

Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении атопического дерматита у детей

К.м.н. Е.А. Коков¹, профессор Н.В. Колесникова¹, к.м.н. Л.Н. Кокова¹, к.х.н. Т.М. Андропова²

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

²АО «Пептек», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизация клинической эффективности комплексной терапии детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита (АтД) путем включения в нее иммуномодулятора микробного происхождения — глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) — Ликопида.

Материал и методы: в исследование включены 85 детей (возраст 6–9 лет) с обострением IgE-опосредованного АтД средней степени тяжести, не имеющих на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей бактериальной, вирусной и микотической инфекции. Пациенты были разделены на 3 основные клинические группы, равноценные по течению и распространенности кожного поражения и отличающиеся по способам лечения: 1-я группа — 30 пациентов, получавших на фоне комплексной терапии ГМДП (Ликопид) одним курсом; 2-я группа — 25 пациентов, находившихся на традиционном лечении без иммунотерапии; 3-я группа — 30 пациентов, получавших на фоне традиционной терапии ГМДП (Ликопид) двумя курсами с интервалом 2 мес.

Результаты исследования: комплексная терапия детей с обострением АтД с использованием ГМДП (Ликопида) в курсовой дозе 25 мг существенно сокращает площадь поражения кожных покровов и интенсивность клинических проявлений заболевания с полным исчезновением субъективных симптомов через 2 мес. от начала терапии, а также более выражено, чем при традиционной терапии, уменьшает частоту рецидивов обострения АтД и сопутствующих заболеваний при использовании 2 курсов иммунотерапии в суммарной дозе препарата 50 мг.

Заключение: результаты оценки клинической эффективности ГМДП (Ликопида) в составе комплексной традиционной терапии IgE-опосредованного АтД эритематозно-сквамозной и лихеноидной формы в стадии обострения и в фазе выраженных клинических проявлений с упорно-рецидивирующим течением позволяют считать его препаратом выбора для комплексной иммунотерапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, традиционная терапия, иммунотерапия, мурамилдипептиды, клиническая эффективность, глюкозаминилмурамилдипептид, Ликопид.

Для цитирования: Коков Е.А., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Андропова Т.М. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении атопического дерматита у детей. РМЖ. 2019;3:11–14.

ABSTRACT

Clinical efficacy of immunotherapy for atopic dermatitis in children

E.A. Kokov¹, N.V. Kolesnikova¹, L.N. Kokova¹, T.M. Andronova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²JSK "Peptek", Moscow

Aim: to improve clinical efficacy of complex treatment for exacerbations of IgE-mediated atopic dermatitis in children using glucosaminylmuramyl dipeptide (GMPD) — Licopid, immunomodulator of microbial origin.

Patients and Methods: 85 children aged 6–9 years with exacerbations of moderate IgE-mediated atopic dermatitis without clinical manifestations of bacterial, viral, or fungal comorbidities by the time of examination were enrolled in the study. The patients were subdivided into three groups characterized by similar course and area of skin lesions but different treatment strategies. Group 1 (n=30) received complex treatment which included one course of GMPD (Licopid). Group 2 (n=25) received traditional treatment without immunotherapy. Group 3 (n=30) received complex treatment which included two courses of GMPD (Licopid) with a 2-month interval.

Results: complex treatment of exacerbations of IgE-mediated atopic dermatitis using GMPD (Licopid, course dosage 25 mg) reduces the area of skin lesions and the severity of clinical manifestations (subjective signs have totally disappeared after 2 months of the treatment). In addition, two courses of immunotherapy (a total dose of 50 mg) reduces the rate of atopic dermatitis exacerbations and comorbidities more significantly than traditional treatment.

Conclusions: GMPD (Licopid) should be recommended as the first choice drug in the complex immunotherapy due to its clinical efficacy as a part of complex treatment for exacerbations of erythematous squamous and lichenoid IgE-mediated atopic dermatitis with clinical manifestation.

Keywords: atopic dermatitis, traditional treatment, immunotherapy, muramyl peptides, clinical efficacy, glucosaminylmuramyl dipeptide, Licopid.

For citation: Kokov E.A., Kolesnikova N.V., Kokova L.N., Andronova T.M. Clinical efficacy of immunotherapy for atopic dermatitis in children. RMJ. 2019;3:11–14.

ВВЕДЕНИЕ

В общей структуре аллергических заболеваний у детей большое внимание уделяется проблеме атопического дерматита (АтД) — мультифакторного воспалительного

заболевания кожи, характеризующегося зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1–3]. Среди многочисленных патогенетических факто-

ров АтД (наследственная предрасположенность, дисбаланс внутриклеточных регуляторных механизмов, нарушение мембранной рецепции и др.) ведущую роль играет дисфункция иммунной системы с характерной генетически детерминированной гиперреактивностью гуморального звена иммунитета, дисбалансом в соотношении Th1-/Th2-лимфоцитов, нарушением цитокиновой регуляции [4–6], ослаблением фагоцитарных процессов [7]. Лечение АтД остается предметом пристального внимания для дерматологов, педиатров и аллергологов. Данное заболевание развивается с раннего возраста и имеет склонность к хронизации, рецидивированию, к поливалентной сенсибилизации и зачастую сопровождается возникновением осложнений и формированием различной сопутствующей патологии [5, 8], в т. ч. инфекционной, при которой патогенная микрофлора выполняет роль триггера обострений аллергических заболеваний [4, 9]. С точки зрения иммунопатогенеза АтД очевидна целесообразность использования в его комплексном лечении иммунотерапии, которая, не являясь этиотропной, способствует уменьшению вторичных проявлений аллергического процесса [10]. Предпочтительными препаратами выбора могут быть иммуноотропные средства, способные влиять на соотношение Th1-/Th2-клеток. В этой связи внимания заслуживает минимальный биологически активный фрагмент мурамилдипептидов (МДП) — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который в сравнении с МДП более активен с иммунологической точки зрения и при этом менее пирогенен [11]. ГМДП является активным веществом отечественного иммуномодулятора Ликопид (АО «Пептек», Россия), который уже более 20 лет удачно совмещает в себе высокую биологическую активность и хороший профиль безопасности, а его важным преимуществом является известный механизм и молекулярная мишень действия [12, 13].

Целью исследования явилась оптимизация клинической эффективности комплексной терапии детей с обострением IgE-опосредованного АтД путем включения в нее иммуномодулятора микробного происхождения — ГМДП (Ликопада).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 85 детей в возрасте от 6 до 9 лет с обострением IgE-опосредованного АтД средней степени тяжести, не имеющих на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей бактериальной, вирусной и микотической инфекции. Дети были распределены на 3 основные клинические группы, равноценные по течению и распространенности кожного поражения и отличающиеся по способам лечения: 1-я группа — 30 пациентов, получавших, кроме комплексной терапии, ГМДП (Ликопид) одним курсом; 2-я группа — 25 пациентов, находившихся на традиционном лечении без иммунотерапии; 3-я группа — 30 пациентов, получавших, кроме традиционной терапии, ГМДП (Ликопид) двумя курсами с интервалом 2 мес.

Традиционная терапия включала: гипоаллергенный быт, элиминацию причинно-значимых и облигатных аллергенов, использование противовоспалительной (местной и системной), в т. ч. антигистаминной, терапии и при необходимости — коррекцию дисфункций желудочно-кишечного тракта.

Критериями клинической эффективности в клинических группах были приняты распространенность кож-

ных поражений, их интенсивность и субъективные ощущения больных, зафиксированные в специальных картах, заполненных в соответствии с SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала оценки атопического дерматита). Исследование проводилось согласно научно-практической программе «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004), которая включает оценку эффективности новых методов лечения. При этом учитывались 6 признаков интенсивности поражений в виде эритемы, отека/папул, мокнутий/корок, эксфолиации, лихенификации, сухости (невоспаленной кожи) по шкале от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие, 1 — слабое выражение, 2 — умеренное выражение, 3 — резкое выражение. Распространенность патологического кожного процесса оценивалась в процентах по правилу «девятко» (голова и шея — по 9%, передняя и задняя поверхность туловища — по 18%, верхние конечности — по 9%, нижние конечности — по 18%, область промежности и половые органы — по 1%). Субъективные симптомы у пациентов (зуд, нарушение сна) оценивались в баллах от 0 до 10.

Индекс SCORAD рассчитывали по формуле:

$$ИС = A / 5 + 7B / 2 + C,$$

где: А — распространенность кожных поражений, В — интенсивность клинических проявлений, С — субъективные симптомы.

Исследование клинических показателей, включая расчет индекса SCORAD, проводили в динамике: до лечения, через 1, 2 и 6 мес. от начала лечения.

Совместно с традиционным лечением иммунотерапия проводилась по следующей схеме: Ликопид сублингвально за 30 мин до еды по 1 мг 2 р./день в течение 5 дней, затем по 1 мг 1 р./день в течение 15 дней (суммарная доза препарата 25 мг) одним курсом — в 1-й клинической группе и двумя курсами (суммарная доза препарата 50 мг) с интервалом 2 мес. — в 3-й клинической группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных аллергологического анамнеза показал, что у 59,9% матерей обследуемых детей было осложненное течение беременности и родов, 33,1% матерей имели токсикозы беременности. У большинства детей с обострением АтД в анамнезе имели место сопутствующие заболевания в виде поллиноза рино-конъюнктивальной формы (у 23%), бронхиальной астмы (у 19%), аллергического ринита (у 10,8%), сухого ночного кашля (у 19%), острых респираторных инфекций от 2 до 8 раз в месяц (у 47%), ангины (у 10,8%), рецидивирующей стрептодермии (у 4,8%), рецидивирующего фурункулеза и ячменя (у 4,8%). Однако на момент обследования у пациентов отсутствовали клинические признаки указанных сопутствующих заболеваний и инфекций. Почти у 60% детей обострение АтД совпадало с кишечной дисфункцией (неустойчивый стул, склонность к запорам), дискинезией желчевыводящих путей (по данным УЗИ), диспанкреатизмом.

Кожные проявления АтД у детей носили полиморфный характер: кожа была сухая с сероватым оттенком, со скрытым или отрубевидным шелушением. Высыпания имели эритематозно-инфильтративный характер. У большей части детей (66%) воспалительные фолликулярные и лихеноидные папулы сливались и образовывали очаги лихенификации, имелись эксфолиации. У 23% обследуемых детей наблюдалось утолщение нижних век с гиперпигментацией наружного угла глаз.

На основании изучения и обработки специальных карт, заполненных на каждого пациента в соответствии с SCORAD, распространенность (А) патологического кожного процесса до лечения составила $25,33 \pm 2,38\%$, интенсивность (В) клинических проявлений — $8,40 \pm 0,52$ балла, оценка субъективных симптомов (С), отражающих качество жизни, — $7,40 \pm 0,91$ балла. Индекс SCORAD составил $41,86 \pm 2,56$ балла. Таким образом, у детей диагностирован IgE-опосредованный АтД эритематозно-сквамозной и лихеноидной формы в стадии обострения в фазе выраженных клинических проявлений, с упорно-рецидивирующим течением (до 3–4 раз в год), длительными периодами обострения и локализацией участков лихенизации на сгибательных поверхностях конечностей и шее.

Распространенность кожных поражений у детей с обострением IgE-опосредованного АтД после традиционной терапии снизилась в 1,8 раза через 1 мес. и в 3 раза через 2 мес., тогда как включение в комплексную терапию ГМДП (Ликопада) показало сокращение площади поражения кожных покровов в 3,5 раза через 1 мес. и в 8,3 раза через 2 мес. (рис. 1).

Курс иммунотерапии ГМДП (курсовая доза 25 мг) привел к более выраженному, чем при традиционной терапии, уменьшению кожного зуда и нарушений сна: через 1 мес. более чем в 30 раз, через 2 мес. до полного отсутствия субъективных симптомов. Расчет индекса SCORAD показал позитивный клинический эффект сочетанной иммунотропной терапии, заключающийся в более выраженном его уменьшении относительно исходных значений и через 1 мес. (в 1,6 раза) и 2 мес. (в 6 раз) после традиционной терапии (рис. 2).

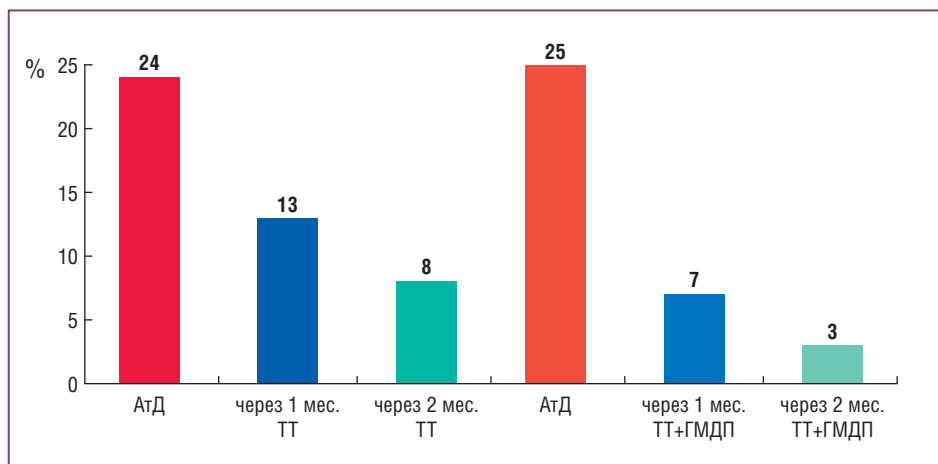


Рис. 1. Распространенность кожных поражений у детей с обострением IgE-опосредованного АтД в динамике после традиционной терапии (ТТ) и ее сочетания с иммунотерапией Ликопадом

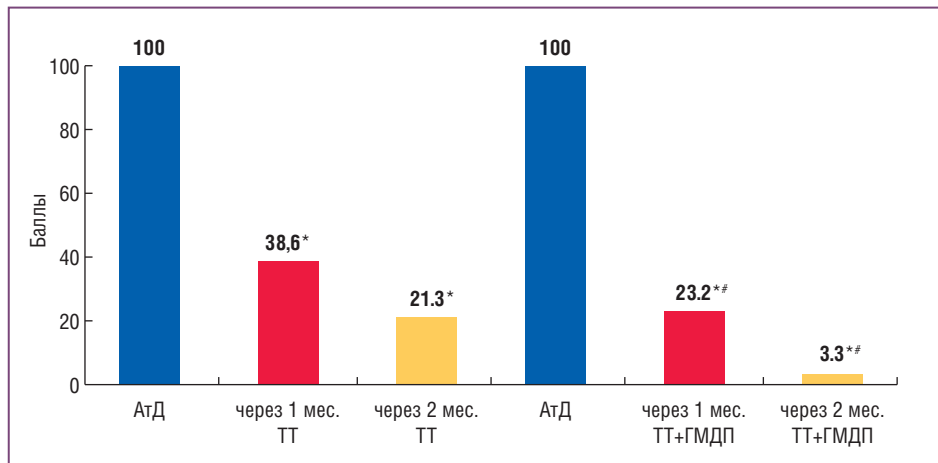


Рис. 2. Динамика индекса SCORAD при использовании традиционной и сочетанной иммунотропной терапии у детей с обострением IgE-опосредованного АтД.

*Достоверность отличий от исходных значений, #достоверность межгрупповых различий



таблетки 1 мг и 10 мг
Ликопид®

АКТИВАТОР ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

- ✘ Рецидивирующие инфекции дыхательных путей
- ✘ Инфекции, передающиеся половым путём (папилломавирусная инфекция, хронический трихомониаз)
- ✘ Герпесвирусные инфекции (включая офтальмогерпес)
- ✘ Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей
- ✘ Псориаз (включая псориатический артрит)
- ✘ Туберкулёз
- ✘ Профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ



РЕКЛАМА

www.licopid.ru

Регистрационный номер:
ЛС - 001438 от 23.09.2011 г.
Свидетельство на товарный знак № 154239



Дальнейшие катамнестические исследования в 1-й и 2-й группах, проведенные через 6 мес. от начала терапии, обнаружили случаи обострения сопутствующих заболеваний (ангины, аденоидиты, респираторно-вирусные инфекции, ночной кашель), более часто отмечаемые в группе детей, получавших традиционную терапию без ГМДП. Рецидивы обострения АтД были отмечены у детей обеих групп, однако при использовании традиционной терапии они наблюдались чаще — у 58% детей, тогда как у детей, получавших наряду с традиционным лечением иммуномодулятор Ликолипид, они не превышали 35%. Эти результаты послужили основанием для формирования 3-й клинической группы детей с обострением IgE-зависимого АтД средней степени тяжести, сопоставимых по клинико-лабораторным данным с детьми 1-й и 2-й клинических групп. В 3-й группе использовалось 2 курса иммунотерапии ГМДП (Ликолипидом) с интервалом 2 мес. (суммарная доза препарата — 50 мг) и оценкой ее клинической эффективности спустя 6 мес. после окончания терапии. Как показали результаты исследования, сочетанная с традиционным лечением иммунотерапия двумя курсами ГМДП (Ликолипа) обладает более выраженным клиническим эффектом, о чем свидетельствует достоверное снижение числа обострений АтД в 1-й и 2-й группах в 3,4 раза и в 2 раза соответственно. Кроме того, при использовании модифицированного курса иммунотерапии наблюдалось более выраженное (в 3,2 раза), чем при традиционной терапии (в 1,5 раза), снижение числа случаев обострений сопутствующих заболеваний.

Обсуждение

При сравнении результатов 2 курсов иммунотерапии ГМДП (Ликолипидом) в составе традиционного комплексного лечения IgE-опосредованного АтД у детей с результатами однократного курса иммунотерапии отмечена большая эффективность в первом случае. Ранее нами были получены *in vitro* клинико-экспериментальные данные о способности ГМДП (Ликолипа) достоверно снижать уровень общего сывороточного IgE [14] за счет усиления синтеза интерферона- γ и снижения продукции интерлейкина-4 [15], что открывает новые стороны действия ГМДП в качестве регуляторов дифференцировки Th1- и Th2-лимфоцитов в условиях повышенной активности последних.

Заключение

Эффективность ГМДП (Ликолипа) в составе комплексной традиционной терапии IgE-опосредованного АтД эритематозно-сквамозной и лихеноидной формы в стадии обострения в фазе выраженных клинических проявлений, с упорно-рецидивирующим течением позволяет считать его препаратом выбора для иммунотерапии. Применение препарата в дозе 25 мг существенно сокращает площадь поражения кожных покровов и интенсивность клинических проявлений заболевания с полным исчезновением субъективных симптомов через 2 мес. от начала терапии. Кроме того, 2 курса ГМДП (Ликолипа) в суммарной дозе 50 мг уменьшают частоту рецидивов АтД и сопутствующих заболеваний эффективнее, чем традиционная терапия.

Авторы Е.А. Коков, Н.В. Колесникова, Л.Н. Кокова заявляют об отсутствии конфликта интересов; Т.М. Андропова является сотрудником АО «Пептек».

Литература

- Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? Рос. аллергологический журнал. 2004;1:37–41. [Ilina N.I. Allergy epidemic — what are the reasons? Russian allergological j. 2004;1:37–41 (in Russ.).]
- Хайтов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Рос. национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. М.: Фармарус Принт; 2002. [Khaitov R.M., Kubanova A.A. Atopic dermatitis: recommendations for practical doctors. national agreement on atopic dermatitis. M.: Farmarus Print; 2002 (in Russ.).]
- Горланов И.А., Севашевич А.В., Гурима О.П., Блинов А.Е. Ошибки в диагностике атопического дерматита у детей. Аллергология. 2004;4:58–61. [Gorlanov I.A., Sevashevich A.V., Gurima O.P., Blinov A.E. Errors in the diagnosis of atopic dermatitis in children. Allergology. 2004;4:58–61 (in Russ.).]
- Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Максимущин А.Ю. Возможности эрадикации золотистого стафилококка при осложненном атопическом дерматите у детей. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2012;6:32–36. [Kudryavtseva A.V., Fluier F.S., Maksimushkin A. Yu. Possibilities of eradication of Staphylococcus aureus in complicated atopic dermatitis in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012;6:32–36 (in Russ.).]
- Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. JEADV. 2012;26:1045–1060.
- Кениксфест Ю.В., Кунгуров Н.В., Кохан М.М. Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения АД у детей. Клиническая дерматология и венерология. 2004;1:40–42. [Keniksfest Yu.V., Kungurov N.V., Kokhan M.M. Interrelation of clinical manifestations and immunological parameters in different types of blood pressure in children. Clinical Dermatology and Venereology. 2004;1:40–42 (in Russ.).]
- Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н. и др. Нарушения функциональной активности нейтрофилов у детей с атопическим дерматитом и их коррекция ликолипидом. Кубанский научный вестник. 2008;3–4 (102–103):113–117. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N., Chudilova G.A., Andronova T.M. Impaired neutrophil functional activity in children with atopic dermatitis and their correction by licopid. Kuban Scientific Herald. 2008;3–4 (102–103):113–117 (in Russ.).]
- Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург; 2000. [Kungurov N., Gerasimova N.M., Kokhan M.M. Atopic dermatitis. Types of course, principles of therapy. Ekaterinburg; 2000;272 (in Russ.).]
- Файзуллина Р.М., Гусева Е.Д., Макаева Р.З., Ханова А.К. Инфекционные триггеры обострения болезни у детей с аллергическими заболеваниями. Сб. трудов 10-го междунар. конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань; 2009. [Faizullina R.M., Guseva E.D., Makaeva R.Z., Khanova A.K. Infectious triggers for exacerbation of the disease in children with allergic diseases. Collection of works of the 10th international. Congress "Modern problems of allergology, immunology and immunopharmacology". Kazan; 2009 (in Russ.).]
- Захарчева Л.П. Зависимость бронхиальной астмы от очагов хронической инфекции носоглотки. Сб. трудов 10-го междунар. конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань; 2009. [Zakharcheva L.P. Dependence of asthma on foci of chronic nasopharynx infection. Collection of 10 international works. "Modern Problems of Allergology, Immunology and Immunopharmacology". Kazan; 2009 (in Russ.).]
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммуностропные лекарственные средства нового поколения. Юбилейный сб. научных статей «Ликолипид в комплексной программе иммунодефицитных состояний». М.; 2005. [Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.A. The preparations of the muramyl dipeptide series are the immunotropic drugs of the new generation. Anniversary collection of scientific articles "Licopid in a comprehensive program of immunodeficiency states". M.; 2005 (in Russ.).]
- Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. Int J Immunorehab. 1998;10:19–28. [Nesmeyanov V.A. Glucosaminyl Muramyl Peptides: Towards an Understanding of the Molecular Mechanism of Biological Activity. Int J Immunorehab. 1998;10:19–28 (in Russ.).]
- Clarke T.B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands. Infect Immun. 2014;82(11):4596–4606.
- Колесникова Н.В., Коков Е.А., Андропова Т.М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике. Рос. аллергологический журнал. 2008;5:50–56. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Andronova T.M. et al. Regulation of muramyl dipeptides for the synthesis of immunoglobulin E in experiment and clinic. Russian J of Allergy. 2008;5:50–56 (in Russ.).]
- Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н. и др. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;1(115):48–51. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N. et al. Experimental evaluation of the mechanisms of the IgE-suppressing effects of muramyl dipeptides. Kuban Scientific Medical Herald. 2010;1(115):48–51 (in Russ.).]