

© Балаболкин И.И., Садикова Т.Е., 2012

И.И. Балаболкин, Т.Е. Садикова

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинические и иммунологические особенности атопического дерматита (АтД) были исследованы у 190 детей в возрасте от 1 до 17 лет. У 76,3% пациентов был диагностирован IgE-опосредованный АтД, у 23,7% – не-IgE-опосредованный АтД. Снижение в периферической крови относительного количества CD3+CD8+ и иммунорегуляторного индекса было отмечено у пациентов с IgE-опосредованным и не-IgE-опосредованным АтД. Снижение числа CD25+ и увеличение CD16+CD56+ было выявлено у детей с IgE-опосредованным АтД. У пациентов с не-IgE-опосредованным АтД было отмечено повышение CD25+ и снижение CD16+CD56+. Авторы предполагают возможное участие естественных киллеров в регуляции синтеза IgE. IgE-опосредованный АтД характеризуется увеличением в сыворотке крови общего и специфических IgE, IL4, IL8; более высокое содержание IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  было выявлено у пациентов с не-IgE-опосредованным АтД. Была отмечена эффективность использования иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) у детей с АтД, осложненным бактериальной инфекцией.

**Ключевые слова:** IgE-опосредуемый и не-IgE-опосредуемый атопический дерматит, общий и специфический IgE, субпопуляции T-лимфоцитов, IL4, IL8, IL12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид).

Clinical and immunological presentations of atopic dermatitis (AtD) were studied in 190 children aged 1–17 years. IgE-mediated AtD was diagnosed in 76,3% of patients, non-IgE-mediated AtD-in 23,7% of patients. Decreased relative number of CD3+ and CD8+ and decreased regulatory index occurred both in patients with IgE-mediated and in patients with non-IgE-mediated AtD. Decreased number of CD25+ and increased number of CD16+ and CD56+ occurred in patients with IgE mediated AtD only; patients with non-IgE mediated AtD had decreased CD25+ and increased CD16+CD56+. Authors suppose participation of natural killers in regulation of IgE synthesis. IgE-mediated AtD was characterized by increased serum total and specific IgE, serum IL4 and IL8. More high serum levels of IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  were typical for patients with non-IgE-mediated AtD. Authors made special mention of glucosaminylmuramyl-dipeptide (Licopid) efficacy in cases of AtD complicated by bacterial infection.

**Key words:** IgE-mediated and non-IgE-mediated atopic dermatitis, total and specific serum IgE, subpopulations of T-cells, IL4, IL8, IL12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , glucosaminylmuramyl-dipeptide (Licopid).

Атопический дерматит (АтД) является ассоциированным с атопией аллергическим заболеванием, патогенетическую основу которого составляет иммунный механизм развития [1–11]. Ведущая роль в развитии АтД принадлежит IgE-опосредуемым аллергическим реакциям. В то же

время не исключается возможность развития клинических форм АтД, не связанных с продукцией иммуноглобулинов класса E. Мало исследованным остается вопрос об участии Th1-лимфоцитов и NK-клеток в патогенезе АтД. Возникает необходимость оптимизации терапии АтД с учетом

### Контактная информация:

**Балаболкин Иван Иванович** – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИЦЗД РАМН  
Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский пр., 2/62  
Тел.: (499) 134-06-07, E-mail: allnczd@mail.ru  
Статья поступила 22.11.12, принята к печати 23.01.13.

возможного развития различных клинико-иммунологических вариантов данного заболевания.

Цель исследования: установить клинико-иммунологические особенности АтД у детей и подростков в целях повышения эффективности его лечения.

#### Материалы и методы исследования

Обследованы 190 детей с АтД в возрасте от 1 до 17 лет, из них 28 детей в возрасте до 2 лет, 33 ребенка – от 2 до 5 лет, 36 детей – в возрасте 5–7 лет, 49 детей – 7–11 лет и 44 ребенка – в возрасте 11–17 лет.

Всем больным проводили аллергологическое обследование, включавшее сбор данных аллергологического анамнеза, определение уровней общего и специфических IgE методом иммуноферментного анализа. Определение специфических IgE-антител в сыворотке крови к бытовым, пыльцевым, эпидермальным, грибковым и пищевым аллергенам (MAST-панель) проводили хемилюминесцентным методом на аппарате CLA-1 MAST-Immunosystem (США). Результаты выражали в МЕ/мл.

Иммунологические методы исследования включали изучение количественных и функциональных показателей клеточного, гуморального звеньев иммунитета, системы нейтрофильного фагоцитоза, определение содержания цитокинов в сыворотке крови.

Методом проточной цитофлуорометрии определяли число зрелых Т-лимфоцитов – CD3+, Т-хелперов – CD3+CD4+, Т-цитотоксических лимфоцитов – CD3+CD8+, NK-клеток, моноцитов, гранулоцитов – CD16+CD56+, В-лимфоцитов – CD19+, лимфоцитов с рецептором к IL2 – CD25+, маркер апоптоза – CD95+ с использованием моноклональных антител фирмы DAKO (Дания) на цитометре FACScan (США).

Функциональную активность нейтрофилов периферической крови учитывали в НСТ-тесте.

Содержание IgA, IgM, IgG в сыворотке крови оценивали общепринятым методом лазерной нефелометрии.

Методом иммуноферментного анализа (ELISA) определяли в сыворотке крови содержание цитокинов IL4, IL8, IL12, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  с использованием коммерческих наборов «DPC» (США).

Контрольную группу составили 28 практически здоровых детей того же возраста. По возрастному признаку дети были распределены на 2 подгруппы: младшая возрастная подгруппа (дети в возрасте от 1 до 6 лет) и старшая возрастная подгруппа (дети в возрасте 7–17 лет) [12].

Клинические исследования одобрены этическим комитетом НЦЗД, получено информированное согласие родителей на участие детей в исследовании.

#### Результаты и их обсуждение

Начальные проявления АтД у 146 из 190 детей (76,8%) приходились на период с рождения до 2 лет, причем на первом году жизни они выявлялись у 137 (72,1%), в 2–7-летнем возрасте при-

знаки АтД на коже возникали значительно реже – у 13 детей (6,8%), в возрасте 7–11 лет – у 14 детей (7,4%), у 21 ребенка (11,2%) заболевание возникло в препубертатном и пубертатном периодах. Из 190 детей с АтД у 27 (14,2%) имела место экссудативная форма воспалительного процесса, у 43 (22,6%) – эритематозно-сквамозная форма, у 82 (43,2%) – эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, у 32 (16,8%) – лихеноидная форма и 6 больных (3,2%) были с пруригинозной формой АтД.

По результатам аллергологического обследования все дети с АтД были разделены на 3 группы: 1-я группа – дети с АтД с повышенными уровнями общего и специфических IgE (93 ребенка); 2-я группа – дети с АтД с нормальным уровнем общего IgE и повышенным уровнем аллергенспецифических IgE (52 ребенка); 3-я группа – дети с АтД с нормальным уровнем общего IgE и отрицательными значениями аллергенспецифических IgE (45 пациентов).

У детей с IgE-опосредуемым АтД, по сравнению с детьми с не-IgE-опосредуемым АтД, дебют АтД в первые 3 мес жизни был достоверно чаще ( $p < 0,01$ ), чаще наблюдались клинические признаки пищевой аллергии ( $p < 0,01$ ) и более тяжелое течение АтД ( $p < 0,05$ ) с обострениями в осенне-зимний период.

У детей с не-IgE-опосредуемым АтД дебют заболевания был достоверно чаще в возрасте старше 12 мес ( $p \leq 0,001$ ) и отсутствовали сезонные колебания обострений АтД ( $p \leq 0,01$ ).

У больных 1-й группы с IgE-опосредуемым АтД по сравнению с пациентами 3-й группы с не-IgE-опосредуемым АтД достоверно чаще встречались экссудативная форма АтД (19,4 и 4,4%,  $p \leq 0,05$ ) и лихеноидная форма АтД (22,6 и 11%,  $p < 0,05$ ). У детей 3-й группы по сравнению с 1-й группой достоверно чаще встречалась эритематозно-сквамозная форма АтД (37,9 и 12,9%,  $p \leq 0,05$ ).

У пациентов 1-й группы имело место высокое содержание общего IgE в крови при всех клинико-морфологических формах заболевания (табл. 1).

При экссудативной форме АтД в 1-й группе пациентов отмечалось достоверное повышение уровня общего IgE по сравнению с эритематозной формой у детей этой же группы ( $p < 0,05$ ).

Достоверно более высокие показатели уровня общего IgE ( $p < 0,001$ ) выявлялись при распространенной форме IgE-опосредованного АтД ( $489,21 \pm 153,21$  МЕ/мл).

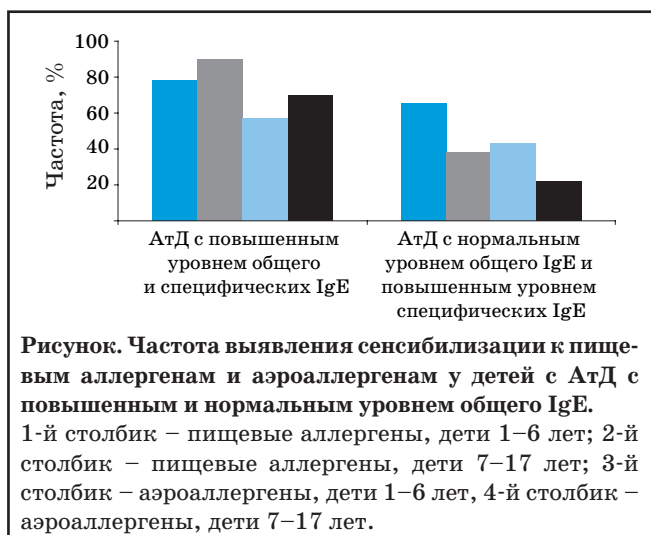
При проведении аллергологического обследования было установлено, что частота выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам (к аллергенам коровьего молока, яиц, рыбе) и аэроаллергенам (аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssimus*, пыльцевым аллергенам) была выше у детей с АтД с повышенным

Таблица 1

Уровень общего IgE в крови в зависимости от клинико-морфологических форм АтД у детей (M±m)

Морфологическая форма АтД	1-я группа (n=93)	2-я группа (n=52)	3-я группа (n=45)
Экссудативная	419,8±65,6	86,7±45,7*	37,5±11,2*
Эритематозно-сквамозная	296,8±49,5	68,4±25,3*	48,3±27,6*
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией	265,6±54,5	57,4±29,8*	49,8±19,3*
Лихеноидная	382,3±66,3	52,5±16,7*	34,5±17,8*
Пруригинозная	364,2±49,2	-	69,6±21,7*

\* $p < 0,05$  при сравнении с показателями детей 1-й группы; данные представлены в МЕ/мл.



уровнем общего и специфических IgE (см. рисунок).

Выявлена прямая корреляция между количеством положительных аллергенспецифических проб и степенью тяжести АтД у пациентов 1-й ( $r=0,74$ ) и 2-й групп ( $r=0,62$ ).

У детей с АтД с разным уровнем IgE выявилось снижение относительного количества CD3+CD8+ и повышение иммунорегуляторного индекса (CD3+CD4+/CD3+CD8+) во всех группах больных АтД. В группе детей старшего возраста с АтД с повышенным уровнем общего IgE (1-я группа) выявлено снижение абсолютного значения CD25+ и повышение абсолютного и относительного количества CD16+CD56+. У детей с АтД с нормальным уровнем общего IgE (2-я и 3-я группы) отмечалось повышение абсолютного и относительного значений CD25+ в обеих возрастных подгруппах, снижение относительного количества CD16+CD56+ у детей старшего возраста и абсолютного и относительного количества CD19 у детей младшего возраста (табл. 2).

У больных с повышенным и нормальным уровнем общего IgE была выявлена противоположная динамика изменения содержания CD3+CD4+ и CD16+CD56+ в разных возрастных группах: у детей с АтД с повышенным уровнем общего IgE отмечалось повышение CD3+CD4+% ( $p \leq 0,05$ ) и абсолютного количества ( $p \leq 0,01$ ) в младшей возраст-

ной группе; снижение CD16+CD56+% ( $p \leq 0,001$ ) и абсолютного количества ( $p \leq 0,01$ ) в младшей возрастной группе и повышение CD16+CD56+% ( $p < 0,001$ ) в старшей возрастной группе, что свидетельствует об участии различных субпопуляций Т-хелперов и натуральных киллеров (НК-клеток) в регуляции синтеза IgE.

У детей с АтД и повышенным уровнем общего IgE в младшей возрастной группе преимущественное влияние на уровень IgE оказывают субпопуляции лимфоцитов, относящиеся к CD3+CD4+ лимфоцитам. Повышение количества и функции нормальных киллеров (CD16+CD56+ лимфоцитов) в старшей возрастной группе детей с АтД с повышенным уровнем общего IgE, возможно, отражает доминирующую роль этих клеток в регуляции синтеза IgE, поскольку CD16+CD56+ клетки обладают способностью продуцировать те же цитокины, что и Th2-лимфоциты, в частности IL4 [13–15].

У детей 1-й группы младшего возраста отмечается более высокий уровень абсолютного ( $p \leq 0,01$ ) и относительного содержания CD19+ по сравнению с детьми 2-й и 3-й групп ( $p \leq 0,01$ ).

Относительное содержание CD25+ лимфоцитов у детей с АтД с повышенным уровнем общего IgE, как младшего ( $p \leq 0,001$ ), так и старшего возраста ( $p \leq 0,05$ ) было снижено по сравнению с детьми с АтД с нормальным уровнем общего IgE.

При исследовании цитокинового профиля у детей с АтД с повышением аллергенспецифических IgE в крови было выявлено статистически достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов IL13 ( $p \leq 0,05$ ), IL4 ( $p \leq 0,05$ ), IL8 ( $p \leq 0,05$ ), по сравнению с детьми с АтД, у которых не было выявлено специфических IgE, что свидетельствует о взаимосвязи показателей цитокинов с уровнем IgE (табл. 3).

Выявление более высоких показателей IFN $\gamma$  ( $p \leq 0,05$ ) и TNF $\alpha$  ( $p \leq 0,05$ ) в крови у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами свидетельствует о преимущественном участии клеточных механизмов в патогенезе данного варианта АтД. Установлены статистически значимые различия Th1- (IFN $\gamma$ ) и Th2-зависимых цитокинов (IL4), проявляемые повышением уровня IL4 и снижением уровня IFN $\gamma$  у детей 1-й и 2-й групп, и

Таблица 2

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у детей с IgE-опосредованным и не-IgE-опосредованным АтД (M±m)

Субпопуляции лимфоцитов	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Группа контроля	
	n=42	n=51	n=27	n=25	n=20	n=25	n=12	n=16
	1–6 лет	7–16 лет	1–6 лет	7–16 лет	1–6 лет	7–16 лет	1–6 лет	7–16 лет
CD3+ абс.	2605,47± 133,3	1695,5± 152,5*(6)	2313,67± 132,6	1780,24± 225,2	1846,7± 101,2	2281,6± 204,7** (8)	1990,01± 135,7	1550,00± 149,9
CD3+ %	67,26± 1,21	64,5± 2,04	66,8± 1,35	68,9± 1,18	67,7± 1,04	68,1± 1,4	66,21± 1,68	68,22± 1,5
CD3+ CD4+ абс.	1722,7± 99,3** (3,5,7)	1106,63± 115,1	1306,63± 85,4	1051,72± 126,4	1115,2± 60,9	<b>271,93± 63,5</b>	1125,63± 89,2	1007,67± 90,1
CD3+ CD4+ %	<b>44,9± 1,04* (3,5,7)</b>	39,75± 1,08** (4,6)	40,25± 1,02	<b>43,94± 1,13</b>	39,4± 0,9	<b>46,63± 2,5</b>	38,62± 2,59	38,67± 3,41
CD3+ CD8+ абс.	<u>793,53± 55,2</u>	601,57± 117,64	854,64± 64,3	614,56± 85,76	835,5± 451,1	<u>469,69± 45,23</u>	867,00± 109,5	547,00± 114,3
CD3+ CD8+ %	<u>22,6±1,6** (7)</u>	<u>22,25± 2,34</u>	<u>24,54± 1,01</u>	<u>23,11± 1,46** (8)</u>	25,1± 1,32	<u>24,75± 3,47</u>	26,52± 2,56	29,87± 1,48
CD16+ CD56+ абс.	346,5± 68,47	<b>454,5± 42,54** (4,6)</b>	433,96± 40,6	229,08± 34,21	527,2± 20,9*** (7)	200,5± 60,63	399,55± 14,25	306,33± 90,8
CD16+ CD56+ %	9,09± 0,55*** (3,5)	<b>15,75± 0,52*** (4,6,8)</b>	12,42± 0,67	<u>8,56± 0,65** (8)</u>	14,1± 0,77* (7)	<u>8,5± 0,76** (8)</u>	11,00± 1,03	12,00± 0,85
CD19+ абс.	851,93± 46,4**,* (3,5)	437,75± 43,8	<u>672,24± 46,4</u>	443,72± 55,7	<u>476,1± 24,1</u>	434,75± 86,7** (8)	849,23± 98,4	367,00± 83,2
CD19+ %	23,57± 1,02**,* (3,5)	19,25± 1,75	<u>19,85± 0,95</u>	20,2± 0,91	<u>16,6± 0,98* (7)</u>	19,5± 2,2	21,5± 2,35	19,67± 2,26
CD25+ абс.	377,03± 27,6** (3)	<u>210,88± 33,7** (8)</u>	<b>573,07± 45,09</b>	306,91± 50,2	400,3± 27,1	329,9± 68,18	461,26± 46,3	351,33± 36,3
CD25+ %	9,73± 0,36 *** (3,5)	9,03± 1,17***,* (4, 6, 8)	<b>17,07± 0,95* (7)</b>	17,61± 0,92	<b>14,42± 1,03</b>	14,5± 0,9	12,5± 1,02	15,00± 1,08
CD95+ абс.	1180,5± 100,9	695,5± 112,5	968,21± 117,13	607,01± 91,07	810,1± 124,8	667,2± 92,3	853,26± 12,6	526,00± 12,8
CD95+ %	23,5± 2,05	25,5± 2,56	23,18± 1,2	24,38± 2,0	24,6± 2,4	20,3± 1,23*** (8)	18,6± 0,36	24,50± 0,50
CD3+CD4+ CD3+CD8+	<b>1,79± 0,16</b>	<b>1,66± 0,24</b>	1,56± 0,12	<b>1,59± 2,07</b>	1,6± 0,38	<b>1,85± 0,32</b>	1,7± 1,1	<b>1,8± 0,5</b>

\*p – различия между показателями субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с IgE-опосредованным АтД-1, с IgE-опосредованным АтД-2 и у детей с не-IgE-опосредованным АтД в возрастных подгруппах (p≤0,05), \*\*p≤0,01, \*\*\*p≤0,001; □ – уровень показателя в пределах нормы, □ – уровень показателя снижен, □ – уровень показателя повышен.

более высокие показатели IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  в крови у пациентов 3-й группы.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у детей и подростков, страдающих АтД, преобладает Th2-тип иммунного ответа, что говорит о преимущественном вовлече-

нии IgE-опосредованных реакций в патогенез развития АтД, а у детей с не-IgE-опосредованным АтД в патогенезе преимущественно участвуют клеточные реакции (гиперчувствительность замедленного типа).

При исследовании корреляционных взаимо-

Таблица 3

## Содержание цитокинов в сыворотке крови детей с АтД в зависимости от уровня общего IgE (M±m)

Параметры	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Группа контроля	
	1–6 лет	7–16 лет	1–6 лет	7–16 лет	1–6 лет	7–16 лет	1–6 лет	7–16 лет
	n=13	n=15	n=11	n=12	n=9	n=11	n=8	n=11
IL1β, пг/мл	16,8±4,5* (5,7)	17,3± 3,9* (8)	13,52± 3,7	12,1± 2,1	6,4± 1,5	9,7± 3,3	3,7± 0,15	5,37± 1,32
IL4, пг/мл	31,5± 6,09* (5,7)	45,9± 4,13* (4, 6, 8)	27,2± 3,09* (5,7)	29,4± 6,3* (6,8)	13,8± 3,1	16,4± 3,6	11,1± 3,14	13,24± 2,05
IL8, пг/мл	143,1± 16,3* (5,7)	138,3± 14,7* (6,8)	115,7± 11,3* (7)	122,2± 13,4* (6,8)	38,3± 9,8	49,5± 10,5	21,2± 2,8	19,9± 3,1
TNFα, пг/мл	50,7± 15,6	37,39± 3,69	47,13± 4,06	25,4± 3,2	64,3± 1,42** (7)	59,6± 1,42* (8)	47,41± 1,6	34,2± 8,5
IFNγ, пг/мл	18,3± 2,8**,* (3,7)	33,2± 5,7	44,47± 4,5	43,8± 5,5	39,67± 3,2	46,1± 3,4	40,1± 3,2	48,02± 6,2

\*р – различия между показателями цитокинов у детей с IgE-опосредованным, не-IgE-опосредованным АтД и детей контрольной группы в возрастных подгруппах (p<0,05).

связей между уровнем общего IgE и показателями цитокинов периферической крови у детей с АтД были установлены следующие закономерности: у детей с АтД с повышенным уровнем IgE выявлена прямая корреляционная связь в младшей и старшей возрастной группе между уровнем общего IgE и IL4 (r=0,8; p<0,05), у детей младшего возраста выявлена прямая корреляция между содержанием лимфоцитов CD3+CD4+ и IL4 (r=0,6; p<0,05); выявлена прямая корреляция у детей старшего возраста между уровнем лимфоцитов CD16+CD56+ и IL4 (r=0,7; p<0,05) и обратная корреляция у детей младшего возраста между содержанием лимфоцитов CD16+CD56+ и IL4 (r=0,5; p<0,05).

Таким образом, у детей старшего возраста с АтД и повышенным уровнем общего IgE преобладают субпопуляции NK-киллеров, синтезирующие IL4 и способствующие более значимому повышению уровня общего IgE. У детей младшего возраста обратная корреляция между CD16+CD56+ и уровнем IL4, возможно, свидетельствует о том, что именно у этих детей преобладают субпопуляции NK-киллеров, синтезирующих IFNγ и способствующих снижению синтеза IgE.

При проведении анализа показателей гуморального иммунитета у детей с АтД было выявлено снижение уровня IgA (p<0,01) и IgM (p<0,05) у больных с повышенным уровнем общего и специфических IgE по сравнению с детьми с АтД, у которых был обнаружен нормальный уровень IgE, и в сравнении с контрольной группой практически здоровых детей.

У детей старшей возрастной группы с АтД с нормальным уровнем общего IgE и повышенной продукцией специфических IgE наблюдалось сни-

жение уровня IgA (p<0,01) и IgM (p<0,05). Не было обнаружено существенно значимых изменений концентрации IgG в сыворотке крови детей с АтД.

Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов в периферической крови в анализируемых группах детей младшего и старшего возраста с разным уровнем IgE показал снижение фагоцитарного индекса (p<0,05) у детей с IgE-опосредованным АтД во всех возрастных группах по сравнению с детьми контрольной группы.

У находившихся под наблюдением детей с АтД была изучена эффективность проводившейся комплексной патогенетической терапии, включавшей назначение элиминационных диет, антигистаминных препаратов нового поколения (зиртек, кларитин), противовоспалительной наружной терапии топическими глюкокортикостероидами (авдантан, элоком), а также применение лечебно-косметических средств (Mustela, Bioderma) для устранения сухости кожи и восстановления ее барьерной функции. Продолжительность лечения антигистаминными препаратами составляла 1 месяц. Лечение топическими глюкокортикостероидами проводилось до полного купирования кожного воспалительного процесса. Проведение указанной терапии позволило достичь значительного улучшения состояния кожных покровов в течение 1-й недели после начала терапии у 96,6% детей 1-й группы, у 94,3% пациентов 2-й группы и у 91% пациентов 3-й группы, что свидетельствует о способности глюкокортикостероидов подавлять воспаление, как при IgE-опосредуемом, так и при не-IgE-опосредуемом АтД. У пациентов 1-й группы индекс SCORAD снизился в младшей

возрастной группе на 76% и у детей в старшей возрастной группе – на 77,4%; во 2-й группе индекс SCORAD снизился на 63,9 и 64,4% соответственно; в 3-й группе – на 55,8 и 50,6% соответственно. Более высокая эффективность терапии у детей 1-й группы свидетельствует о том, что IgE-опосредуемые аллергические реакции хотя и приводят к более тяжелому течению АтД, но легче поддаются терапевтическим воздействиям, чем не-IgE-опосредуемые реакции. Возможно, у детей с АтД и нормальным уровнем IgE ведущую роль в патогенезе АтД играют клеточно-опосредуемые аллергические реакции, которые хуже поддаются терапии.

У 22,6% обследованных детей с АтД в анамнезе имелись частые бактериальные инфекции кожи и подлежащих тканей. У 29 из 93 (31,2%) пациентов 1-й группы достоверно чаще возникали инфекционные поражения кожи по сравнению со 2-й и 3-й группами (17,3 и 11,1% соответственно,  $p < 0,001$ ). Клинически это проявлялось микробной экземой, рецидивирующим фурункулезом, панарициями, импетиго, фолликулитом. Нами были обследованы 25 детей с осложненным бактериальной инфекцией обострением АтД (основная группа) и 18 детей группы контроля, у которых при осмотре и в анамнезе не было бактериальных инфекций кожи и подлежащих тканей. У детей с осложненным бактериальной инфекцией АтД

отмечались снижение CD3+лимфоцитов, тенденция к снижению NK-клеток и угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов. Выявленные изменения в иммунном ответе детей с осложненным инфекцией АтД явились основанием для проведения им иммуномодулирующей терапии.

Дети с АтД, имеющие пиодермию, были разделены на 2 подгруппы. 1-й подгруппе детей с АтД (14 человек), имеющих пиодермию, до назначения базисной наружной противовоспалительной терапии было проведено два 10-дневных курса (с перерывом между курсами 10 дней) лечения иммуномодулирующим препаратом Ликопид (по 1 мг 1 раз в сутки) сублингвально за 30 мин до еды утром. Наружно назначались антисептические растворы (метиленовый синий 2%, фукоцин) и мази с антибиотиками и антисептиками (банеоцин или бактробан). Детям 2-й подгруппы с АтД, имеющих пиодермию, лечение начинали непосредственно с назначения антисептических растворов и мазей с антибиотиками, лечение Ликопидом этим пациентам не проводилось.

У детей основной группы после применения препарата Ликопид снизилась продолжительность и количество гнойничковых элементов в течение 3 месяцев (на 66% в 1-й группе, на 42,8% во 2-й группе и на 37,5% в 3-й группе), у них реже использовались системные антибактериальные препараты.



простуда  
ОРВИ  
ОРЗ  
ТОНЗИЛЛИТ

герпес

**ПРЕРВИТЕ ЧЕРЕДУ БОЛЕЗНЕЙ**

Применяется в комплексной терапии при частых случаях ОРВИ, хронических синуситах, хронических бронхитах и других инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей, герпетических инфекциях, для лечения всех видов вторичных иммунодефицитов.



пептек



**Ликопид (1мг)**

(безрецептурный 1 мг)

подробнее на [www.licopid.ru](http://www.licopid.ru)

Препарат удостоен премии Правительства РФ за разработку и создание биотехнологического производства иммуномодулятора Ликопид

Эффективность препарата подтверждают доклинические и 35 клинических исследований по стандартам GLP и GCP в Великобритании: Huntingdon Research Centre Ltd., UK, Toxicol Laboratories Ltd., UK, The Royal Masonic Hospital, London (Charterhouse Clinical Research Unit Limited). Австралии: UNSW Department of Surgery and Department of Oncology, Cancer Care Centre, The St. George Hospital, Sydney. России: Институт иммунологии ФМБА РФ, РНИМУ им. Пирогова и др.

Таблица 4

**Динамика индекса SCORAD на фоне комбинированной терапии с применением Ликопида у детей с АтД и с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи**

Группы	Индекс SCORAD, баллы			
	до лечения		после лечения	
	1–6 лет	7–17 лет	1–6 лет	7–17 лет
1-я	48,5± 2,9* (3)	51,6± 4,8* (4)	15,2± 2,9	10,1± 3,2
2-я	34,2± 4,6* (3)	38,8± 3,2*(4)	16,4± 3,1	13,5± 6,2
3-я	34,4± 1,9* (3)	37,2± 2,8* (4)	11,2± 2,9	10,9± 3,5

Здесь и в табл. 5: \* $p \leq 0,05$  – различия признаков в возрастных подгруппах 1-й, 2-й и 3-й групп.

Таблица 5

**Динамика индекса SCORAD на фоне комбинированной терапии без применения Ликопида у детей с АтД и с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи**

Группы	Индекс SCORAD, баллы			
	до лечения		после лечения	
	1–6 лет	7–17 лет	1–6 лет	7–17 лет
1-я	52,1± 3,5* (3)	48,6± 5,1* (4)	22,2± 3,3	19,1± 4,2
2-я	36,2± 3,4	35,9± 3,5	18,2± 4,1	15,1± 1,9
3-я	32,4± 2,9* (3)	36,2± 4,1	13,3± 4,6	14,1± 5,9

У пациентов с АтД, получавших Ликопид, в 1-й группе индекс SCORAD снизился в младшей возрастной подгруппе до 15,2±2,9 баллов (снижение на 79,8%) и у детей в старшей возрастной подгруппе – до 10,1±3,2 баллов (снижение на 79,2%). Во 2-й группе у детей младшего возраста индекс SCORAD снизился до 16,4±3,1 баллов (снижение на 43,5%), а у детей старшего возраста – до 13,5±6,2 баллов (снижение на 62,3%). В 3-й группе в младшей возрастной подгруппе индекс SCORAD снизился на 67,4% и у детей в старшей возрастной подгруппе – на 70,6% (табл. 4).

У пациентов с АтД, не получавших Ликопид, в 1-й группе индекс SCORAD снизился в млад-

шей возрастной подгруппе на 57,3% и у детей в старшей возрастной подгруппе – на 60,6%. Во 2-й группе у детей младшего возраста индекс SCORAD снизился на 49,7%, а у детей старшего возраста – на 57,9%. В 3-й группе в младшей возрастной подгруппе снижение индекса SCORAD было на 58,9% и у детей в старшей возрастной подгруппе – на 62,1% (табл. 5).

Таким образом, включение Ликопида в комплексную терапию осложненных форм АтД способствует повышению эффективности лечения осложненного инфекцией АтД. Сравнительный анализ применения Ликопида в комбинированной терапии у пациентов с АтД выявил наибольшую эффективность у детей с АтД и повышенным уровнем общего IgE (1-я группа), по сравнению с детьми с АтД и нормальным уровнем общего IgE (2-я и 3-я группы). У пациентов с АтД с нормальным уровнем общего IgE и отрицательными аллергенспецифическими IgE эффективность терапии с применением Ликопида выше, чем у пациентов с АтД с нормальным уровнем общего IgE и положительными аллергенспецифическими IgE.

#### Заключение

Проведенное исследование клинико-иммунологических особенностей АтД у детей свидетельствует об обоснованности выделения IgE-опосредуемого и не-IgE-опосредуемого АтД у детей. IgE-опосредуемый АтД характеризуется наличием высокого индекса атопии с активацией CD3+CD4+ лимфоцитов, увеличения продукции IL4 и повышения синтеза общего и специфических IgE-антител. У детей старшего возраста развитие IgE-опосредуемого АтД происходит при участии NK-клеток (CD16+CD56+ лимфоцитов), принимающих участие в регуляции синтеза IgE. Выполненные исследования свидетельствуют также о возможности развития клинико-иммунологического варианта АтД, связанного с повышенной продукцией аллергенспецифических IgE при нормальном уровне общего IgE. Развитие не-IgE-опосредуемого АтД происходит с участием клеточного типа аллергических реакций. Наши данные подтверждают эффективность комплексной противовоспалительной терапии при АтД у детей и возможность проведения эффективного лечения осложненных инфекцией форм АтД при применении иммуномодулятора Ликопида.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999: 240 с.
2. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А., Ревякина В.А. Механизмы развития атопического дерматита у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2000; 45 (3): 25–29.
3. Johansson S, Haurihane J, Bousquet J. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature force. Allergy. 2001; 56: 813–824.
4. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Моисеевко А.В. Атопический дерматит у детей. М.: Триада-Х, 2003: 236 с.

5. Novak N, Bieber T, Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112: 128–139.
6. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. М.: Триада-Х, 2005: 288 с.
7. Spregel J, Paller A. Atopic dermatitis and the atopic march. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112: 120–129.
8. Торопова Н.П., Левчик Н.К., Сорочкина К.Н. Атопический дерматит у детей: современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к терапии. Вопр. совр. пед. 2009; 5: 98–105.

9. Смирнова Г.И. Современные методы патогенетической терапии atopического дерматита у детей. Леч. врач. 2010; 63: 27–33.
10. Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopical dermatitis: new concept of the development. Curr. Allergy Asthma Rep. 2009; 9: 291–294.
11. Hill DJ, Sporik RS, Torburn J, et al. The association of atopical dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. J. Pediatr. 2000; 137: 475–479.
12. Кетлинский С.А., Каменина Н.М. Иммунология для врачей. СПб.: Гиппократ, 1998: 157 с.
13. Chiarelli K. Natural killers cell function in atopical dermatitis. Acta Pediatr Scandinavia. 1988; 77: 275–278.
14. Tsuoshi Takahashi. Natural killer T cells are markedly decreased in atopical dermatitis patients. Human Immunology. 2003; 64: 586–592.
15. Fulia Ilnan. Atopical dermatitis and V2 24+ Natural killers T cells. SKIN Med. 2007; 113: 218–220.

© Коллектив авторов, 2012

Н.Е. Сазанова, Е.И. Шабунина, Н.Ю. Широкова, Н.М. Хохлова, Н.И. Толкачева

## ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии»  
Минздрава России, г. Нижний Новгород, РФ

Представлена клиничко-функциональная и морфологическая, в том числе морфометрическая, характеристика поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей дошкольного возраста с пищевой аллергией (ПА), представленной atopическим дерматитом (АтД) и гастроинтестинальной ее формой. Установлено преобладание диффузных форм гастрита и дуоденита, частое вовлечение в воспалительный процесс тонкой кишки с нарушением ее функционального состояния. Доказан аллергический генез воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с участием IgE-опосредуемого механизма у детей с АтД и значимость его лишь у части больных с гастроинтестинальными проявлениями ПА. На органном и тканевом уровнях показана роль снижения местной иммунологической и неспецифической защиты.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, пищевая аллергия, гастроинтестинальные поражения.

Authors present clinical, functional and morphological (including data of morphometry) presentations of upper gastrointestinal tract lesion in preschool children with food allergy (FA) presented as atopical dermatitis (AtD) and gastrointestinal allergy. Examination showed prevalence of diffuse gastritis and gastroduodenitis, frequent involvement of small intestine into inflammatory process with disorders of its function. Allergic genesis of inflammatory process in gastric and duodenal mucosa with participation of IgE-mediated mechanism and its importance was proved only in part of examined patients with gastrointestinal signs of FA. Role of decreased local immune and nonspecific protection on a level of organs and tissues was proved.

**Key words:** children, atopical dermatitis, food allergy, gastrointestinal lesion.

В структуре гастроэнтерологической патологии детей младшей возрастной группы хронические болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) составляют не менее 30%. Они отличаются ранней манифестацией со сдвигом первого пика заболеваний на возраст 3–4 года [1–4]. Механизмы

их формирования относятся к числу наименее изученных в детской гастроэнтерологии.

Проведенные нами многолетние клинические наблюдения за детьми дошкольного возраста [5] указывают на выраженный клинический полиморфизм хронических заболеваний желудка и

### Контактная информация:

Сазанова Наталья Евгеньевна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела  
«Клиника патологии детей младшего возраста ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии» Минздрава России  
Адрес: 603950 г. Н. Новгород, ул. Семашко, 22  
Тел.: (831) 436-03-84, E-mail: sazanova.40@mail.ru  
Статья поступила 9.10.12, принята к печати 23.01.13.