

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Атопический дерматит остается важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется неуклонным ростом заболеваемости, рецидивирующим течением и зачастую малой эффективностью терапии. В последние годы возросло количество больных тяжелыми формами атопического дерматита [1–3]. Одной из важнейших причин осложнения течения аллергических заболеваний является сочетание аллергии и синдрома вторичной иммунной недостаточности, характеризующегося обратимыми (как правило) нарушениями функций и адаптационных механизмов иммунной системы [4, 5].

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунотерапия, интерферон-альфа.

L.P. SIZYAKINA, MD, Prof., E.M. PENECHKO, PhD in medicine, I.I. ANDREEVA, PhD in medicine

Rostov state Medical University of the Ministry of Health of Russia

POSSIBILITIES OF REPLACEMENT INTERFERON THERAPY TO TREAT ATOPIC DERMATITIS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Atopic dermatitis remains an important medico-social problem, whose significance is determined by the steady increase in morbidity, recurrent course and often low therapeutic efficacy. In recent years, the number of patients suffering from severe forms of atopic dermatitis has increased [1–3]. One of the most important causes of the complication of an allergic disease is the combination of allergies and secondary immune deficiency syndrome characterized by reversible (as a rule) disturbances of the functions and adaptation mechanisms of the immune system [4, 5].

Keywords: Atopic dermatitis, immunotherapy, interferon-alpha.

Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков вторичной иммунной недостаточности (ВИН) у больных с атопическим дерматитом (АтД) определяют актуальность разработки принципов иммунокоррекции у таких больных. Для успешного решения данной задачи необходима расшифровка особенностей иммунопатогенеза в этих условиях. В предыдущих исследованиях показано нарушение координации между Т-хелперами (Th1 и Th2) с выраженным преобладанием Th2-варианта [6]. Учитывая, что Th2 является источником синтеза провоспалительных цитокинов, логично предположить недостаточное содержание в этих условиях цитокинов обратной направленности, в частности ИФН-α. В связи с этим представляет интерес анализ возможности эффекта заместительной иммунотерапии препаратами интерферона-α (ИФН-α).

Цель работы – клиничко-иммунологическая характеристика эффективности α-интерферона в комплексной терапии больных, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиничко-иммунологическое обследование и лечение 71 больного (в возрасте от 7 лет до 18 лет),

страдающих АтД. Пациенты проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностической поликлинике Рост ГМУ. Степень тяжести АтД рассчитывали по системе SCORAD. Неблагоприятный семейный анамнез по заболеваемости АтД имел место у 80,4% пациентов. Первые проявления АтД отмечены в возрасте от 3 до 6 мес. у 19% пациентов, от 7 мес. до 1 года – у 47%, старше 1 года – у 34% детей. При появлении сыпи до года локализация чаще отмечалась на лице, в области щек. Если АтД впервые возникал в возрасте старше первого года, первичные высыпания обычно локализовались в области ягодиц, в локтевых и подколенных сгибах. Следует отметить, что в 57% первое появление изменений со стороны кожи у детей связано с переводом на смешанное или искусственное вскармливание молочными смесями, в 30% – с введением в пищевой рацион продуктов с потенциально высокими алергизирующими свойствами, в 9% первые признаки АтД отмечали после применения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств. Не смогли указать вероятные причины возникновения у детей изменений со стороны кожи только 4% матерей. Все больные были разбиты на 2 группы – АтД без признаков ВИН и АтД с сопутствующим синдромом ВИН. ВИН манифестировалась повторяющимися ОРВИ затяжного характера: средняя частота респираторных заболеваний составила $6,8 \pm 1,2$ в год, при длительности одного эпизода

в среднем $13,3 \pm 1,2$ дня. В свою очередь, больные второй группы были разбиты на 2 подгруппы: получающие только стандартную терапию АтД и получающие в дополнение к стандартной терапии лечение препаратами интерферона- α . Стандартная терапия АтД включала в себя элиминационную диету, H1-гистаминоблокатор второго поколения в возрастной дозировке, гидратирующие кожу средства, стероидные противовоспалительные препараты. Вторая подгруппа больных с признаками ВИН совместно со стандартной терапией получала Виферон®, суппозитории ректальные 2 раза в день с 12-часовым интервалом в течение 30 дней по схеме: первые 10 суток по 1 суппозиторию 1000000 МЕ, следующие 10 суток по 1 суппозиторию 500000 МЕ, затем по 1 суппозиторию 150000 МЕ – 10 суток.

В 57% первое появление изменений со стороны кожи у детей связано с переводом на смешанное или искусственное вскармливание молочными смесями, в 30% – с введением в пищевой рацион продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами, в 9% первые признаки АтД отмечали после применения антибактериальных препаратов и других лекарственных средств

Клинико-иммунологическое обследование проводилось до и после лечения, а также через 6 мес. после проведенной терапии. При оценке параметров иммунного статуса определяли содержание в периферической крови CD3⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD95⁺, CD4⁺, CD4⁺ИНФ- γ ⁺(Th1), CD4⁺ИЛ-4⁺(Th2), CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺-лимфоцитов с использованием проточного цитофлуорометра FC500 и соответствующих моноклональных антител (Beckman Coulter) [7]. Иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле, интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов – в НСТ-тесте. Содержание цитокинов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИНФ- γ определяли в сыворотке крови и в супернатантах клеточных культур мононуклеаров периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». Статистическую обработку полученных данных проводили в программе «Statistica 6.0» с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манус – Уитни – Вилкоксона и параметрического критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения вопроса о возможности влияния ВИН на выраженность основных симптомов АтД был проведен сопоставительный анализ клинических проявлений у больных, имеющих признаки ВИН, в сравнении с пациентами без таковых проявлений. Площадь поражения кожи

у больных АтД с сопутствующим синдромом ВИН была достоверно больше, эритема проявлялась сильнее в 1,3 раза ($p < 0,05$), отек/папулы были значительнее в 1,8 раза ($p < 0,05$), чем у больных без признаков ВИН. Мокнутие/корки были незначительными, экскориации и лихенификация преобладали в обеих группах, но у пациентов, имеющих ВИН, были выражены сильнее в 1,6 раза ($p < 0,05$), а значение индекса SCORAD у этих пациентов было выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), чем у больных, страдающих неосложненной формой АтД. У больных без ВИН АтД обострялся $2,7 \pm 0,3$ раза в год, что было в 1,9 раза меньше, чем у детей с сопутствующим синдромом ВИН, – $5,2 \pm 0,2$ раза в год ($p < 0,05$). Продолжительность обострений АтД в течение года у больных, имеющих клинические проявления ВИН, была больше в 2 раза, чем у пациентов группы сравнения – $7,8 \pm 0,6$ мес. и $3,9 \pm 0,2$ мес. соответственно ($p < 0,05$). Суммарная длительность ремиссий АтД составила в условиях ВИН $4,2 \pm 0,4$ мес. и сокращалась в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующим показателем у больных, страдающих АтД без признаков ВИН ($8,1 \pm 0,4$ мес.). Анализ анамнестических данных и сопоставление времени возникновения ОРВИ и АтД показали, что у пациентов, имеющих признаки ВИН, в 98% случаев на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) происходило обострение АтД. У детей с неосложненным АтД этой закономерности выявлено не было.

Сопоставление данных оценки иммунной системы выявило, что у детей с АтД и сопутствующим ВИН по сравнению с больными АтД без ВИН снижено количество Т-эффекторов, что нашло свое отражение в повышении значения соотношения основных субпопуляций Т-клеток (ИРИ $2,7 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,2$ соответственно). Несмотря на то что общее количество CD4⁺-лимфоцитов в обеих группах сравнения находится на одном уровне, выявлены существенные различия в их распределении в виде достоверного уменьшения Th1 как при спонтанной оценке ($2,5 \pm 0,8\%$), так и в условиях дополнительного стимулирования ($3,1 \pm 0,7\%$) с одновременным достоверным увеличением Th2 сп. ($6,7 \pm 0,5\%$) и Th2 ст. ($8,8 \pm 0,4\%$) у больных АтД с ВИН ($p < 0,05$). Следствием преобладания дифференцировки Th в сторону Th2 у больных АтД с сопутствующим синдромом ВИН является большее количество циркулирующих В-лимфоцитов ($1,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$), чем у детей второй группы ($0,4 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$).

Для решения вопроса о возможности влияния ВИН на выраженность основных симптомов АтД был проведен сопоставительный анализ клинических проявлений у больных, имеющих признаки ВИН, в сравнении с пациентами без таковых проявлений

Кроме того, следует отметить дисиммуноглобулинемию в виде снижения IgA ($0,6 \pm 0,02$ г/л) и повышения IgG ($16,3 \pm 2,2$ г/л), характеризующую течение АтД с ВИН в сравнении с вариантом АтД без признаков ВИН ($1,5 \pm 0,1$ г/л и $12,2 \pm 2,3$ г/л соответственно). Различия в реак-

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови и супернатантах мононуклеаров периферической крови детей с atopическим дерматитом

Показатели	АтД	АтД+ВИН
ИЛ-4 сыв. пг/мл	4,1 ± 0,3	5,7 ± 0,1*
ИЛ-4 сп. пг/мл	1,3 ± 0,1	3,2 ± 0,2*
ИЛ-4 ст. пг/мл	22,7 ± 2,1	38,6 ± 5,3*
ИФН-γ сыв. пг/мл	1,6 ± 0,1	0,5 ± 0,6*
ИФН-γ сп. пг/мл	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1*
ИФН-γ ст. пг/мл	445,2 ± 32,8	288,7 ± 47,2*

Примечание: * p < 0,05 – статистическая достоверность различий показателей между группами.

циях врожденного иммунного ответа проявились увеличением числа CD16+-натуральных киллеров (1,3 ± 0,3 × 10⁹/л) у больных АтД с признаками ВИН в сравнении с аналогичным параметром (0,3 ± 0,04 × 10⁹/л) пациентов без ВИН. При сопоставлении данных оценки сывороточного содержания и способности к синтезу мононуклеарами периферической крови оппозитных цитокинов ИФН-γ и ИЛ-4 показано, что у детей при сочетании АтД и ВИН по отношению к варианту течения АтД без ВИН снижены все показатели, характеризующие продукцию ИФН-γ, и повышены соответствующие критерии ИЛ-4 (табл. 1).

Сопоставление данных оценки иммунной системы выявило, что у детей с АтД и сопутствующим ВИН по сравнению с больными АтД без ВИН снижено количество Т-эффекторов, что нашло свое отражение в повышении значения соотношения основных субпопуляций Т-клеток

Таким образом, сопоставление клинико-иммунологического статуса пациентов, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, и больных АтД без ВИН свидетельствует о том, что ВИН усугубляет клиническое течение АтД, в основе чего лежит нарушение процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток и цитокиновый дисбаланс. Данное заключение обосновывает возможность проведения иммунокоррекции. С учетом ведущей симптоматики ВИН, обусловленной частыми длительными ОРВИ, представляется целесообразным проведение в дополнение к стандартной терапии АтД заместительной терапии ИФН-α в связи с его прямым противовирусным эффектом и опосредованным иммуномодулирующим влиянием на функциональный потенциал иммунокомпетентных клеток.

Результаты динамического наблюдения показали, что период клинической ремиссии АтД у больных, получавших только стандартную терапию, наступал спустя 30,5 ± 0,5 сут. от начала лечения, однако уже через 1,5 ± 0,7 мес.

вновь появлялись признаки аллергического воспаления кожи в виде эритемы, папулезной сыпи и зуда. Рецидивы АтД в данной подгруппе пациентов были связаны, как правило, с обострениями ОРВИ. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий в количестве обострений АтД: 5,2 ± 0,2 раза в год до лечения и 5,0 ± 0,2 – после. При этом достоверных изменений в продолжительности обострений (7,7 ± 0,6 мес. до лечения и 7,6 ± 0,7 мес. – после) и ремиссий (4,3 ± 0,4 мес. – до, 4,4 ± 0,3 – после) АтД в течение года у больных данной подгруппы также не отмечено. Заболеваемость (5,6 ± 0,2 эпизода в год) и длительность (13,4 ± 1,1 дня) ОРВИ у этих пациентов также оставалась на высоком уровне после проведенной стандартной терапии АтД.

Сопоставление клинико-иммунологического статуса пациентов, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, и больных АтД без ВИН свидетельствует о том, что ВИН усугубляет клиническое течение АтД, в основе чего лежит нарушение процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток и цитокиновый дисбаланс

В группу пациентов, получавших стандартную терапию и лечение ИФН-α (Виферон®, суппозитории ректальные), вошло 15 человек. Период клинической ремиссии АтД у этих больных наступал через 25,6 ± 0,6 сут. от начала лечения и продолжался 5,6 ± 0,4 мес. Динамическое наблюдение за этими пациентами в течение года выявило, что количество обострений АтД после проведенного лечения статистически значимо снизилось с 5,0 ± 0,3 до 2,7 ± 0,2 раза в год (p < 0,05). При этом достоверно снизилась продолжительность обострений (с 7,6 ± 0,7 мес. до 4,1 ± 0,3 мес.) и увеличился период ремиссий АтД (с 4,4 ± 0,3 мес. до 7,9 ± 0,6 мес.) в течение года наблюдения. Заболеваемость и длительность ОРВИ в данной подгруппе также снижались после проведенной комплексной терапии: от 5,5 ± 0,4

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови и супернатантах мононуклеаров периферической крови больных с atopическим дерматитом, получавших стандартную терапию и Виферон®, до и после лечения

Показатели	До лечения	После лечения
ИЛ-4 сыв. пг/мл	5,9 ± 0,2	3,9 ± 0,4*
ИЛ-4 сп. пг/мл	1,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1*
ИЛ-4 ст. пг/мл	38,5 ± 5,1	33,4 ± 1,3
ИФН-γ сыв. пг/мл	0,5 ± 0,6	2,0 ± 0,3*
ИФН-γ сп. пг/мл	0,9 ± 0,1	5,9 ± 0,2*
ИФН-γ ст. пг/мл	288,7 ± 47,2	341,8 ± 24,7

* p < 0,05 – статистическая достоверность различий показателей до и после лечения.

эпизода в год в течение $13,7 \pm 1,1$ дня до $3,5 \pm 0,3$ эпизода в течение $8,2 \pm 1,2$ дня. Позитивный клинический эффект комбинированной терапии АтД, включающий, помимо стандартного лечения, курс заместительной терапии ИФН- α , подтвердился результатами мониторингования параметров иммунного статуса этих пациентов. В частности, после проведенного исследования выявлено увеличение количества Т-эффекторов с восстановлением соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов до $1,6 \pm 0,08$. Также установлено увеличение числа Th1- ($7,4 \pm 0,3\%$) и снижение количества циркулирующих Th2-типов ($2,0 \pm 0,2\%$). Кроме того, после проведенного лечения в сравнении с данными до терапии отмечено увеличение уровня сывороточного IgA ($1,1 \pm 0,03$ г/л) и снижение IgG ($11,5 \pm 2,1$ г/л) до нормативных критериев, а также уменьшение содержания в сыворотке крови IgE с $457,2 \pm 44$ МЕ/мл до $137,4 \pm 17,5$ МЕ/мл. При сопоставительной оценке уровня цитокинов у пациентов до и после проведенной терапии отмечен ее эффект на баланс иммунорегуляторных медиаторов, который состоял в снижении уровня ИЛ-4 в сыворотке и при культивировании иммунокомпетентных клеток и повышении количественных показателей, характеризующих продукцию ИФН- γ (табл. 2).

Таким образом, совокупность данных итоговой оценки комплексной терапии, включающей в себя стандартные методы лечения АтД в сочетании с препаратом Виферон®, суппозитории ректальные, отчетливо свидетельствует о достаточно высокой терапевтической эффективности данного метода, которая состоит в достоверном уменьшении количества и времени обострений АтД, снижении заболеваемости и продолжительности эпизодов ОРВИ. Основой позитивного эффекта дополнительной заместительной терапии ИФН- α является восстановление функциональных показателей иммунной системы.

Выводы

1. Применение заместительной интерферонотерапии (Виферон®) у больных, страдающих АтД с сопутствующим синдромом ВИН, способствует более быстрому регрессу воспалительных элементов и снижению количества и длительности эпизодов ОРВИ относительно пациентов, получавших стандартную терапию.
2. Введение в комплексную терапию АтД препарата Виферон® приводит к нормализации процессов дифференцировки Т-лимфоцитов, Th1- и Th2-типов, восстановлению соотношения иммунорегуляторных цитокинов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: Руководство для врачей. М.: МИА, 2011.
2. Chang O. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 2013, 22: 6-9.
3. Breuer K. Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. *Pediatric Allergy & Immunology*, 2014, 25: 489-495.
4. Лусс Л.В., Михеева Г.Н., Тузлукова Е.Б. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. *Лечащий врач*, 2013, 6: 19-20.
5. Сизякина Л.П., Пенечко Е.М. Эффективность коррекции иммунной системы при atopических заболеваниях с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности. *Российский аллергологический журнал*, 2012, 1(1): 285-287.
6. Сизякина Л.П., Пенечко Е.М. Возможности иммунотропной терапии в лечении atopического дерматита у иммунокомпрометированных детей. *Российский аллергологический журнал*, 2016, 1(1): 49-51.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата
- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам*
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами

* с 14 недели беременности ** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года
Комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

P N000017/01** P N001142/02 P N001142/01

Блокирует размножение вируса

Защищает здоровые клетки от заражения

Восстанавливает баланс иммунной системы

для мед. работников и фармацевтов

(499) 193 30 60
viferon.su