

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНОЙ ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Пятницкий Ю.С.¹, Федорцов О.Е.², Мочульская О.Н.²

¹ ГБУЗ «Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца» (Украина, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13), e-mail: nmu@nmu.edu.ua

² ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины» (Украина, 46001, г. Тернополь, майдан Воли, 1), e-mail: university@tdmu.edu.te.ua

В работе изложены особенности клинического течения, изменений клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса у детей, больных атопическим дерматитом в стадии обострения, а также в динамике применения специфической оральной индукции толерантности. Доказано, что развитие воспалительного процесса в коже при атопическом дерматите сопровождается различными по степени выраженности изменениями иммунологического статуса. Исследована эффективность органолептического препарата на основе измельченного субстрата криолиофилизированной ксенокожи свиньи «Ксенодерм» у детей с атопическим дерматитом. Установлено положительное влияние «Ксенодерма» на клиническое течение атопического дерматита, показатели клеточного и гуморального иммунитета, про- и противовоспалительных цитокинов, что является основанием для использования данного препарата в комплексном лечении детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, оральная индукция толерантности, аллергены, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокиновый статус.

IMMUNOMODULATING EFFECTS AND CLINICAL EFFICIENCY OF APPLICATION ORAL TOLERANCE INDUCTION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Pyatnitsky Y.S.¹, Fedortsiv O.Y.², Mochulska O.M.²

¹ SHEE "National Medical University named after O.O. Bogomolets" (boulevard of T. Shevchenko, 13, Kiev, 01601, Ukraine), e-mail: nmu@nmu.edu.ua

² SHEE "Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky" (maydan Voli, 1, Ternopil, 46000, Ukraine), e-mail: university@tdmu.edu.te.ua

The article highlights features of changes in cellular and humoral immunity, cytokine status in children with atopic dermatitis in acute phase, as well as in the dynamics of application of specific oral tolerance induction. Proved, that the development of inflammatory process in the skin of atopic dermatitis accompanied by different degree of manifestation changes in immunological status. The efficiency of organic preparation based on milled substrate cryo-lyophilized kseno-skin of pig "Ksenoderm" to induce immunological tolerance for patients with atopic dermatitis was studied. Found the positive effect of "Ksenoderm" on the clinical course of atopic dermatitis in children, values of cellular and humoral immunity, pro- and anti-inflammatory cytokines, that is the rationale for using of this drug in complex treatment of atopic dermatitis in children.

Keywords: atopic dermatitis, oral tolerance induction, allergens, cellular and humoral immunity, cytokines profile.

В структуре аллергических заболеваний особое место занимает атопический дерматит, поскольку он: является одним из наиболее частых и ранних проявлений аллергии; часто трансформируется в другие формы аллергии; существенно снижает качество жизни детей независимо от возраста; требует длительного и этапного лечения и реабилитации [1; 2; 9]. Лечение атопического дерматита (АД) у детей в современных условиях проводится с учетом принципов доказательной медицины [3; 4; 6]. Задачами терапии АД является уменьшение симптомов заболевания путем адекватного, раннего и безопасного лечения больных, предотвращения рецидивов, а следовательно, осуществления контроля над

болезнью, прерывания возрастной эволюции кожных элементов и прекращения «атопического марша» [5; 9]. Лечение должно быть комплексным и учитывать все звенья патогенеза заболевания в каждом конкретном случае [3; 4; 6]. В основе современных направлений коррекции дисфункции иммунной системы, которые наблюдаются при АД, лежат механизмы пероральной иммунологической толерантности (oral tolerance), которые вызывают развитие состояния активной иммунологической ареактивности к антигену, с которым организм ранее контактировал при энтеральном пути его введения [7-9]. Оральная толерантность возникает уже после первого контакта антигена с кишечник-ассоциированной лимфоидной тканью (GALT-gut-associated lymphoid tissue) [9]. Антигены непосредственно взаимодействуют с GALT или влияют на иммунную систему после абсорбции, вызывая индукцию (стимулирование) десенсибилизации и формирования толерантности (устойчивости) к аллергенам [7-9]. Практика данной иммунотерапии заключается в том, что пациент постепенно и постоянно подвергается воздействию аллергена до тех пор, пока иммунная система станет способной толерировать (терпеть) действие этого вещества [7]. Разработано принципиально новое направление патогенетической терапии иммунозависимой патологии, основанное на использовании органопрепаратов на основе структурных белков животного происхождения [8]. Важной особенностью органопрепаратов, что существенно отличает их от других средств, является эффект гомологичности, суть которого заключается в повышении тропности полученной биомолекулярной субстанции к гомологичным органам и тканям человека: накопление и, соответственно, проявление фармакологических эффектов именно в тех органах и тканях, из которых препарат был получен [7; 8].

Изменение концентрации субпопуляций лимфоцитов, цитокинов в сыворотке крови может быть свидетельством развития или завершения воспалительных процессов и характеризует направление иммунного ответа. Поэтому активность иммунной системы можно оценивать по уровню субпопуляций лимфоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками [2; 9].

Целью исследования было изучение эффективности комплексного лечения детей с атопическим дерматитом с использованием оральной толеративной терапии препаратом «Ксенодерм» на основании динамики клинического течения, показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 144 ребенка, больных атопическим дерматитом: 48 детей (33,3%) - в возрасте 1-3 года, 48 (33,3%) - в возрасте от 4 до 6 лет, 48 (33,3%) - в возрасте от 7 до 12 лет. Детей каждой возрастной группы разделили с помощью метода рандомизированного стратифицированного распределения на две подгруппы, отличавшиеся

комплексом лечения, которое в дальнейшем им назначали. Детей первой подгруппы лечили с помощью терапии в соответствии с Протоколом диагностики и лечения детей с атопическим дерматитом [4]. Объем лечебных мероприятий при атопическом дерматите определялся индивидуально в каждом конкретном случае и зависел от особенностей клинического течения и его тяжести [3; 4; 9]. Все пациенты на момент обострения АД находились на стационарном лечении, которое проводилось в соответствии с приказом МЗ Украины от 27.12.2005 № 767 и утвержденным Протоколом диагностики и лечения детей с атопическим дерматитом [4].

С целью пероральной толеративной терапии детям второй подгруппы назначался органопрепарат на основе измельченного субстрата криолиофилизированной ксенокожи свиньи «Ксенодерм», таблетки по 0,5 г действующего вещества, в химический состав которого входят аминокислоты, макро- и микроэлементы, органический азот, биологически активные соединения. «Ксенодерм» назначали из расчета 34,1 мг на 1 кг массы тела в сутки в 2-3 приема перед едой, запивая водой, в течение 30 дней. Для оценки влияния толеративной терапии на клиническое течение АД у детей проведен анализ клинических и лабораторных показателей в зависимости от проводимого лечения. Были использованы иммунологические методы исследования с определением уровня субпопуляций лимфоцитов CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂, CD₇₂, содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 (цитокиновый статус), IgE в сыворотке крови [2; 9]. Тщательно изучали у детей, находившихся под наблюдением, динамику основных «больших» и «малых» симптомов заболевания, площади поражения кожи, объективных и субъективных признаков заболевания [1; 2; 4; 9]. С целью клинической оценки использовалась международная балльная система оценки тяжести атопического дерматита - шкала SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis) [10]. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью стандартных алгоритмов вариационной статистики, для расчетов использовалась компьютерная программа Excel (Microsoft Office, USA) и Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наблюдения за клинической эффективностью обеих схем лечения показали лучшие результаты у детей второй подгруппы в каждой возрастной группе, которые получали, кроме базисной терапии, препарат «Ксенодерм».

В первую очередь это отражалось на динамике клинической симптоматики заболевания. Под влиянием обеих схем лечения отмечались положительные изменения со стороны субъективных показателей: улучшение самочувствия больных, уменьшался зуд, нормализовался сон. Однако у пациентов, которые получали комплексную терапию с применением толеративной терапии, наблюдалась более быстрая, на 2-4 дня, положительная

динамика, чем у больных, получавших стандартное лечение. У пациентов второй подгруппы на 3-4-й день лечения существенно уменьшалась интенсивность зуда, а на момент повторного обследования практически у всех больных данный симптом отсутствовал, в то время как у детей первых подгрупп интенсивность зуда уменьшалась на 4-6-й день, а на момент повторного обследования у 12,5% пациентов сохранялся этот симптом. Регресс кожных проявлений зависел от морфологического варианта АД. У пациентов, у которых преобладали экссудативные изменения со стороны кожи, наблюдалось уменьшение отека, подсыхание эрозивных поверхностей, образование корочек с последующей эпителизацией. В случае эритематозно-сквамозного варианта наблюдали постепенное уменьшение эритемы и инфильтрации, эпителизацию трещин, исчезновение папул, усиление мелкопластинчатого шелушения на пораженных участках кожи. Наиболее медленно проходили изменения со стороны лихенификаций: удерживались лихеноидные изменения в подколенных и локтевых ямках, на шее, периорбитальных, периоральных участках. К концу лечения наблюдалось уменьшение расчесов, сглаживание кожного рисунка, кожа становилась мягкой. У детей с АД, получавших стандартное лечение, площадь пораженной кожи в течение двух недель сократилась в 1,78 раза, в то время как у пациентов второй подгруппы этот показатель составлял 2,20. Однако лучший эффект от комплексной терапии с применением усовершенствованной схемы наблюдался через 4 недели лечения. Результаты наблюдений показали уменьшение площади поражения кожи у детей первой подгруппы в 1,83 раза ($p < 0,05$), а у детей второй подгруппы - в 3,43 раза ($p < 0,05$).

Проведенное лечение приводило к существенному улучшению обоих звеньев иммунитета: клеточного и гуморального. В то же время полученные результаты имели свои возрастные особенности. Так, у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет не отмечалось существенных изменений со стороны содержания CD_3 клеток под влиянием обеих схем лечения, в то время как содержание CD_4 уменьшалось под влиянием усовершенствованного лечения ($p < 0,05$) и имело тенденцию к уменьшению у детей, получавших терапию по протоколу лечения АД ($p \geq 0,05$). Заметные изменения под влиянием лечения наблюдались со стороны CD_8 клеток: обе схемы лечения вызвали положительную динамику данного показателя, однако лучшие результаты были отмечены у детей, получавших комплексной терапии с применением «Ксенодерма» ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$). У больных с АД, получавших лечение по протоколу, не отмечалось к моменту повторного обследования нормализации иммунорегуляторного индекса ($p > 0,05$), в то время как у детей, получавших в комплексе лечения пероральную толеративную терапию, этот показатель нормализовался ($p < 0,001$). Позитивные изменения в динамике лечения наблюдались во второй подгруппе детей и со стороны CD_{22} клеток ($p < 0,001$), в то время как у детей первой подгруппы отмечали только

тенденцию к повышению содержания этих клеток в крови больных ($p \geq 0,05$). Аналогичные закономерности обнаружены и со стороны гуморального иммунитета. Так, если у детей первой подгруппы наблюдалась тенденция к улучшению показателей иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови, то у детей, получавших комплексную терапию с включением «Ксенодерма», отмечали их нормализацию. Высокая эффективность усовершенствованного комплекса терапии получена и в отношении содержания IgE, иммунных комплексов и криоглобулинов, которые в данной группе детей уменьшились после 2-недельного лечения более чем в 2 раза ($p_{1,2,3} < 0,001$), в то время как у детей первой подгруппы эти показатели уменьшились в 1,4 раза ($p_{1,2,3} < 0,05$).

Содержание Т-хелперов (CD4 клеток) у детей в возрасте от 4 до 12 лет под влиянием лечения существенно не менялось. Все виды лечения вызвали увеличение содержания в сыворотке крови естественных цитотоксических супрессорных Т-лимфоцитов (CD8). Динамика показателей клеточного иммунитета проявлялась нормализацией естественных цитотоксических супрессорных Т-лимфоцитов (CD8). Их количество у детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет возрастало на фоне стандартного лечения в 1,44 раза ($p < 0,05$), в то время как комплексное лечение с включением «Ксенодерма» увеличивало содержание Т-лимфоцитов CD8 в 1,74 раза ($p < 0,001$). Аналогичным образом происходила активация В-клеточного звена иммунитета. Так, предложенное лечение вызвало нормализацию пре-В-лимфоцитов, содержание CD22 клеток в сыворотке крови больных после лечения существенно не отличалось от такового у здоровых детей: содержание CD22 на фоне стандартного лечения у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет выросло в 1,1 раза ($p > 0,05$); при назначении комплексной терапии с применением «Ксенодерма» - в 1,6 раза ($p < 0,001$), у детей в возрасте 4-12 лет - соответственно в 1,1 ($p > 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,001$). Предложенные схемы лечения вызвали улучшение показателей CD72 в обеих группах детей. Но если в первой возрастной группе наблюдалась только тенденция к уменьшению этого показателя ($p \geq 0,05$), то у пациентов второй возрастной группы (4-12 лет) на фоне усовершенствованного лечения «Ксенодермом» отмечали уменьшение содержания CD72 в 1,53 раза ($p < 0,001$). Рядом с нормализацией клеточного звена иммунитета происходили изменения со стороны гуморального звена. Так, у всех детей на фоне лечения наблюдалось снижение уровня IgG, IgA и IgM в сыворотке крови. Существенные изменения наблюдались со стороны IgE. Так, его содержание в сыворотке крови под влиянием рекомендованной протоколом терапии у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет уменьшалось в 1,91 раза ($p < 0,001$), а у больных, получавших дополнительно «Ксенодерм» - в 2,37 раза ($p < 0,001$). У детей в возрасте от 4 до 12 лет это уменьшение было, соответственно, в 2,27 раза ($p < 0,001$) и в 2,89 раза ($p < 0,001$). Анализ содержания IgE в сыворотке крови больных АД показал гиперглобулинемию, что

коррелировало со степенью тяжести клинического течения заболевания. При исследовании цитокинового статуса обнаружено уменьшение ИЛ-2, увеличение ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 на стадии максимальной выраженности клинических проявлений атопического дерматита, а также с заметной тенденцией к нормализации показателей под влиянием предлагаемой терапии.

Выводы

1. Изменения концентрации субпопуляций лимфоцитов, цитокинов в сыворотке крови может быть свидетельством развития или завершения воспалительных процессов и характеризует направление иммунного ответа. Поэтому активность иммунной системы можно оценивать по уровню субпопуляций лимфоцитов, про- или противовоспалительных цитокинов, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками.

2. На стадии максимальной выраженности клинических проявлений атопического дерматита у детей, по данным результатов иммунологических обследований, отмечаются заметные изменения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокинового статуса. Обнаружено уменьшение относительного и абсолютного количества общих Т-лимфоцитов CD3, увеличение содержания CD3-клеток за счет Т-хелперов CD4, уменьшение относительного содержания Т-супрессоров CD8, наблюдалось увеличение количества В-лимфоцитов CD22, а также увеличение CD72, уменьшение ИЛ-2, увеличение ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 на стадии максимальной выраженности клинических проявлений атопического дерматита, а также с заметной тенденцией к нормализации показателей под влиянием предлагаемой терапии.

3. Органопрепарат на основе измельченного субстрата криолиофилизированной ксенокожи свиньи «Ксенодерм», проявляя иммуномодулирующее влияние на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, цитокиновый статус, индуцирует иммунологическую толерантность, что сопровождается положительной динамикой клинической симптоматики с уменьшением площади пораженной кожи, субъективных и объективных симптомов заболевания.

Список литературы

1. Атопічний дерматит у дітей / [Аряев М.Л., Клименко В.А., Кожемяка А.И., Фьоклін В.О.]. - Київ, 2006. - 88 с.
2. Дутчак Г.М. Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей / Дутчак Г.М., Синоверська О.Б. // Здоровье ребенка. – 2011. – № 6. – С. 33-35.
3. Коган Б.Г. Атопічний дерматит: акцент на безпечності лікування // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 1 (48). – С. 81-89.

4. Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2005. – 35 с.
5. Охотникова Е.Н. «Аллергический марш»: связь поколений и эскалация аллергии у детей // Клиническая иммунология, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 4 (15), червень. – 44-52 с.
6. Bieber T. Atopic dermatitis // National English Med. Journal. – 2008. – N 358. – P. 83–94.
7. Piescu C. Specific oral immunotherapy versus allergen avoidance for food allergy in children: systematic review and meta-analysis (update). From Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM 2013) Nice, France, 7-9 February 2013 / Piescu C., Lamotte C., Preda C. // Clinical and Translational Allergy. – 2013. – N 3 (Suppl 3). – Page 2.
8. Induction of Allergen-Specific Tolerance via Mucosal Routes / [Mascarell L., Zimmer A., Van Overtvelt L., Tourdot S., Moingeon P.] // Curr Top Microbiol Immunol. – 2011. – N 820(0). – P. 85-105.
9. Ring J. Handbook of Atopic Eczema. - 2nd edn. / Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. // Springer. – Heidelberg, 2005. – P. 605.
10. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23–31.

Рецензенты:

Боярчук О.Р., д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней, Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь;

Господарский И.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общего ухода за больными, Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.