

О. П. Пахольчук

Оцінка патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: діти, харчова гіперчутливість, емолієнти, епідермальна дисфункція, мукозальна дисфункція, ентєросептики

Актуальність подальшого вдосконалення лікування симптомів харчової гіперчутливості (ХГ) на шкірі в дітей продиктована зростанням захворюваності та соціальною значущістю даної проблеми [1]. Один і той самий харчовий продукт через багатокомпонентність складу може бути причиною ХГ, яка має неіммунні шляхи розвитку та може бути пов'язана з непереносимістю вуглеводів, підвищеною чутливістю до біогенних амінів або хімічних домішок та інше. На практиці одні й ті самі рекомендації й стратегії діагностики та лікування по-різному ефективні та інформативні в дітей з клінічними проявами ХГ [1]. Пошук підходів до корекції ключових ланок патогенезу за симптомів ХГ у дітей залишається перспективним напрямом досліджень. Серед можливих нових терапевтичних цілей розглядають вплив на стан шкірного та кишкового бар'єрів [2–5]. Дані щодо ролі бактеріальної флори кишківника різняться, єдиної точки зору на цю проблему не існує, а отже немає універсальних рекомендацій щодо показань та методів корекції дисбіотичних порушень у дітей з симптомами ХГ [1]. Попередні результати досліджень показали, що корекція епідермальної дисфункції дозволяє попередити розвиток atopічного дерматиту в дітей [6, 7]. Також переконливі дані були отримані щодо можливості впливу на системні імунні реакції через корекцію мукозальної дисфункції [8].

Мета дослідження – вивчити клінічну ефективність патогенетично обґрунтованої схеми терапії шкірних проявів ХГ у дітей.

Матеріали та методи. У 2011–2016 роках у дослідження після ретельного аналізу відібрано 1780 амбулаторних карт та загальноклінічного обстеження дітей віком від 1 місяця до 18 років, які звернулися за медичною допомогою до КУ «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня № 5» та Університетської клініки Запорізького державного медичного університету з приводу клінічних симптомів алергії на шкірі, пов'язаних з вживанням харчових продуктів. Вибірка дітей була випадковою, поточною. Подальше обстеження пройшли 760 пацієнтів, з яких після ретельного аналізу критеріїв включення та виключення подальшу участь у дослідженні продовжили 148 пацієнтів. Випадковим методом вони були розподілені на 2 групи лікування: 1 – основна, 2 – порівняння. 1 група дітей (n = 88) отримувала патогенетично обґрунтовану терапію, націлену на корекцію шкірного та кишкового бар'єрів впродовж 10 днів. Призначено гіпоалергенну ротаційну дієту та раннє повернення в раціон причинних продуктів. З метою корекції епітеліальної дисфункції діти отримували зовнішньо емолієнти з нанесенням 6–10 раз на добу тонким шаром на уражені ділянки та на все тіло 1–2 рази на 1 день, ванни з простою водою комфортної температури тривалістю 10–15 хв. У разі виявлення підвищеної проникності кишківника та/або синдрому надмірного бактеріального росту дітям призначалися бактеріальні препарати, що містять спори полірезистентного штаму бактерій *Bacillus clausii* й не мають у складі лактози, тривалість курсу – 10 діб. Антигістамінні препарати 2–3 покоління призначалися курсом від 3 до 5 днів лише у випадку виявлення уртикарних елементів, орального алергічного синдрому. У разі виявлення бактеріально-

го чи грибкового ускладнення на шкірі призначали протибактеріальні (гентаміцин 0,1 % (у формі сульфату) та/або протигрибкові (клотримазол 1 %) креми для щоденного нанесення 2 рази на 1 день впродовж 10 днів.

Після встановлення клінічної ремісії дітям впроваджували пероральну алергенспецифічну імунотерапію відповідно до результатів проведених шкірних і провокаційних оральних проб. Для пероральної імунотерапії використовували звичайні продукти харчування. Початкове дозування вибирали відповідно до результатів проведення провокаційних проб. Початкові введення здійснювали 1 раз на 5 днів. За умов досягнення кількості продукту, рівному дитячій порції на разовий прийом (наприклад 1 яйце чи 100 мл молока), частота прийому становила двічі на один тиждень. Після цього завершували нарощування дози, й дітей переводили на етап підтримуючого лікування.

2 група дітей ($n = 60$) отримувала традиційне базове лікування, яке включало елімінаційну дієту, 1–2 разове нанесення емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2–3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фураат 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики (*Lactobacillus reuteri*) внутрішньо, сольові ванни курсом № 5. Базову терапію в цієї групи пацієнтів проводили впродовж 10–14 днів залежно від тяжкості клінічних проявів. Після стабілізації та досягнення ремісії з метою профілактики загострень давали рекомендації виключити з раціону причинні продукти харчування.

Визначення клінічної ефективності терапії проводили за даними катамнестичного дослідження з використанням спеціально складених форм. Оцінку клінічних симптомів та анкетування проводили протягом усього лікування й один раз на місяць на етапі формування оральної толерантності. Для кількісного вимірювання була використана бальна шкала SCORAD та TIS.

Стан епідермального бар'єра визначали за рівнем відносної вологості

шкіри, яку вимірювали за допомогою портативного пристрою для визначення вологості шкіри (Queentone, Франція). Нормальним рівень вологості вважали за показників від 34 до 56 %. Позитивний ефект терапії оцінювали за підвищенням вологості шкіри не менше ніж на 50 % від вихідного рівня або досягненням нормального рівня (34 % і вище), що більше. Ефект – результативну ознаку враховували в альтернативній формі (1 – є ефект, 0 – немає). Стан мукозального бар'єра визначали за допомогою водневого дихального тесту (аналізатор Gastro+ Gastrolyzer® (Bedfont, Німеччина) з глюкозою за методикою, наданою виробником. Сенсибілізацію до харчових продуктів підтверджували за допомогою шкірного прик-тесту, визначення рівнів загального та специфічних IgE, оральної провокаційної проби. Відкриту оральну провокацію з харчовими продуктами проводили дітям до 1 року, пацієнтам старше 12 місяців проводили подвійну сліпу плацебоконтрольовану провокаційну пробу відповідно до рекомендацій EAACI.

Упродовж проспективного спостереження враховували зміни характеру перебігу захворювання, а саме: частоту загострень, їхню тяжкість. З метою подальшої математичної обробки даних кожен критерій переводився в бальну оцінку: 0 – без змін, 1 – незначне зменшення тяжкості та кількості загострень, 2 – значне полегшення перебігу (легкі загострення, що спостерігаються рідко та не потребують лікування), 3 – повна ремісія. За вихідний рівень для порівняння брали результати оцінювання характеру перебігу симптомів ХГ на момент першого візиту.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програми «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США, №AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. За ненормального розподілу ознаки описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me (Q25–Q75). Якісні показники надано у вигляді абсолютної та відносної величин. Порівняння проводили за тестом

Манна-Уїтні. Для з'ясування характеру та сили зв'язку використовували рангову кореляцію за Спірманом, для груп з категоріальними даними – коефіцієнт гамма. Гіпотеза відносно зв'язку між ознаками ефективності методів лікування оцінена за допомогою кластерного аналізу. Значущими вважали відмінності в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що відібрані групи дітей були рівномірні, не мали достовірної різниці ані за віковим і статевим складом, ані за показниками, що характеризують особливості перебігу симптомів ХГ на шкірі ($p > 0,05$). Переважна кількість дітей в обох групах дослідження була віком до 3 років (33 (50 %) та 37 (61 %) відповідно). Аналіз порівняння груп дослідження за даними результатів стандартного алергологічного обстеження за допомогою прик-тестування, провокаційної проби та визначення рівнів специфічних антитіл також показав відсутність статистично значимої різниці ($p > 0,05$).

Виявлено, що на момент включення в дослідження діти з обох груп статистично не відрізнялися за ступенем тяжкості шкірних проявів за шкалою SCORAD. У другій групі переважали діти з ліхеніфікацією та екскоріаціями, що пов'язано з тим, що абсолютна кількість дітей старше 3 років перевищувала таку в основній групі, оскільки саме ці елементи прийнято пов'язувати з більш тривалим

перебігом захворювання. Проте статистична обробка отриманих результатів не виявила впливу цих особливостей на загальну кількість балів SCORAD. Динаміка клінічних проявів не мала статистично значимої різниці на 3 день, проте вже на 10 день медикаментозного лікування в 1 групі дослідження основна частина дітей мала виражену позитивну динаміку, яка статистично достовірно (Mann-Whitney U Test) відрізнялася від 2 групи ($p < 0,05$).

За близьких вихідних даних щодо тяжкості симптомів на шкірі в обох групах на 10 добу від початку терапії медіана та розмах коливань балів за шкалою SCORAD у 1 групі дослідження були статистично меншими (рис. 1).

Достовірно більш виражені зміни спостерігалися майже для всіх морфологічних елементів, окрім еритеми та суб'єктивного відчуття свербіж (таблиця).

Дана особливість свідчить про ефективність запропонованої схеми лікування, у першу чергу, щодо елементів, пов'язаних з сухістю, та її менший вплив на елементи, пов'язані з запаленням (еритема). З іншого боку, статистично достовірна позитивна динаміка щодо відчуття свербіж змінювалася в дітей основної групи конкордантно елементам, пов'язаним із сухістю. Даний факт свідчить на користь того, що свербіж за ХГ більше пов'язаний з порушенням бар'єра, ніж з виділенням гістаміну.

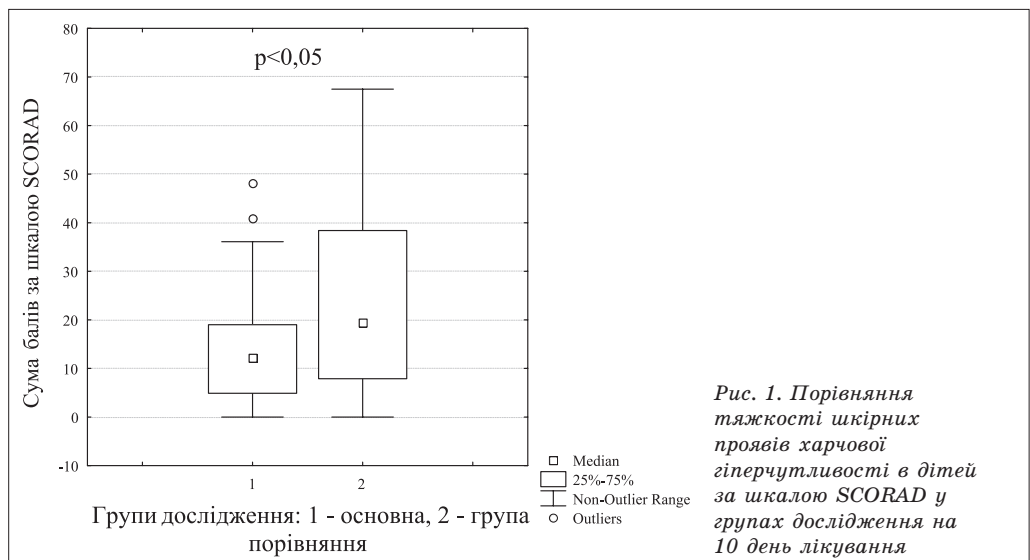


Рис. 1. Порівняння тяжкості шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей за шкалою SCORAD у групах дослідження на 10 день лікування

Порівняльна характеристика тяжкості перебігу шкірних проявів харчової гіперчутливості за шкалою SCORAD та TIS на 10 день медикаментозного лікування

Шкірні прояви	Група дослідження	
	1 основна	2 порівняння
Площа пошкодження, %	9[4;18]*	10[4,5;18]
Еритема, бал	1[0;1]	1[1;1]
Набряк/папули, бал	1[0;1]*	1[1;1]
Корки, бал	0[0;1]*	1[0;1]
Екскоріації, бал	0*	0[0;1]
Ліхеніфікації, бал	0*	0[0;1]
Сухість, бал	1[1;1]*	1[1;2]
Свербіж, бал	0[0;2]*	2[0;3]
Порушення сну	0	0[0;1]
SCORAD сума балів	12,3[9,4;]*	19,4[7,9;38,4]
TIS, сума балів	1[0;]*	2[1;3]

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з 2 групою.

За результатами вимірювання вологості шкіри достовірної різниці між групами дослідження виявлено не було ($p = 0,12$) (рис. 2).

Даний ефект розцінювали як короткостроковий. Щодо довгострокових, то було виявлено, що запропонована схема лікування, на відміну від стандартної, мала віддалені позитивні наслідки. А саме: у дітей 1 групи в подальшому значно рідше спостерігались рецидиви ($U[79; 53] = 1492,5$; $p = 0,001$), та при їхній появі тривалість персистенції шкірних симптомів також була статис-

тично меншою ($U[79; 53] = 1516,5$; $p = 0,001$) і складала частіше за все декілька днів. Даний факт підтверджує гіпотезу про ключову роль пошкодженого шкірного бар'єра у формуванні шкірних проявів ХГ та свідчить про необхідність достатнього зволоження шкіри, що представляє собою фактично «базове» лікування. Підтвердженням цього були дані, отримані в експерименті на тваринах, які показали, що дисфункції бар'єрів можуть призводити до системних змін в імунній системі [9]. У свою чергу, вплив на ці зміни

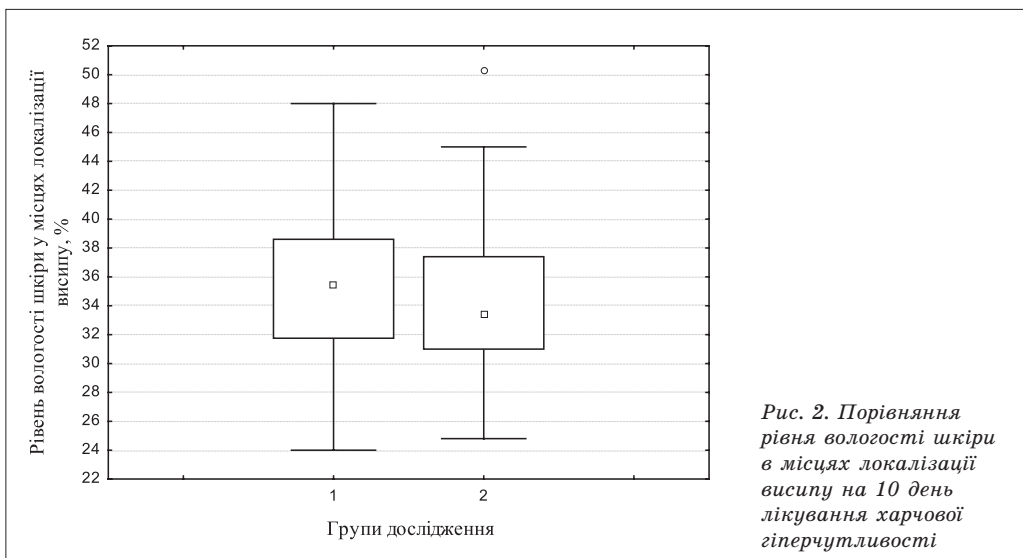


Рис. 2. Порівняння рівня вологості шкіри в місцях локалізації висипу на 10 день лікування харчової гіперчутливості

через корекцію проникності епітелію дозволить отримати модулюючий вплив на внутрішні процеси та досягти контролю над захворюванням.

За подальшої стратифікації за віком нами було виявлено, що довготривалі ефекти запропонованої схеми терапії були статистично валідними для дітей, в яких маніфестація симптомів спостерігалася у віці до року ($p < 0,05$), у той час, як для інших вікових груп значима різниця між відстроченими результатами лікування була відсутньою ($p > 0,05$). Це є результатом наявності інших факторів, що впливають на перебіг ХГ у дітей, та свідчить про включення інших механізмів внаслідок підвищеної проникності шкірного бар'єра. Даний факт підтверджує первинну роль підвищеної проникності епітелію, що передуює змінам імунної реактивності та підкреслює значимість її корекції в організації лікування [7]. Аналіз не виявив ста-

тистично значимого зв'язку клінічного фенотипу шкірних проявів з ефективністю обох підходів до лікування. Різниця була відсутня як у разі аналізу всіх варіантів, так і після узагальнення форм atopічного дерматиту, як найпоширенішої форми клінічної маніфестації й інших рідких форм у дві окремі підгрупи. Отримані дані свідчать про однакову ефективність запропонованої схеми терапії незалежно від клінічного варіанту маніфестації ХГ на шкірі.

Результати кластерного аналізу дозволили виділити по два основні кластери в обох групах порівняння, у цьому разі вузли за різних схем лікування об'єднують різні критерії ефективності, а свербіж у разі базової терапії виділився в окремий кластер (рис. 3).

Так, у разі оптимізованої терапії суб'єктивна сухість шкіри об'єдналася в кластер з тривалістю загострень та їхньою частотою, до яких приєднався

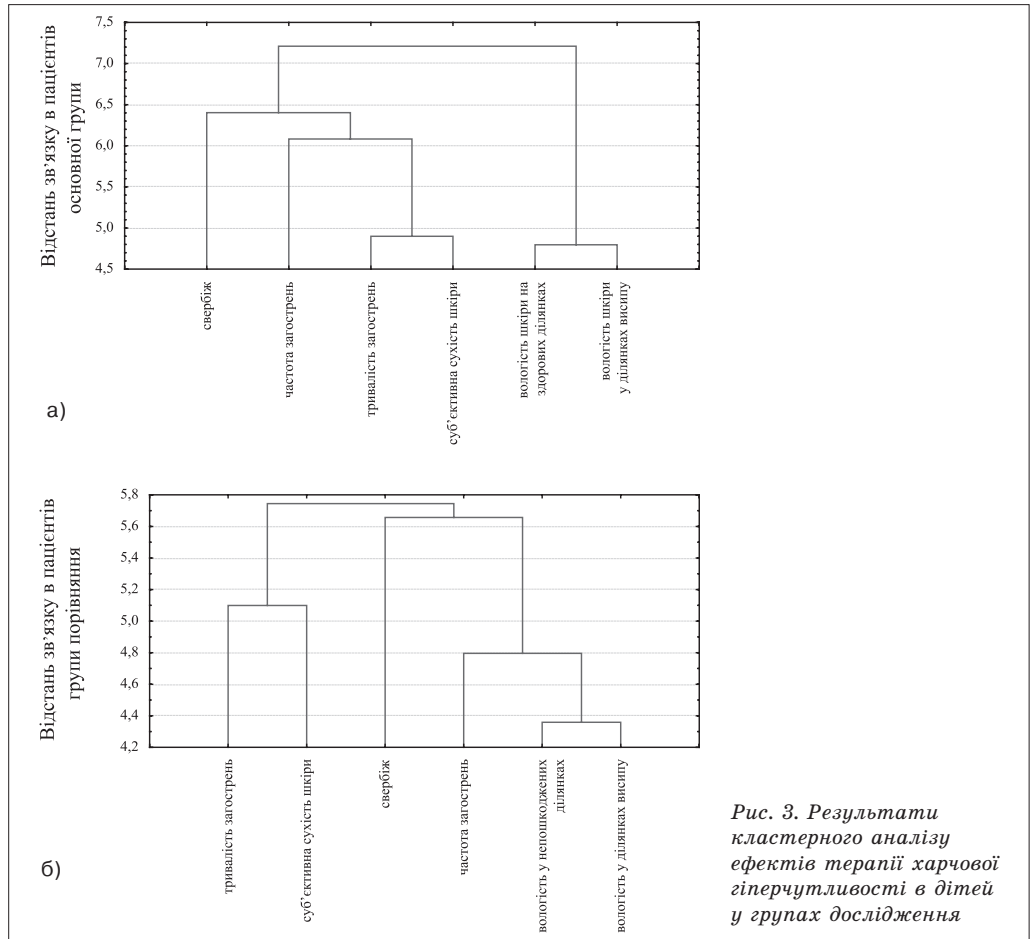


Рис. 3. Результати кластерного аналізу ефектів терапії харчової гіперчутливості в дітей у групах дослідження

свербіж. Вологість шкіри склала другий кластер. Виявлені особливості вказують на важливість оцінки свербіжу, що має прогностичне значення в разі застосування запропонованої схеми лікування та можливість використання рівня вологості шкіри як окремого прогностичного фактора результатів лікування, що має таку саму цінність, як і дані проспективного спостереження. Це вказує на значимість корекції епідермальної дисфункції за ведення дітей з ХГ. На противагу цьому, у групі порівняння рівень вологості шкіри об'єднався в кластер з частотою загострень, а сухості шкіри – з тривалістю загострень. Отримані результати свідчать, що в разі базового лікування оцінка вологості шкіри дозволить прогнозувати тільки частоту загострень, а суб'єктивне відчуття сухості не відображає справжніх змін рівня трансепідермальної втрати рідини.

Висновки

Таким чином, отримані результати показали, що обов'язковим етапом

лікування клінічних проявів ХГ у дітей є використання індиферентних зволожуючих кремів 6–8 раз на день та бактеріальних препаратів, що містять *Bacillus spp. (B. clausii)* та не мають у складі лактози, протягом 10 днів, що дозволяє коригувати дисфункцію шкірного та мукозального бар'єрів. Раннє введення причинного продукту не має негативного впливу на характер перебігу симптомів ХГ. Запропонована схема лікування має як швидкі, так і довготривалі позитивні ефекти незалежно від клінічного фенотипу висипу. Рідше спостерігались рецидиви ($U[79;53] = 1492,5$; $p = 0,001$), тривалість персистенції шкірних симптомів також була меншою ($U[79;53] = 1516,5$; $p = 0,001$). Стійкіші довготривалі ефекти проведеного лікування порівняно зі стандартною схемою ($p < 0,05$) мали діти з маніфестацією симптомів у віці до 1 року. Оцінка відносної вологості шкіри в дітей з симптомами ХГ дозволяє контролювати та прогнозувати як частоту, так і тривалість загострень.

1. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber et al. // *Allergy*. – 2014. – V. 69 (8). – P. 1008–1025.
2. *Волосовец А. П.* Роль филаггрина в алергології дитячого віку / А. П. Волосовец, С. П. Кривоносов, Е. В. Павлик // *Здоров'я ребенка*. – 2013. – № 2. – С. 156–161.
3. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis / Bianchi P., Theunis J., Casas C. [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2016. – V. 33 (2). – P. 165–171.
4. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulou et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – V. 129. – P. 1892–1908.
5. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy / S. C. Bischoff, G. Barbara, W. Buurman [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2014. – V. 14. – P. 189.
6. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / Simpson E. L., Chalmers J. R., Hanifin J. M. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V. 134 (4). – P. 818–823.
7. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age / M. M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, C. Gray [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – V. 137 (4). – P. 1111–1116.e8.
8. *Уманець Т. П.* Імуномодулюючі ефекти пробіотиків / Т. П. Уманець // *Укр. Мед. Часопис*. – 2017. 18 квітня. URL: www.umj.com.ua.
9. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice / A. Kawasaki, N. Ito, N. Murali [et al.] // *Allergy*. – 2018. URL: doi: 10.1111/all.13404. [Epub ahead of print].

О. П. Пахольчук

Оцінка патогенетично обґрунтованого лікування шкірних проявів харчової гіперчутливості в дітей

Пошук підходів до корекції ключових ланок патогенезу за симптомів харчової гіперчутливості (ХГ) у дітей залишається перспективним напрямом досліджень.

Мета дослідження – вивчити клінічну ефективність патогенетично обґрунтованої схеми терапії шкірних проявів ХГ у дітей.

У 2011–2016 роках у дослідження після аналізу відібрано 1780 амбулаторних карт і загальноклінічного обстеження дітей віком від 1 місяця до 18 років, подальшу участь у дослідженні продовжили 148 пацієнтів. Випадковим методом вони були розподілені на 2 групи лікування: 1 – основна, 2 – порівняння. 1 група ($n = 88$) отримувала патогенетично обґрунтовану терапію, націлену на корекцію шкірного та кишкового бар'єрів впродовж 10 днів. 2 група ($n = 60$) отримувала традиційне базове лікування.

На 10 добу від початку терапії медіана та розмах коливань балів за шкалою SCORAD у 1 групі дослідження були статистично меншими ($p < 0,05$). Рідше спостерігались рецидиви ($U[79;53] = 1492,5$; $p = 0,001$), і тривалість персистенції шкірних симптомів також була статистично меншою ($U[79;53] = 1516,5$; $p = 0,001$) порівняно з 2 групою. Стейкіші довготривалі ефекти проведеного лікування порівняно з стандартною схемою ($p < 0,05$) мали діти з маніфестацією симптомів у віці до 1 року. Оцінка відносної вологості шкіри в дітей з симптомами ХГ на шкірі дозволяє контролювати та прогнозувати як частоту, так і тривалість загострень.

Таким чином, запропонована схема лікування має як швидкі, так і довготривалі ефекти незалежно від клінічного фенотипу висипу.

Ключові слова: діти, харчова гіперчутливість, емолієнти, епідермальна дисфункція, мукозальна дисфункція, ентєросептики

О. П. Пахольчук

Оценка патогенетически обоснованного лечения кожных проявлений пищевой гиперчувствительности у детей

Поиск подходов к коррекции ключевых звеньев патогенеза при симптомах пищевой гиперчувствительности (ПГ) у детей остается перспективным направлением исследований.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность патогенетически обоснованной схемы терапии кожных проявлений ПГ у детей.

С 2011 по 2016 годы после анализа 1780 амбулаторных карт и общеклинического обследования детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет дальнейшее участие в исследовании приняли 148 пациентов. Случайным образом дети были распределены на 2 группы лечения: 1 – основная, 2 – сравнения. 1 группа ($n = 88$) получала патогенетически обоснованную терапию, направленную на коррекцию кожного и мукозального барьеров в течение 10 дней. 2 группа ($n = 60$) получала традиционное базисное лечение.

На 10 сутки от начала терапии медиана и размах колебаний баллов по шкале SCORAD в 1 группе были статистически меньшими ($p < 0,05$). Реже наблюдались рецидивы ($U[79;53] = 1492,5$; $p = 0,001$) и длительность персистенции кожных симптомов также была меньшей ($U[79;53] = 1516,5$; $p = 0,001$) по сравнению со 2 группой. Более стойкие длительные эффекты от проведенного лечения наблюдали у детей с манифестацией симптомов в возрасте до 1 года ($p < 0,05$). Оценка относительной влажности кожи у детей с симптомами ПГ позволяет контролировать и прогнозировать как частоту, так и длительность обострений.

Таким образом, предложенная схема лечения имеет как быстрые, так и длительные эффекты, независимо от клинического фенотипа высыпаний.

Ключевые слова: дети, пищевая гиперчувствительность, эпидермальная дисфункция, мукозальная дисфункция, энтєросептики

О. P. Pakholchuk

Evaluation of the pathogenetically substantiated therapy of the skin symptoms at the food hypersensitivity in children

Further searching of the ways for the correction of the key links of the food hypersensitivity (FH) skin symptoms remains perspective.

The aim of the study was to evaluate pathogenetically substantiated therapy of the skin FH symptoms in children.

From 2011 to 2016 after analyzes of the primary documentation of the 1780 children aged from 1 month to 18 years, 148 eligible patients were randomly divided into 2 groups of treatment. The 1st group ($n=88$) was prescribed pathogenetically substantiated therapy during 10 days, which was aimed on the epidermal and mucosal barrier's dysfunction.

Median and interquartile variation of the SCORAD scale results in the 1st group was statistically less ($p<0,05$). Exacerbations ($U[79;53]=1492,5$; $p=0,001$) and duration of the skin symptoms persistence ($U[79;53]=1516,5$; $p=0,001$) were rare in comparison to the 2nd group. Children with debut of the symptoms before 12 months of age had better prolonged effect ($p<0,05$). Assessment of the relative humidity of the skin enables to control and to predict frequency and persistency of the FH skin symptoms equally.

Pathogenetically substantiated therapy of the skin FH symptoms in children had as quick as long-term effects independently from clinical phenotype.

Key words: children, food hypersensitivity, emollients, epidermal dysfunction, mucosal dysfunction, enteroseptics

Надійшла: 10 січня 2018 р.

Контактна особа: Пахольчук Ольга Петрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, буд. 28 А, вул. Новгородська, м. Запоріжжя, 69076. Тел.: + 38 0 61 224 94 07.
Електронна пошта: olgapakholchuk@gmail.com