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН определяли уровни цитокинов - интерлейкина (IL) 4 и 13 и у-интерферона (IFNy) в биологических жидкостях (сыворотка крови, слюна). Систему фагоцитоза исследовали по методике О.Г. Алексеевой и А.П. Волковой (1966): рассчитывали индексы Райта (фагоцитарное число) и Гамбургера (фагоцитарный индекс).

Выбор ликопида в качестве иммунокорректора был основан на том, что по своей структуре это соединение (глюкозаминилмурамилдипептид) является синтетическим аналогом клеточной стенки всех известных бактерий, сочетающим отсутствие токсичности с высокой иммуномодулирующей активностью. Воздействуя на клетки моноцитарно-макрофагальной природы, ликопид повышает цитотоксический эффект макрофагов по отношению к бактериальным антигенам и вирусинфицированным клеткам, что предотвращает обострение инфекции.

До проведения АСИТ определяли специфический иммуноглобулин Е к бытовым и эпидермальным аллергенам в соответствии с проведенными ранее аллергопробами. При хорошей переносимости лечения аллергенные экстракты в разведениях от 1:1000 000 до

Таблица 2 Возрастные, гендерные и клинические характеристики детей с атопическим дерматитом с различными программами терапии

Характеристика		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Общее кол-во детей, абс.		30	33	31	
в т.ч. мальчиков	абс.	13	16	13	
	%	43,3	48,5	41,9	
в т.ч. девочек	абс.	17	17	18	
	%	56,7	51,5	58,1	
Средний возраст, лет		7,4±2,0	7,2±2,1	8,1±1,9	
Тяжесть течения	легкая	абс.	11	12	9
		%	36,6	36,4	20,0
	средняя	абс.	14	17	16
		%	46,7	51,5	51,6
	тяжелая	абс.	5	4	6
		%	16,7	12,1	19,4
Шкала SCORAD, баллы		44,7±2,9	43,4±3,1	42,8±8,1	

1:1000 вводили 3 раза в день с интервалом не менее 2 часов. Аллергены в разведениях 1:100 и 1:10 вводили 1 раз в день.

Полученные результаты обработаны статистическими методами с использованием пакета прикладных программ Excel 7 и Statistica 6.

Результаты исследования. Показатели клеточного иммунитета в 1-й и 2-й группах до начала лечения характеризовались достоверным снижением относительного и абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов на фоне относительной лимфопении. Иммунорегуляторный индекс был достоверно снижен, а содержание зрелых В-лимфоцитов (СП22⁺-лимфоцитов) достоверно повышено. При анализе показателей гуморального звена иммунитета у детей с атопическим дерматитом обнаружилось статистически значимое по сравнению с контролем снижение уровня иммуноглобулинов G и A и повышение уровня иммуноглобулина M. Выраженные изменения установлены при анализе фагоцитарной активности нейтрофилов - фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа. Данные изменения в иммунном статусе сохранялись и в период ремиссии заболевания. У 2/3 детей с атопическим дерматитом отмечалось достоверное повышение содержания общего иммуноглобулина E (табл. 1).

В 3-й группе, в которую в основном входили больные с легким и среднетяжелым течением дерматита изменения в иммунном статусе были минимальны и в период стихания клинических проявлений показатели в преобладающем большинстве наблюдений были аналогичны таковым в контрольной группе, кроме общего иммуноглобулина E, уровень которого достоверно превышал контрольные значения (табл. 2).

У всех больных атопическим дерматитом отмечались нарушения цитокинового статуса, причем изменения содержания системного спектра исследуемых цитокинов по отношению к контрольной группе были менее значительны, чем локального (табл. 3). Результаты мониторинга содержания данных цитокинов позволяют

рекомендовать их не только как маркеры аллергического воспаления, но и также в качестве иммунологических критериев оценки эффективности, адекватности и своевременности иммунокорректирующей терапии.

В 1-й группе степень выраженности клинических проявлений по шкале SCORAD до проведения иммунокоррекции составила 44,7±2,9 балла. После курса терапии ликолипидом отмечалось достоверное улучшение состояния больных: уменьшалась кожный зуд, распространность кожных высыпаний, нормализовался сон. Тяжесть дерматита по шкале SCORAD через 3 месяца лечения уменьшилась до 14,0±0,9 баллов. Умеренная коррекция цитокинового дисбаланса отмечалась на третьем месяце терапии, причем более выраженная для IL-4, как в сыворотке, так и в слюне, но была недолговременной, приходя к уровню до лечения через 6 месяцев (табл. 3).

У детей, получавших ускоренную АСИТ (2-я группа), тяжесть клинических проявлений по SCORAD до лечения составила 43,4±3,1 балла, через 3 месяца - 18,±1,4 балла. Параллельно с этим отмечалось достоверное улучшение клинического состояния больных. Показатели IL-4 и IL-13 в слюне у детей этой группы были значимо ниже, а IFN γ - выше уровня до лечения к 3-му месяцу, чем в сыворотке крови. Содержание IFN γ после 6-месячной терапии достоверно отличалось от показателей до лечения, уровни IL-4, IL-13 локально и системно снижались постепенно, на протяжении первого года АСИТ, но не достигали уровня здоровых сверстников (табл. 3).

В 3-й группе степень выраженности клинических проявлений по SCORAD до начала лечения составила 42,8±8,1 балла. При данной схеме терапии положительный клинический эффект сопровождался заметной коррекцией цитокиновых нарушений уже к окончанию 1-го месяца (табл. 3). Тяжесть атопического дерматита за этот период уменьшалась на 61%. Статистически значимое снижение локального уровня IL-4 и IL-13 и увеличение концентрации IFN γ отмечено уже с 3-го месяца лечения (табл. 3). Иммунокорректирующий эффект сохранялся через 6 месяцев и оставался при проведении поддерживающего курса АСИТ (табл. 3). Клинически наблюдалось быстрое наступление ремиссии и достигался длительный, полный контроль над болезнью.

Обсуждение полученных данных. Таким образом, комбинированная иммунотерапия ликолипидом с ускоренной АСИТ неинфекционными аллергенами детей, больных атопическим дерматитом, приводила к повышению терапевтической эффективности, уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности периодов ремиссии и коррекции исходно измененных иммунных и цитокиновых показателей.

Определение иммунного и цитокинового статуса у больных атопическим дерматитом помогает вы-

Динамика уровня цитокинов у детей с атопическим дерматитом при различных схемах иммунотерапии

Таблица 3

Цитокин	до лечения	Показатель (M±T), пг/мл									
		1-я группа			2-я группа			3-я группа			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	
IL-4	кровь	54,1±0,5	26,2 ±0,3*	12,5±0,2*	54,7±0,6	50,3±0,8	43,3±0,8*	19,6±0,7*	27,4±0,3*	15,5±0,8*	12,1±0,7*
	слюна	89,2±0,6	65,7±1,1*	42,5±0,9*	85,7±0,5	77,3±1,1	54,7±0,4*	44,0±0,4*	68,9±0,9*	48,2±0,8*	31,2±0,6*
IL-13	кровь	38,2±0,6	39,4±0,5	29,1±0,7*	38,3±0,7	36,1 ±0,4	31,6±0,7	23,3±0,4*	29,6±0,4	24,0±0,5*	19,1±0,4*
	слюна	124,4±0,4	96,1±0,9*	54,7±0,8*	120,4±1,0	106,1±1,2	87,4±0,6*	81,3±0,7*	98,5±0,9	78,4±0,6*	42,6±0,8*
IFNγ	кровь	22,0±0,4	36,1 ±0,7*	42,3±0,6*	20,9±0,3	25,2±0,5	33,6±0,4	41,3±0,7*	31,1±0,3	42,0±0,7*	47,8±0,3*
	слюна	11,6±0,2	20,2±0,7*	28,0±0,9*	13,9±0,5	15,1±0,6	24,0±0,6*	27,2±0,5*	17,5±0,8	28,0±0,3*	41,4±0,8*

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

брать наиболее адекватные методы коррекции имеющихся нарушений для более быстрого достижения клинического эффекта и обосновывает дифференциальный подход к выбору различных вариантов иммунотерапии в зависимости от формы, степени тяжести атопического дерматита и наличия сопутствующей респираторной патологии.

современные стратегии лечения АД // *Аллергология. 2003. № 4. С. 50-58.*

8. Girolomonil G., Abeni D, Masini C. et al. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren // *Allergy. 2003. Vol. 58. P. 420-423.*

9. Hanifin J., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol. 1980. Vol. 92, suppl. P. 44-47.*

Поступила в редакцию 26.06.2009.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей / Российский согласительный документ по атопическому дерматиту. М., 2002. 190 с.
3. Резайкина Е.С. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 17 с.
4. Феденко Е.С., Ильина Н.И. Аллергические заболевания кожи в клинической практике // *Российский аллергологический журнал. 2005. №3. С. 55-61.*
5. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // *Consilium medicum. 2001. Т. 3, №4. С. 176-183.*
6. Akdis C., Akdis V, Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / *PRACTALL Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. P. 152-169.*
7. Ellis C., Abeck D., Allen R. et al. Новые клинические данные и

EFFICIENCY OF COMPREHENSIVE THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

V.V. Derkach

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), Far Eastern Branch of Research Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch of RAMS (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary - The author has examined 94 children aged 3 to 18 with atopic dermatitis undergone allergeimmunologic examination before being treated and in 1, 3 and 6 months after traditional therapy combined by Licopid and allergen-specific immunotherapy. As reported, identification of immune and cytokine status facilitates choosing most adequate methods of correcting these disorders. The combined therapy that includes Licopid and accelerated allergen-specific therapy with non-infectious allergens results in an increase of treatment efficiency, reduction of recurrence rate, increase in duration of disease-free survival, and correction of modified cytokine indices.

Key words: atopic dermatitis, children, treatment.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 4, p. 75-78.