

## Иммунотерапевтические подходы при лечении детей с разными вариантами атопического дерматита

О.Н. Мацук, Н.Д.Титова, В.И. Новикова

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

## Immunotherapeutic approaches at treatment of children with different variants atopic dermatitis

O.N. Matsuk, N.D. Titova, V.I. Novikova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

### Аннотация

Проведено клиническое, эндоскопическое, аллергологическое и иммунологическое обследование 108 детей в возрасте от 4 до 15 лет, страдающих атопическим дерматитом (АД). В результате клинического наблюдения были сформированы 4 группы детей: с патологией верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с дисбактериозом кишечника, с пищевой аллергией и с непереносимостью пищевых добавок. Исследована и проанализирована иммунограмма этих детей. С учетом анализа основных показателей иммунного статуса и клинико-лабораторных особенностей, предпринято введение иммуномодулирующей терапии в алгоритм лечения и реабилитации детей с АД. При АД с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта (1 группа детей) была проведена следующая схема иммуномодуляции: тималин, ликопид, витамин А и плазмол. Детям 2 группы с клиническим эквивалентом статуса дисбактериоза проводился комплекс иммуномодуляции: полиоксидоний, рибомунил, алое. Дети группы № 3 получали следующий иммуномодулирующий комплекс: имунофан, ликопид, УЗ – воздействие на область надпочечников, 0,25% раствор дерината, метилурацил. Для детей 4 группы схема иммуномодуляции включала соответственно основным параметром измененной системы иммунитета: Т-активин + энтегнин, ронколейкин, цыганан. Данное исследование показало эффективность иммуномодулирующей терапии по лабораторным индексам и достижение длительной клинической ремиссии в группах обследованных детей.

### Ключевые слова

Атопический дерматит, дети, пищевая аллергия, желудочно-кишечный тракт, иммунный статус, иммуномодулирующая терапия.

### Summary

Children in the age of from 4 till 15 years suffering atopic dermatitis (AD) are carried out clinical, allergic, endoscopy and immunological examination. As a result of clinical supervision 4 groups of children were generated: with pathology of gastro-intestinal tract (GIT), with a food allergy, with dysbiotic disorders and with allergy of food additives. Is investigated and is analyzed immunograms of children. In view of the analysis of the basic parameters immune status and clinical and laboratory features, the introduction immunomodulating therapy in algorithm of treatment and rehabilitation of children with AD. At AD with a pathology of the top department of a digestive path (1 group of children) the following circuit immunomodulating therapy was carried out: timalin, likopid, vitamin A and plasmol. To children 2 group with a clinical equivalent of the status dysbiotic disorders the following complex immunomodulating therapy: polyoxydoniy, rybomunil, scarlet. Children of group №3 have received following complex immunomodulating imunofan, likopid, US- influence, 0,25% a solution derynaty, metyluracyl. For children 4 groups the immunomodulating therapy included accoding to basic parameter of the changed system of immunity: t-activin, entegnin, roncoleukin, cygapan. The given research has shown efficiency immunomodulating therapy on laboratory indexes and achievement long clinical remission in groups of surveyed children.

### Keywords

Atopic dermatitis, children, food allergy, gastro-intestinal tract, immune status, immunomodulating therapy.

Одной из актуальных проблем педиатрии и детской аллергологии на сегодняшний день является проблема роста аллергических заболеваний у детей и, в частности, атопического дерматита.

Установлено, что ведущую роль в патогенезе атопического дерматита (АД) играет сенсибилизация организма к мультиформным аллергенам в сочетании с нарушением общей биологической реактивности [1, 2, 3, 4, 5]. В то же время, склонность к затяжному, а порой и к хроническому течению АД обеспечивает четкие иммунные нарушения, что требует адекватного иммунотерапевтического вмешательства. На первое место, в определенных случаях, может претендовать статус первичных иммунологических сдвигов с последующей сенсибилизацией детского организма и развитием комбинированной гетерогенной патологии. Ее варианты диктуют необходимость включения в комплекс лечения таких пациентов дополнительных иммунокорректирующих препаратов [6]. Хотя аллергический механизм патогенеза атопических дерматитов может быть самостоятельным индуктором иммунологических нарушений, но с учетом состояний больного, может замыкаться в неразрывный круг алергоиммунопатологических реакций с иммунодефицитным вариантом. В связи с этим становится явно актуальной проблема выбора адекватных схем иммуномодуляции для детей с атопическим дерматитом, осложненным другими видами патологии, что явилось основной целью данной работы.

### Материал и методы исследования

Нами проведено клинико-иммунологическое обследование 108 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 4 до 15 лет. Течение основного заболевания характеризовалось типичным поражением кожных покровов с зудом, расчесами и экскориациями. Локализация элементов дерматита – регионы сгибательных поверхностей, переднебоковые поверхности голеней, предплечий, ягодицы, область щек. Давность проявлений – от 2,5 до 5-6 лет. Клиническое обследование детей позволило сформировать следующие группы наблюдения:

1 группа – 34 ребенка с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта (гастрит (n=12), гастродуоденит (n=8), дискинезия желчевыводящих путей (n=6), расстройства деятельности кардиального жома (n=4); дуоденогастральный рефлюкс (n=4)). Возраст детей первой группы составил в среднем 8,4 года  $\pm$  1,6.

2 группа – характеризовалась фоновым статусом дисбактериоза (n=30), возраст 4-5,5 лет. В

этой группе определилось 2 подгруппы: 2а – дисбактериоз как следствие ранее перенесенной кишечной инфекции с использованием антибиотиков, подавляющих колонизационную резистентность кишечника (n=12) и 2б – подгруппа – дисбактериоз после повторной антибиотикотерапии по поводу острой респираторной заболеваемости (по данным анамнеза) возраст от 4 до 12 лет (n=18).

3 группа – дети с клинически непереносимостью пищевых продуктов (n=28), возраст от 6 до 14 лет. У 16 детей (подгруппа 3а) этиологическая значимость пищевой аллергии (белок коровьего молока, куриного яйца, говядины) подтверждена аллергологическим обследованием: кожные пробы, ИФА, повышение уровня IgE. У 12 детей (подгруппа 3б) пищевая непереносимость определялась только клинически (обострение на коже после провокационных приемов тех или иных пищевых продуктов, чаще всего это было нативное коровье молоко, овсяная крупа, томаты, блюда с использованием куриных яиц и т.п.) и не подтверждалось специфическими аллергологическими диагностическими реакциями.

4 группа (n=16) – дети от 4 до 15 лет. Дети с типичной клиникой атопического дерматита, торпидным течением по отношению к терапии, по форме приближающимся к хроническому. Детей этой группы характеризовала непереносимость и аллергические реакции кожи на продукты, содержащие пищевые красители, добавки, ароматизаторы и консерванты, кроме этого их объединил в одну группу статус гиповитаминоза и наличие признаков хронической интоксикации (без явных симптомов присутствия очагов хронической инфекции со стороны других систем).

Таким образом, клинико-аллергологическое обследование четко разделило наблюдаемых детей на 4 группы: с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с дисбактериозом кишечника, с пищевой аллергией и с непереносимостью пищевых добавок.

### Результаты и обсуждение

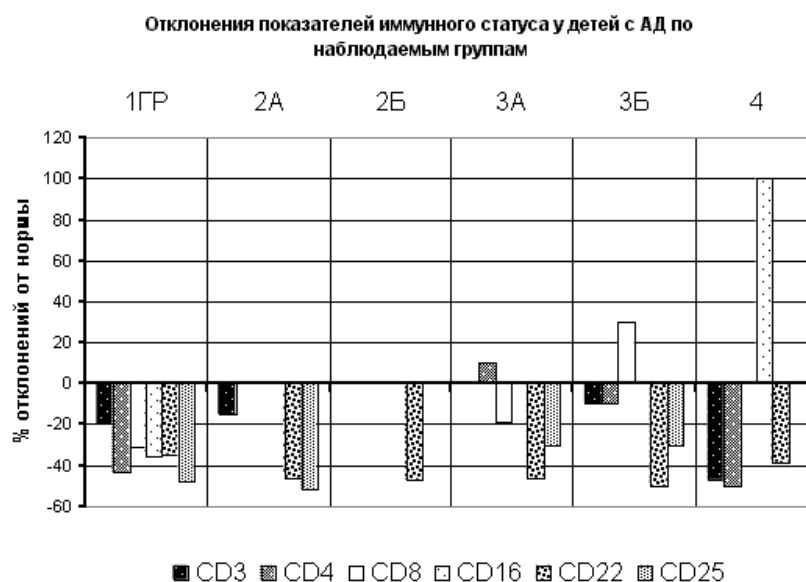
*Обоснование иммунокоррекции атопического дерматита.* Результаты иммунологического скрининга детей с АД выявили различные отклонения (табл. 1) от возрастных нормативных значений (здоровые дети 4-15 лет, n=44, поступившие в стационар по поводу плановых оперативных вмешательств) (табл. 1).

Более наглядные изменения определяются при пересчете процента отклонения показателя от нормативного значения (рис.1)

**Таблица 1**  
**Показатели Т- и В-клеточного иммунитета у детей с atopическим дерматитом**

Маркеры лимфоцитов	Контр. группа (n=44)	Показатели Т- и В- клеточного иммунитета у детей с atopическим дерматитом (подгруппы)					
		1 (n=34)	2a (n=12)	2б (n=18)	3a (n=16)	3б (n=12)	4
CD3	60±2,0	48±3,2*	51±2,2*	59±2,3	58±1,9	54±2,5*	32±3,4*
CD4	42±1,8	24±2,6*	39±2,1	39±2,1	38±1,9	38±2,3*	21±1,8*
CD8	26±1,5	18±1,6*	24±1,4	27±1,5	31±2,1	34±2,7*	24±2
CD16	14±1,5	9±0,9*	13,4±1,6	14±1,6	14±1,3	14±1,8	28±2,2*
CD22	26±2,1	17±2,2*	14±1,9*	13±2,9*	14±2,1	13±1,9*	16±1,9*
CD25	27±2,0	14±2,4*	13±1,9*	27±2,2	19±1,9	19±2,3*	25±2,1
ИРИ	1,5±0,25	1,3±0,9*	1,6±0,24	1,44±0,02	1,02±0,04*	1,01±0,3*	0,91±0,08*

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой.



**Рис. 1. Процентное отклонение от нормы показателей иммунного статуса у детей с atopическим дерматитом по наблюдаемым группам.**

Анализируя табл. 1 и рис. 1, можно заметить, что по количеству отклоненных от нормы показателей, лидирует группа №1, характеризующая преимущественно патологией верхних отделов пищеварительного тракта, а также дети из группы 3Б, для которых характерна была клиническая симптоматика непереносимости некоторых пищевых продуктов, не подтвержденная аллергологическими диагностическими тестами. Однако наиболее значимое отклонение показателя иммунного

статуса (до 100% и более) касалось рецептора CD16<sup>+</sup> - лимфоцитов. Это отклонение было присуще детям 4 группы с непереносимостью пищевых добавок, консервантов и ароматизаторов. Дети подгрупп А и Б из группы №2 и 3А имели существенные отклонения показателя экспрессии лимфоцитов по маркеру CD22, что свидетельствует о заинтересованности в основном В-клеточного иммунитета и соответствует в клиническом варианте как нарушение антигенного баланса при дисбак-

териозе, так и специфической реактивности на белковые пищевые аллергены продуктов. Объединяет все группы детей (за исключением 4-й) нарушенная экспрессия CD25<sup>+</sup> - лимфоцитов (показатель CD25 – 48% отклонения – 1 гр., 52-47% - 2 гр., 30% - 3 гр., что в совокупности, вероятно, имеет отношение к активации Т- и В-клеток и возможно к деструктивным процессам, происходящим в коже и подкожной клетчатке. Клиническое значение их до настоящего времени не изучено, хотя данная популяция представляется как опосредующая вариант хронического течения воспаления.

С учетом полученных результатов анализа основных показателей иммунного статуса и клинико-аллергологических особенностей нами предпринята попытка введения иммуномодулирующей терапии в алгоритм лечения и реабилитации детей с АД. Из каждой группы было выбрано по 10 детей с наиболее манифестными проявлениями атопического дерматита и наиболее характерными сдвигами в системе иммунитета. По совокупности сдвигов в иммунном статусе подбирались адекватная иммуномодуляция. Повторное обследование проводилось по окончании лечения, также в катамнезе 3-х месяцев для решения вопроса о противорецидивном лечении.

Так, детям 1 группы с учетом общей тенденции к значимому снижению экспрессии Т- и В-лимфоцитов проводилась коррекция тималином, ликописом, витамином А, а для воздействия на В-клеточную систему иммунитета нами выбран плазмол. Обоснованием к такому комплексу иммуновосстановительного лечения явилось следующее:

- 1 В основе любого хронического воспаления лежат те или иные изменения в иммунной системе, которые и являются одной из причин существования этого процесса и даже, по мнению Р.М. Хаитова [7,8], иммуномодуляторы следует назначать таким пациентам при отсутствии существенных отклонений в иммунном статусе, что логично и адекватно, по нашему мнению, активизирует функциональную активность всего иммунитета в целом.
- 2 При недостаточности экспрессии показателей (с учетом их количественного присутствия) показана иммуностимулирующая терапия для усиления ответа на инфекционный компонент, участвующий в патогенезе АД, особенно в детском возрасте.

- 3 Основным иммунонаправляющим препаратом или способом в лечении пациентов с аллергопатологией должен быть препарат, коррегирующий наиболее важный дефект в патогенезе заболевания. Как известно [7, 8, 9], при аллергических заболеваниях происходит активация Th-2 клеток и повышается продукция цитокинов: ИЛ-4, 5, 13, следовательно, с иммунологической точки зрения одной из главных причин аллергического процесса (его индукции) является дисбаланс Th-1 и Th-2 клеток, поэтому мы по всей вероятности имеем факт снижения Th-1 клеток, вернее их активности.
- 4 Учитывая фоновые заболевания по отношению к проявлениям АД, т.е. патологию в отделах желудочно-кишечного тракта, представляется необходимость воздействия и на фагоцитарное звено с возможной и желательной активацией факторов естественной реактивности.

Таким образом, алгоритм иммуномодуляции в данной группе был представлен следующей схемой:

- 1) Тималин
- 2) Ликопид
- 3) Витамин А
- 4) Плазмол

Эта схема выполнялась последовательно. Тималин и ликопид – в возрастных дозах – как иммуномодуляторы по основному дефекту, вит. А – как иммуностимулятор, для усиления иммуностимуляции Т-клеток, плазмол как неспецифический регулятор В-клеточного ответа. Параллельно этому лечению осуществлялась терапия фоновых состояний (патология ЖКТ), антимадиаторное, при аллергии, общее и местное лечение измененных воспалением участков кожи. Препараты применяли курсами согласно инструкциям по применению.

Детям с АД 2-й группы с клиническим эквивалентом статуса дисбактериоза проводился следующий комплекс иммуномодуляции:

- 1) полиоксидоний,
- 2) рибомунил по щадящей схеме,
- 3) алое.

Мы предположили, что для активации моноцитарно-макрофагальной системы с центростремительной активацией иммунитета соответственно естественному ходу развития иммунного ответа использование полиоксидония и рибомунилы явится наиболее рациональным и обеспечит выполнение 2-х целевых задач:

- 1 Патогенетическое лечение по дисбактериальным реакциям, независимо от этиологического фактора;
- 2 Восстановление статуса при вторичном дефиците.

Алое отведена роль гипоаллергенного адьюванта с иммуностимулирующим эффектом.

Дети группы №3 получала следующий иммуномодулирующий комплекс:

- 1) Имунофан
- 2) Липоид
- 3) Ультразвук на область надпочечников
- 4) 0,25% раствор дерината
- 5) метилурацил

В данном комплексе имунофан и липоид использованы как Т- и В- миметические модуляторы по отношению к супрессорной рецепции. Ультразвуковое воздействие на область надпочечников преследует цель косвенно ингибировать активность супрессорных клеток; деринат и метилурацил (в меньшей степени) – для переключения патологического реагирования с образованием IgE и других цитотоксических антител на нормальный уровень защиты от аллергенов и для активации процессов неспецифической реактивности. Как и в предыдущих случаях, комплекс иммунокоррекции выполнялся последовательно согласно инструкциям по применению препаратов с параллельным лечением антимиаторами аллергии системного и местного действия.

Для детей 4-й группы схема иммуномодуляции включала соответственно основным параметрам измененной системы иммунитета:

- 1) Т-активин+энтегнин
- 2) ронколейкин
- 3) цыгапан.

Т-активин выбран нами в связи со своим четким Т-иммуномиметическим действием [10], что является необходимым для предотвращения трансформации в аутоиммунный процесс при четкой непереносимости и дисметаболическом поражении кожи при АД с причинным значимым фактором пищевых красителей и добавок. Добавляемый энтегнин (полифепан) является при этом неотъемлемой частью дезинтоксикации при перестраивающемся функционировании системы иммунитета. Второй компонент схемы: ронколейкин обладает способностью восполнить дефицит эндогенного ИЛ-2 с воспроизведением его эффектов, а биологически активная добавка Цыгапан включена в комплекс как способная повышать адаптацион-

ные ресурсы с нормализацией обменных процессов, в том числе и на клеточных рецепторах, что позволяет относить данное к своеобразным уникальным иммуномодуляторам косвенного действия.

Как указывалось выше, контрольное обследование иммунитета проводилось дважды – по окончании иммунотерапевтического лечения и в катамнезе 3 мес. Параллельно проводилась оценка клинической эффективности проведенной иммуномодуляции по основному и сопутствующим заболеваниям.

*Динамика наблюдений после лечения.* Результаты обследования подтвердили клинико-лабораторный эффект более четко выраженный к периоду катамнеза трех месяцев.

Во всех группах больных детей во время проведения терапии зуд значительно уменьшался или полностью исчезал на 1-4-е сутки лечения. Разрешение воспаления, отечности, лихенификации в очагах поражения начиналось на 2-4 день лечения. Клиническое разрешение папул, гиперемии, лихенификации, уменьшение сухости кожных покровов отмечалось к моменту завершения комплексной иммуномодулирующей терапии.

За это время рецидива АД не наблюдалось ни в одном случае, хотя положительная лабораторная динамика у части детей наблюдалась лишь в период наступления явной ремиссии. Результаты этого раздела работы представлены на рис. 2. Измененные показатели иммунного статуса нормализовались в динамике лечения.

Таким образом, использованные комплексы последовательной иммуномодуляции определили не только эффективность такого подхода по лабораторным индексам, но и стабильность клинической ремиссии.

Дети контрольных групп, получавшие традиционное лечение (n=48), согласно протоколам лечения детей с аллергическими заболеваниями выходили на ремиссию в такие же сроки, но стабильности или относительно спокойного состояния кожи не было, а показатели иммунного статуса характеризовались практически персистирующими отклонениями, т.е. в период стихания клинических проявлений у детей с АД отмечалась только тенденция, но не полная нормализация уровня иммунокомпетентных клеток. Так среди детей группы сравнения (n=12) с 1-й группой в клинической ремиссии регистрировалась гипоекспрессия по CD25, CD22, CD4, близкие по

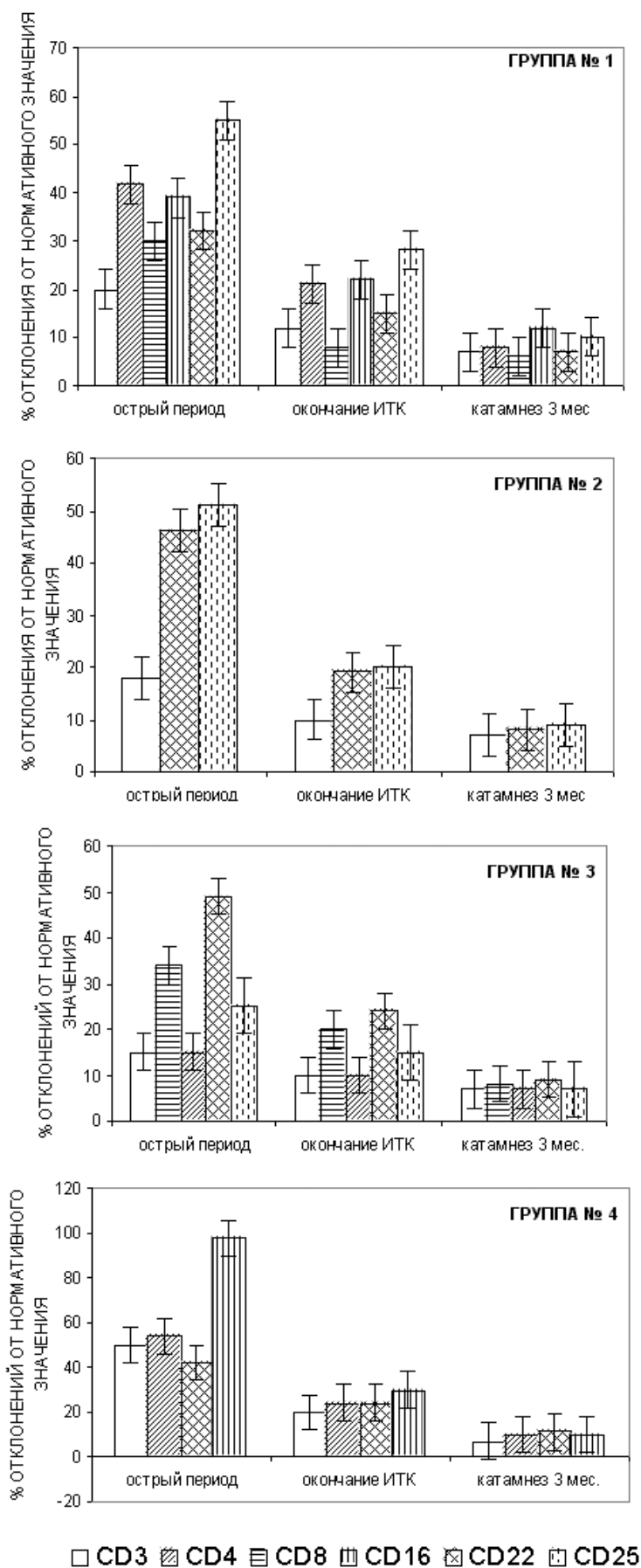


Рис. 2. Динамика отклонений показателей иммунного статуса (в %) у детей с АД в группах № 1, 2, 3, 4.

значению в остром периоде. У детей группы сравнения (n=12) с 2а и 2б без применения ИКТ сохранялся сниженный показатель экспрессии CD22 рецепторов в пределах 38-47% отклонения от нормы. Практически тоже самое отмечалось в контрольной группе (n=15) к группам 3а и 3б по CD22 маркеру и стимулированной супрессорной популяции. В контроле (n=9) к 4 группе – показатели нарушению экспрессии по CD3, CD4, CD8 и CD22 практически не изменились, но несколько уменьшился показатель CD16-лимфоцитов (до 60% от нормативного значения) и, несмотря на соблюдение детьми диеты, местное лечение, дезинтоксикацию энтеросорбентами, прием антимадиаторов аллергии, рецидив АД возник в среднем через 1-1,5 месяца по окончании терапии (при комплексном лечении с иммуномодуляторами клиническая эффективность сохранялась более 3-х месяцев).

### Выводы

- 1 У детей, страдающих АД отмечается разнонаправленный и мультифакториальный характер иммунологических нарушений, которые встраиваются в патологически замкнутый круг хронического аллергического и псевдоаллергического воспаления.
- 2 Показатели CD молекул на лимфоцитах коррелируют с этиопричинным пусковым фактором воспаления, с фоновой ситуацией и наследственной предрасположенностью. У детей 1 группы с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта отме-

чалось отклонение от нормы в сторону снижения показателей CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25<sup>+</sup> - лимфоцитов. У детей 2А группы (с фоновым статусом дисбактериоза как следствие ранее перенесенной кишечной инфекции) наблюдалось снижение по показателям CD3, CD22, CD25<sup>+</sup> - лимфоцитов. Во 2б группе (дисбактериоз после повторной антибиотикотерапии по поводу острой респираторной заболеваемости) отмечалось снижение показателя лимфоцитов по маркеру CD22. Дети группы №3а (пищевая аллергия) имели следующие отклонения в иммунном статусе: повышение по показателю CD4, снижение показателя экспрессии лимфоцитов по маркерам CD8, CD22, CD25 . У детей 3б группы (пищевая непереносимость продуктов определялась только клинически) отмечалось снижение показателей CD3, CD4, CD22, CD25<sup>+</sup> - лимфоцитов и увеличение CD8 – лимфоцитов. В группе №4 (хроническое течение АД) наиболее значимое отклонение показателей иммунного статуса в сторону увеличения касалось CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов, а в сторону уменьшения отмечался по – CD3, CD4, CD22- лимфоцитов.

- 3 Применение комплексной, последовательной иммунокорректирующей терапии обеспечивает более длительную ремиссию (более 3-х месяцев по сравнению с детьми из группы без ИКТ) восстановление основных показателей, но в последующем требует поддерживающей терапии.

### Литература

1. Баранов А.А. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. – М., 2000. 75с.
2. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. М., Национальная академия микологии, М., 2003. – 368с.
3. Сергеев Ю.В., Д.К. Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Сергеев. Атопический дерматит: Гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2001; - №3: 61-73.
4. Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. J. Allergy Clin. Immunol. -2000. -V. 105: 860-876.
5. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: от патогенеза к эффективной терапии. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2004; №3: 47-53.
6. Сергеев Ю.В, О.Л. Иванов, Д.К.Новиков, А.В. Караулов, А.Ю. Сергеев. Атопический дерматит: новые подходы к диагностике и лечению. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2001; №4: 29-47.
7. Хаитов Р.М. Медицинские стандарты диагностики и лечения, больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000. – 64с.
8. Хаитов Р.М, Б.В. Пинегин. Особенности функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 1998; №4: 1-7.
9. Новиков Д.К. Медицинская иммунология. Минск: Высшая школа, 2005. - 303с.
10. Хаитов Р.М, Б.В. Пинегин Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2003; №2: 196-203.