

О. П. Пахольчук

## Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі

*Запорізький державний медичний університет*

*Ключові слова: харчова гіперчутливість, діти, фармакотерапія, шкірні симптоми*

Харчова гіперчутливість (ХГ) залишається актуальною проблемою педіатрії. Безперервно зростаюча кількість пацієнтів з імунними механізмами ХГ є не тільки медичною, але й економічною проблемою, оскільки вимагає витратних методів діагностики та тривалого лікування. Враховуючи накопичені дані щодо різноманітності клінічних проявів ХГ робоча група Міжнародної класифікації хвороб 11 перегляду вказує на необхідність включення діагнозу «харчова гіперчутливість» як окремої нозологічної одиниці [1]. Симптоми ХГ на шкірі різноманітні, що стає причиною складнощів за діагностики, саме тому поняття ХГ, що є більше патогенетичним, ніж клінічним, натеper визнане найприйнятнішим [2]. Враховуючи попередньо отримані результати, відповідно до яких імунні механізми ХГ були виявлені лише в третини дітей з симптомами на шкірі, стає зрозумілим, що алерген-специфічні методи лікування не показані частині пацієнтів [2]. З іншого боку, як показав огляд джерел літератури, дані досліджень ефективності різних медикаментозних препаратів (насамперед антигістамінних, пробіотиків, мембраностабілізаторів) для лікування патології, що вивчається, значно різняться [3]. У зв'язку з цим дотепер немає єдиних загальних стандартів ведення дітей з ХГ, навіть пероральна імунотерапія продовжує залишатися об'єктом наукових досліджень. Натеper алгоритми фармакологічної терапії ХГ не диференціюються залежно від виду чутливості та наявності підтвердженої сенситизації до харчових продуктів, адже в пацієнтів з однаковими симптомами ХГ на шкірі

можуть реалізовуватися різні патогенетичні механізми. Сьогодні найбільше вивчення отримали прояви атопічного дерматиту (АД), який відноситься до одного з різновидів ХГ, що має імунний механізм змішаного типу. Проте в сучасній літературі представлені дані, відповідно до яких не всі елементи на шкірі, які пов'язані з вживанням харчових продуктів, відповідають критеріям діагностики АД та, з іншого боку, лише 40 % дітей з АД мають підтверджену сенситизацію до харчових продуктів [2].

Незважаючи на накопичені результати досліджень, науковий і практичний інтерес представляє вивчення впливу сучасної фармакотерапії на короткострокові результати лікування дітей з симптомами ХГ залежно від наявності підтвердженої сенситизації. Є необхідність уточнити ефективність та особливості динаміки клінічних проявів ХГ за стандартної фармакотерапії.

*Мета дослідження* – оцінити короткострокові результати фармакотерапії симптомів ХГ на шкірі в дітей залежно від результатів шкірного прик-тесту, визначення рівнів специфічних IgE, оральної провокаційної проби (ОПП).

*Матеріали та методи.* У дослідження в 2011–2016 роках було включено 60 пацієнтів: хлопчиків – 29 (48,3%), дівчаток – 31 (51,7%) з симптомами ХГ на шкірі, середній вік 36,01 [16,88; 63,96] місяців. Вибірка дітей була випадковою, поточною та складалася з пацієнтів алергологічного відділення комунальної установи «Запорізька міська багатопрофільна лікарня № 5», поліклінічного відділення Університетської клініки Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

ХГ діагностували та оцінювали згідно з міжнародними рекомендаціями ЕААСІ

(European Academy of Allergy and Clinical Immunology) та рекомендаціями номенклатурного комітету WAO (World Allergy Organization) (S. G. Johansson et al., 2001 p.; S. G. O. Johansson et al., 2004 p.). Найявність шкірних симптомів ХГ, пов'язаних з вживанням харчових продуктів, що з'являються чи посилюються за умов повторного їхнього вживання – критерій включення в дослідження. 100 % дітей мали рапортовану ХГ за даними анкетування. Морфологію елементів на шкірі оцінювали візуально. Тяжкість шкірних симптомів та їхню динаміку на фоні терапії оцінювали в балах за шкалою SCORAD.

Алергологічне обстеження включало шкірне прик-тестування, визначення рівнів IgE, проведення ОПП. Відкрити провокацію проводили дітям до 1 року, пацієнтам старше 12 місяців проводили подвійну сліпу плацебоконтрольовану провокаційну пробу відповідно до рекомендацій ЕААСІ [3].

Усім дітям було призначено лікування відповідно до локального клінічного протоколу (що базувався на наказі МОЗ України від 27 грудня 2005 р. № 767, діючого на момент проведення дослідження), яке включало елімінаційну дієту, 1–2-разове нанесення індиферентних емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2–3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фууроат 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики (*Lactobacillus reuteri*) внутрішньо, сольові ванни курсом № 5. Базову терапію проводили впродовж 10–14 днів залежно від тяжкості клінічних проявів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет Stat Soft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведено у вигляді медіани (Me), міжквартильного інтервалу [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для аналізу таблиць супряженості 2×2 під час порівняння категоризова-

них змінних застосували Chi2-тест. Порівняння незв'язаних груп проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), зв'язаних – критерію Вілкоксона (Wilcoxon). Відмінності вважали достовірними за значень  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ МОЗ України як фрагмент планової наукової теми «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих», номер держреєстрації 0112U005648.

Дослідження проведене відповідно до вимог біоетики, відображених у ІСН/GCP, Хельсінкській декларації прав людини (1964 р.) з поправками 1975, 1989, 1993, 2000 і 2002 року, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.) і додаткових протоколів до неї, Конвенції про захист прав та достоїнства людини в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини, Міжнародних керівних принципів щодо етики за проведення біомедичних досліджень над людиною, які прийняті Радою міжнародних науково-медичних організацій (1982 р.) з поправками, що внесені в 1993 році і в 2002 році, а також згідно з чинним законодавством України. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики ЗДМУ.

**Результати та їх обговорення.** Статистично значима різниця за гендерною ознакою в досліджуваній вибірці пацієнтів була відсутня ( $\chi^2 = 0,13$ ,  $p = 0,7$ ), групи хлопчиків і дівчаток не відрізнялися за віком (Mann-Whitney U Test,  $U = 414,50$ ,  $p = 0,4$ ). Переважна кількість дітей була віком до 4 років – 61,7 % ( $n = 37$ ) (табл. 1).

Середній вік дебюту склав 7 [2; 18] місяців. Шкірні симптоми верифікували за наявності висипу, що характеризувався еритематозно-папульозно-сквамозними елементами на шкірі різної локалізації. Середня кількість балів за шкалою тяжкості симптомів SCORAD у групі склала 51 [29,4; 74,5],

Розподілення дітей за віком і статтю

Вік, років \ Стать	Усього, осіб (%)	Хлопчики, осіб (%)	Дівчатка, осіб (%)
Усього	60 (100,0)	29 (48,3)	31 (51,7)
1–3	37 (61,7)	18 (48,7)	19 (51,3)
4–6	15 (25,0)	6 (40,0)	9 (60,0)
7–11	6 (10,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
12–18	2 (3,3)	1 (50,0)	1 (50,0)

що відповідало тяжкому перебігу. Проте міжквартильний розмах свідчив, що мали місце як важкі, так і середньої тяжкості клінічні прояви ХГ на шкірі.

Результати додаткового обстеження дітей з використанням стандартних методів (шкірного прик-тестування та ОПП з харчовими алергенами, дослідження рівнів специфічних антитіл класу Е до харчових алергенів) показали, що сенсibiliзацію було виявлено в 73,3 % (n = 44) пацієнтів, серед них 16,6 % (n = 10) – мали позитивні шкірні тести, 48,3 % (n = 29) – серологічні, 38,3 % (n = 23) – провокаційні тести. У 26,7 % (n = 16) дітей результати цих тестів були негативними (рис. 1).

На першому етапі ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічної симптоматики в усій вибірці пацієнтів. Як видно з таблиці 2, порівняння виявило, що шкірні прояви статистично значимо змінювалися на 10 добу лікування порівняно з результатами оцінки на момент включення в дослідження. Незважаючи на зниження сумарної оцінки тяжкості симптомів, поширеності висипів, на 10 добу лікування в пацієнтів зберігалися слабкі шкірні симптоми, такі як еритема, папули, сухість. Свербіж зберігався, не дивлячись на

наявність антигістамінних препаратів у схемі терапії, хоча його вираженість стала меншою. Загальна сума балів за шкалою SCORAD статистично значимо зменшувалася, але в середньому відповідала легкому-середньому ступеню тяжкості шкірних симптомів.

На наступному етапі було проведено аналіз впливу стандартної схеми фармакотерапії на динаміку клінічних проявів ХГ у дітей залежно від результату алергологічного обстеження. Визначено, що діти з різними результатами серологічного тесту та ОПП мали різну сумарну кількість балів за шкалою SCORAD (Mann-Whitney U Test,  $U = 90,5$ ,  $p < 0,05$  і  $U = 105$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Діти з рівнями специфічних IgE до харчових алергенів, вищими за референтні, мали вищі значення, ніж ті, в яких сенситизація цим методом виявлена не була (22,8 [12,3; 45,0] балів проти 14,25 [8,35; 25,5] балів) (рис. 2).

Діти з позитивною ОПП в анамнезі мали вищі значення оцінки, ніж ті, в яких сенситизацію цим методом виявлено не було (28,6 [21,25; 46,15] балів проти 10,9 [7,9; 24,4] балів) (рис. 3).

Ефективність лікування симптомів ХГ на шкірі, що оцінена за шкалою SCORAD, у дітей з різними результатами шкірного прик-тесту з харчовими

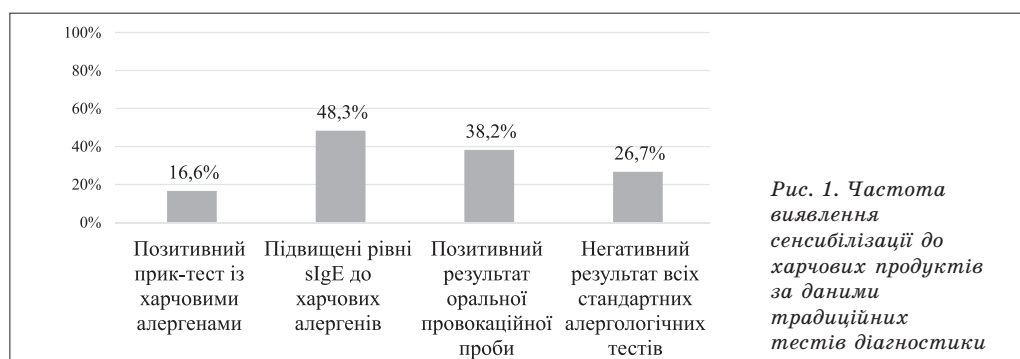


Рис. 1. Частота виявлення сенсibiliзації до харчових продуктів за даними традиційних тестів діагностики

**Порівняльна характеристика тяжкості перебігу шкірних проявів харчової гіперчутливості за шкалою SCORAD, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]**

Показник	Оцінка клінічних проявів харчової гіперчутливості	
	на момент включення в дослідження	на 10 день лікування
Площа ушкодження, %	20 [9; 45]*	10 [4,5; 18]
Еритема, бал	2 [2; 3]*	1 [1; 1]
Набряк/папули, бал	2 [1; 3]*	1 [1; 1]
Корки, бал	1 [1;3]*	1 [0; 1]
Екскоріації, бал	2 [1; 3]*	0 [0; 1]
Ліхеніфікації, бал	1 [1; 3]*	0 [0; 1]
Сухість, бал	3 [2; 3]*	1 [1; 2]
Свербіж, бал	6 [3; 10]*	2 [0; 3]
Порушення сну	2 [0; 2]*	0 [0; 1]
SCORAD, сума балів	51 [29,4; 74,5]*	19,4 [7,9; 38,4]

Примітка. \*Статистично значима різниця  $p < 0,05$  (критерій Wilcoxon для парних порівнянь).

алергенами статистично значимо не відрізнялася ( $p = 0,12$ ). Середня кількість балів у дітей з позитивним прикестом склала 31,85 [22,8; 45,0], з негативним – 15,75 [7,6; 30,95].

Дослідження останніх років переконливо продемонстрували значення шкірного бар'єра не тільки в розвитку, а й у перебігу реакцій гіперчутливості [4, 5]. Так, виявлено, що крім первинної зміни експресії філаггріну внаслідок мутації можлива вторинна зміна роботи цього гена після розвитку запалення. Даний факт вказує на формування кола запалення в шкірі. Як наслідок, з'явилися припущення щодо можливої орієнтації терапії проявів гіперчутливості на шкірі, у першу чергу, на зміну стану рогового шару в дітей [6]. Результати дослідження показали, що вплив традиційної тера-

пії на стан епідермального бар'єра є недостатнім, оскільки, незважаючи на зниження сумарної оцінки тяжкості симптомів, поширеності висипів, на 10 добу лікування в пацієнтів зберігалися слабкі шкірні симптоми, такі як еритема, папули, сухість, свербіж. Загальна сума балів за шкалою SCORAD статистично значимо зменшувалася, але в середньому відповідала легкому-середньому ступеню тяжкості шкірних симптомів. Це свідчило про ризик повторних загострень через неповне відновлення шкірного бар'єра. Іншими авторами було доведено, що транскутанна експозиція до харчових алергенів може призводити до погіршення перебігу ХГ [7, 8].

Виявлено, що вплив стандартної терапії на тяжкість симптомів ХГ на шкірі, яку оцінену за шкалою SCORAD, у дітей



Рис. 2. Медіана та міжквартильний розмах суми балів за шкалою SCORAD у пацієнтів з низькими (0) і підвищеними (1) рівнями специфічного IgE до харчових продуктів на 10 добу лікування

Примітка. Тут і на рис. 3: \*Статистично значима різниця між групами ( $p < 0,05$ ).

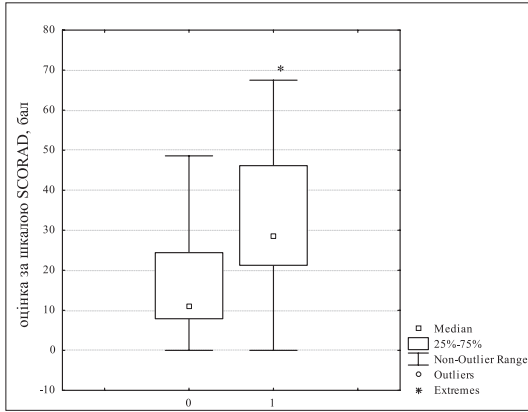


Рис. 3. Медіана та міжквартильний розмах суми балів за шкалою SCORAD у пацієнтів з негативним (0) і позитивним (1) результатом оральної провокаційної проби на 10 добу лікування

гірший у разі позитивного результату серологічного тесту та ОПП (Mann-Whitney U Test,  $U = 90,5$ ,  $p < 0,05$  та  $U = 105$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Дані особливості свідчать про необхідність подальших досліджень з розкриття механізмів формування ХГ у дітей та вивчення ефективних терапевтичних заходів.

## Висновки

1. Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами ХГ на шкірі, що оцінені за шкалою SCORAD, відрізняються залежно від результатів визначення рівнів специфічних IgE до харчових продуктів,

## ОПП.

2. У дітей з низькими рівнями IgE і негативними провокаційними пробами терапія була більш ефективною ( $U = 90,5$ ,  $p < 0,05$  і  $U = 105$ ,  $p < 0,05$  відповідно); у дітей з підвищеними рівнями IgE та позитивними провокаційними пробами терапія була менш ефективною (22,8 [12,3; 45,0] проти 14,25 [8,35; 25,5] і 28,6 [21,25; 46,15] балів проти 10,9 [7,9; 24,4] балів відповідно).

3. Отримані результати є обґрунтованими необхідності інтегрального підходу до фармакотерапії клінічних проявів ХГ на шкірі з урахуванням рівнів IgE і результатів провокаційних проб.

1. Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization International Classification of Diseases / L. K. Tanno, M. A. Calderon, B. J. Goldberg [et al.] // Clinical and Translational Allergy. – 2014. – V. 4. – P. 42.
2. Недельська С. М. Проект сучасної класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей / С. М. Недельська, О. П. Пахольчук // Здоровье ребенка. – 2016. – № 6. – С. 103–107.
3. 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.
4. Волосовец А. П. Роль филагрина в алергології дитячого віку / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2. – С. 156–161.
5. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2009. – V. 129. – P. 1892–1908.
6. 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.
7. Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction / M. TulicK., M. Vivinus-Nébot, A. Rekima [et al.] // Gut. – 2016. – V. 65 (5). – P. 757–766.
8. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice / A. Kawasaki, N. Ito, N. Murai [et al.] // Allergy. – 2018. – V. 73 (6). – P. 1313–1321.

## О. П. Пахольчук

### Короткострокові результати фармакотерапії в дітей з симптомами харчової гіперчутливості на шкірі

Сьогодні розробка шляхів ефективної фармакокорекції харчової гіперчутливості (ХГ) у дітей є актуальною проблемою сучасної медицини.

Мета дослідження – оцінити короткострокові результати фармакотерапії симптомів харчової гіперчутливості на шкірі в дітей залежно від результатів шкірного прик-тесту, визначення рівнів специфічних IgE, оральної провокаційної проби (ОПП).

У дослідження включено 60 дітей (48,3 % – хлопчики, 51,7 – дівчатка) з клінічними проявами ХГ на шкірі, середній вік 36,01 [16,88; 63,96] місяців. Терапія включала: елімінаційну дієту, 1–2-разове нанесення емолієнтів зовнішньо, планове призначення антигістамінних препаратів 2–3 покоління та кремів, що містять нефторовані глюкокортикостероїдні препарати (мометазону фуроат 1 мг) місцево на уражені ділянки впродовж перших 5 днів, кремнієві сорбенти, пробіотики (*Lactobacillus reuteri*) внутрішньо, сольові ванни курсом № 5. Базову терапію в цій групі пацієнтів проводили впродовж 10–14 днів залежно від тяжкості клінічних проявів. Ефективність оцінювали за зміною морфологічних елементів на шкірі, використовуючи шкалу SCORAD.

Встановлено, що короткострокові результати стандартної терапії, оцінені за шкалою SCORAD, гірші в дітей з позитивними результатами ОПП і рівнями IgE, вищими за референтні (Mann-Whitney U Test,  $U = 90,5$ ,  $p < 0,05$  і  $U = 105$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Різниця в ефективності лікування дітей з різним результатом прик-тесту – відсутня (Mann-Whitney U Test,  $U = 56$ ,  $p = 0,08$ ).

Таким чином, короткострокові результати стандартної терапії симптомів ХГ на шкірі залежать від попередніх результатів ОПП і рівнів IgE.

*Ключові слова:* харчова гіперчутливість, діти, фармакотерапія, шкірні симптоми

**О. П. Пахольчук**

### **Краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже**

Сегодня разработка эффективной фармакокоррекции пищевой гиперчувствительности (ПГ) у детей – актуальная проблема современной медицины.

*Цель исследования* – оценить краткосрочные результаты фармакотерапии у детей с симптомами пищевой гиперчувствительности на коже в зависимости от результатов кожного прик-теста, определения уровня специфических IgE, оральной провокационной пробы (ОПП).

В исследование включено 60 детей (48,3 % – мальчики, 51,7 % – девочки) с клиническими проявлениями ПГ на коже, средний возраст 36,01 [16,88; 63,96] месяцев. Терапия включала: элиминационную диету, нанесение эмолиентов, плановое применение антигистаминных препаратов 2–3 поколения и кремов, содержащих нефторированные глюкокортикоидные препараты (мометазона фуроат 1 мг) местно на пораженные участки в течение 5 дней, кремниевые сорбенты, пробиотики (*Lactobacillus reuteri*) для приема внутрь, солевые ванны курсом № 5. Терапию проводили в течение 10–14 дней. Эффективность оценивали по изменению морфологических элементов на коже по шкале SCORAD.

Установлено, что краткосрочные результаты стандартной терапии в соответствии с оценкой по шкале SCORAD хуже у детей с позитивными результатами ОПП и повышенными уровнями IgE (Mann-Whitney U Test,  $U = 90,5$ ,  $p < 0,05$  и  $U = 105$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Разница в эффективности лечения у детей с разными результатами кожного прик-теста отсутствует ( $U = 56$ ,  $p = 0,08$ ).

Таким образом, краткосрочные результаты стандартной терапии симптомов ПГ на коже зависят от предыдущих результатов ОПП и уровней IgE.

*Ключевые слова:* пищевая гиперчувствительность, дети, фармакотерапия, кожные симптомы

**О. P. Pakholchuk**

### **Short-term results of the pharmacotherapy of the skin food hypersensitivity symptoms in children**

Study of the effective pharmacocorrection of the food hypersensitivity (FH) in children remains actual problem of the modern medicine.

*The purpose of the study* was to evaluate short-term results of the pharmacotherapy of the FH skin symptoms depending on the results of the skin prick-test, oral challenge test, levels of the specific IgE.

60 children (48 % – males, 52 % – females) with symptoms of FH on the skin were included into the study. Mean age was 36,01 [16,88; 63,96] months. Therapy included: eliminating diet, emollients BID, antihistamine drugs 2–3 generation for 5 days, oilment with mometasone furoate 1 mg for 5 days, silicon sorbents, probiotics (*Lactobacillus reuteri*) per os, baths with salt № 5. The therapy was prescribed for 10–14 days. Effectiveness was assessed by SCORAD.

It was revealed that short-term results of the standard therapy which were assessed with SCORAD scale are lower in children who have positive results of the oral challenge test and elevated IgE levels (Mann-Whitney U Test,  $U = 90,5$ ,  $p < 0,05$  and  $U = 105$ ,  $p < 0,05$ , correspondingly). Difference of standard pharmacotherapy effectiveness in children who have different results of the skin prick-test is absent ( $U = 56$ ,  $p = 0,08$ ).

Thus, short-term results of the therapy depends on the previous results of the oral provocation test and levels of IgE.

*Key words:* food hypersensitivity, children, pharmacotherapy, skin symptoms

Надійшла: 30 квітня 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