

УДК 616.5-002-085.375-06:612.017.1]-053.2

О.М. Мочульська, А.М. Дивак

Клінічна ефективність та імуномодуюча дія застосування алерген-специфічної імунотерапії з пролонгованим курсом пробіотиків при atopічному дерматиті у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):34-40; doi 10.15574/SP.2018.94.34

Мета: оптимізувати лікування дітей з atopічним дерматитом (АД) шляхом індукції імунологічної толерантності до алергенів як комплексного методу лікування з використанням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) і пролонгованого курсу пробіотиків.

Матеріали і методи. Проводили порівняльну оцінку ефективності традиційного і удосконаленого комплексного лікування дітей з АД старше 5 років. Традиційна терапія включала гіпоалергенну дієту і умови побуту, антигістамінний препарат другого покоління, стабілізатор мембран мастоцитів, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, емолієнти, топічні глюкокортикоїди, топічні інгібітори кальциневрину. Удосконалена комплексна терапія включала АСІТ неінфекційними алергенами за стандартною схемою парентеральним шляхом протягом одного року з додатковим призначенням пролонгованого курсу мультипробіотика (порошок із ліофілізованих бактерій для орального розчину у дозі: віком від 5 до 12 років — по $1,95 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два рази на день, віком від 13 до 18 років — по $3,90 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два рази на день під час їжі) протягом восьми тижнів. Були використані клінічні, загальні клініко-лабораторні, імунологічні дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), імуноглобулінів (IgA, IgE, IgG), інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), інтерферону гамма (INF- γ), гістаміну в крові, інструментальні (дерматоскопія, УЗД шкіри), міжнародна бальна шкала SCORAD, методи статистичного аналізу результатів дослідження.

Результати. При дослідженні та порівнянні запропонованого комплексного методу лікування з використанням АСІТ і пролонгованого курсу пробіотиків та традиційної терапії, очевидний її кращий клінічний результат у дітей з АД. Застосування саме пролонгованого курсу пробіотиків сприяло швидкій індукції імунологічної толерантності до алергенів, що свідчить про активацію імуномодуючих процесів при такому варіанті терапії алергенами при АД у дітей. АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією дає змогу покращити лікування АД у дітей, проявляючи імуномодуючий вплив на клітинну і гуморальну ланки імунітету, цитокиновий статус, індукуює імунологічну толерантність, що супроводжується швидкою і позитивною динамікою клінічної симптоматики, зменшення частоти і тривалості загострень, збільшення тривалості клінічної ремісії.

Висновки. У даній роботі клінічно апробовано і продемонстровано, що АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією є ефективною в лікуванні дітей з АД віком від 5 років. Всі діти добре перенесли лікування, відмічалась швидка позитивна динаміка з боку основних клінічних проявів, лабораторних та інструментальних показників.

Ключові слова: atopічний дерматит, алерген-специфічна імунотерапія, пробіотики.

Clinical efficacy and immunomodulatory effect of allergen specific immunotherapy with prolonged course of probiotics for atopіc dermatitis in children

O.M. Mochulska, A.M. Dyvak

Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Objective: to optimize the treatment of children with atopіc dermatitis (AD) by induction of immunological tolerance to allergens as a comprehensive management using allergen specific immunotherapy and a prolonged course of probiotics.

Materials and methods. A comparative efficiency evaluation of the conventional and improved comprehensive management of children with AD older than 5 years was conducted. A conventional therapy included hypoallergenic diet and housing conditions control, antihistamine drug of the second generation, mast cell stabilizer, leukotriene receptor antagonist, emollient, topical glucocorticoids, topical calcineurin inhibitors. The improved comprehensive therapy included allergen specific immunotherapy using non-infectious allergens in a standard parenteral manner for one year with the additional prolonged course of multi-probiotic (a powder of lyophilized bacteria for oral solution at a dose: for children aged 5 to 12 years — 1.95×10^9 CFU of *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* twice a day, aged 13 to 18 years — 3.90×10^9 CFU of *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* twice a day during meals) for eight weeks. In the study, clinical, general clinico-laboratory tests, and immunoassays of cellular and humoral components with the detection of lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), immunoglobulins (IgA, IgE, IgG), interleukins (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), interferon gamma (INF- γ), serum histamine concentration, instrumental examinations (dermatoscopy, skin ultrasound) were used, as well as the international scoring system SCORAD and statistical techniques for the study outcomes evaluation.

Results. The proposed comprehensive management using allergen specific immunotherapy and prolonged course of probiotics in contrast to the conventional therapy showed the obvious better clinical outcome in children with AD. The use of a prolonged course of probiotics contributed to the rapid induction of immunological tolerance to allergens, indicating the immunomodulatory processes activation in this management in children with AD. Allergen specific immunotherapy combined with prolonged probiotic therapy can improve AD management in children, showing an immunomodulatory effect on cellular and humoral components of immunity, cytokine status, induces immunological tolerance, accompanied by a rapid improvement of clinical symptoms, a decrease in the frequency and duration of exacerbations, and clinical remission prolongation.

Conclusions. In this study, it has been clinically tested and demonstrated that allergen specific immunotherapy in combination with prolonged probiotic therapy is efficient in the management of children with AD aged 5 years and above. All children tolerated treatment well; there was a rapid positive trend in the main clinical manifestations, laboratory and instrumental indices.

Key words: atopіc dermatitis, allergen specific immunotherapy, probiotics.

Клиническая эффективность и иммуномодулирующее действие применения аллерген-специфической иммунотерапии с пролонгированным курсом пробиотиков при atopическом дерматите у детей

О. Н. Мочульская

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

Цель: оптимизировать лечение детей с atopическим дерматитом (АД) путем индукции иммунологической толерантности к аллергенам как комплексного метода лечения с использованием аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и пролонгированного курса пробиотиков.

Материалы и методы. Проводили сравнительную оценку эффективности традиционного и усовершенствованного комплексного лечения детей с АД старше 5 лет. Традиционная терапия включала гипоаллергенную диету и условия быта, антигистаминный препарат второго поколения, стабилизатор мембран тучных клеток, антагонист лейкотриеновых рецепторов, эмоленты, топические глюкокортикоиды, топические ингибиторы кальциневрина. Усовершенствованная комплексная терапия включала АСИТ неинфекционными аллергенами по стандартной схеме парентеральным путем в течение одного года с дополнительным назначением пролонгированного курса мультипробиотика (порошок из лиофилизированных бактерий для орального раствора в дозе от 5 до 12 лет — по $1,95 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два раза в день, в возрасте от 13 до 18 лет — по $3,90 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два раза в день во время еды) в течение восьми недель. При исследовании были использованы клинические, общие клинико-лабораторные, иммунологические исследования клеточного и гуморального звеньев иммунитета с определением концентрации субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), иммуноглобулинов (IgA, IgE, IgG), интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), интерферона гамма (INF- γ), гистамина в крови, инструментальные (дерматоскопия, УЗИ кожи), международная балльная шкала SCORAD, методы статистического анализа результатов исследования.

Результаты. При исследовании и сравнении предложенного комплексного метода лечения с использованием АСИТ и пролонгированного курса пробиотиков с традиционной терапией, замечен ее лучший клинический результат у детей с АД. Применение именно пролонгированного курса пробиотиков способствовало быстрой индукции иммунологической толерантности к аллергенам, что свидетельствует об активации иммуномодулирующих процессов при таком варианте терапии аллергенами АД у детей. АСИТ в сочетании с пролонгированным курсом пробиотиков позволяет улучшить лечение АД у детей, проявляя иммуномодулирующее влияние на клеточный и гуморальный звенья иммунитета, цитокиновый статус, индуцирует иммунологическую толерантность, сопровождающееся быстрой и положительной динамикой клинической симптоматики, уменьшением частоты и продолжительности обострений, увеличением продолжительности клинической ремиссии.

Выводы. В данной работе клинически апробировано и продемонстрировано, что АСИТ в сочетании с пролонгированным курсом пробиотиков является эффективной в лечении детей с АД в возрасте от 5 лет. Все дети хорошо перенесли лечение, отмечалась быстрая положительная динамика со стороны основных клинических проявлений, лабораторных и инструментальных показателей.

Ключевые слова: atopический дерматит, аллерген-специфическая иммунотерапия, пробиотики.

Вступ

Поширеність алергічних захворювань (АЗ) постійно зростає в усьому світі [3,11,16]. За прогнозами ВООЗ, до 2050 року від різноманітних алергозів буде страждати більша частина населення планети, при цьому алергеном може виступати будь-яка речовина, а ХХІ століття стане епохою алергії [2,4]. У структурі АЗ особливе місце посідає atopічний дерматит (АД) [7,9,12]. Поширеність АД серед дітей у світі становить від 12,0 до 37,0%, що значно перевищує цей показник серед дорослих (близько 0,2–2,0%) [8,13].

Незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні АД, багато аспектів цієї проблеми залишаються дискусійними. Сучасні фармакологічні проти-запальні засоби, що застосовуються для лікування алергії, у більшості випадків дозволяють контролювати стан пацієнтів, однак жоден з препаратів не може змінити характер реагування організму на причинно-значущий алерген і тим самим вплинути на перебіг захворювання [3,5,16]. Згідно з офіційним документом ВООЗ, алерген-специфічна імунотерапія (АСИТ) є єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування, що може вплинути на перебіг АЗ, а також може попередити пере-

хід АД в алергічний риніт і бронхіальну астму [4,6,9,11]. На різних етапах свого становлення АСИТ називалась по-різному: десенситизація, гіпосенситизація, профілактичні вакцини, анти-анафілактична вакцинація, активна імунізація, алерговакцинація, імунотерапія, специфічна імунотерапія, АСИТ [2,15]. Алерген-специфічна імунотерапія полягає у введенні зростаючих доз алергену, до якого у хворого виявлена підвищена чутливість. У нашій країні для проведення АСИТ оптимальним вважається віковий інтервал від 5 до 50 років, хоча WAO (World Allergy Organization), робоча група AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), Міжнародний консенсус з дитячої алергології PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), Об'єднана рада алергії, астми та імунології підтримують постулат про можливість проведення АСИТ як у дітей більш раннього віку (з 2–3 років), так і у пацієнтів літнього віку [5,6,15]. При цьому бажано, щоб кількість причинно-значущих алергенів при проведенні АСИТ не перевищувала 3–4. Залежно від способу

введення алергену існує декілька видів АСИТ: підшкірний, інгаляційний, інтраназальний, пероральний, сублінгвальний, комбінований [4,7,14]. Перевагами АСИТ над фармакотерапією АЗ є: збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів; попередження розширення спектра алергенів, до яких формується підвищена чутливість; попередження переходу більш легких клінічних проявів алергії у важкі; зменшення потреби в протиалергічних препаратах, одужання у багатьох хворих [6,12,13,16]. На думку багатьох авторів, АСИТ — це єдиний метод, здатний змінити імунологічну реактивність дитини [2,5,15]. Незважаючи на те, що АСИТ застосовується понад 100 років, механізми її дії повністю не з'ясовані і продовжують уточнюватися [12,14].

Доведено існування зв'язку між складом мікрофлори кишечника і ступенем зрілості механізмів імунної відповіді [1,3]. Здатність пробіотиків модулювати імунну відповідь у ранньому дитячому віці була продемонстрована в багатьох дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, проте конкретні механізми залишаються не з'ясованими, а результати досліджень з різними препаратами суперечливі [13,15,18]. Доведено, що на формування імунної системи істотний вплив здійснює мікрофлора і пов'язана з нею антигенна стимуляція. Пробиотичні бактерії впливають на клітинний, гуморальний та неспецифічний імунітет [1,5,12]. Мікрофлора кишечника сприяє мембранній бар'єрній функції слизової оболонки шляхом впливу на епітеліальні та імунні клітини [3,10,18]. Однак точні механізми взаємодії між пробіотичними мікроорганізмами та клітинами організму ще не з'ясовані.

Вважаємо актуальним вивчення ефективності та перспективи застосування комплексного методу лікування з поєднаним використанням АСИТ та пролонгованого курсу пробіотиків у дітей з АД.

Мета дослідження: оптимізувати лікування дітей з АД шляхом індукції імунологічної толерантності до алергенів як комплексного методу лікування з використанням АСИТ і пролонгованого курсу пробіотиків.

Матеріал та методи дослідження

У процесі виконання науково-дослідної роботи проводили порівняльну оцінку ефективності традиційного й удосконаленого комплексного лікування 100 дітей з АД старше п'яти років, які методом рандомізації були

розподілені на дві групи. Групи обстежених із АД були стандартизовані по базовій терапії згідно з протоколом МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767.

В основну групу ввійшли 50 дітей із АД, котрі отримували запропоновану комплексну терапію, групу порівняння склали 50 дітей з АД, котрі отримували традиційну терапію. У кожній групі обстежуваних було розподілено на підгрупи за віком та важкістю клінічного перебігу захворювання. Традиційна терапія включала гіпоалергенну дієту та умови побуту, антигістамінний препарат другого покоління, стабілізатор мембран мастоцитів, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, емолен-ти, топічні глюкокортикоїди, топічні інгібітори кальциневрину. Удосконалена комплексна терапія включала АСИТ неінфекційними алергенами за стандартною схемою (згідно з методичними рекомендаціями від 02.12.2014 р. Асоціації алергологів України «Алерген-специфічна імунотерапія алергічних захворювань») парентеральним шляхом протягом одного року з додатковим призначенням пролонгованого курсу мультипробиотика (порошок із ліофілізованих бактерій для орального розчину у дозі: діти віком від 5 до 12 років — по $1,95 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, $1,95 \times 10^9$ КУО *Bifidobacterium* два рази на день, віком від 13 до 18 років — по $3,90 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, $3,90 \times 10^9$ КУО *Bifidobacterium* два рази на день під час їжі) протягом восьми тижнів.

При дослідженні були використані клінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження з оцінкою важкості перебігу АД напівкількісним методом за індексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [17], розробленим Європейською робочою групою експертів), загальні клініко-лабораторні, імунологічні дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgE, IgG), інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), INF- γ , гістаміну у сироватці крові, алергологічні *in vivo* (prick-тести, patch-тести), *in vitro* (IgE до алергенів в сироватці крові). Дерматоскопію виконували, використовуючи ручний дерматоскоп Heine серії mini 3000 LED (Heine Optotechnik, Німеччина). УЗД шкіри виконували ультразвуковими сканерами Siemens Sonoline Adara (Німеччина), GE logiq 100 Pro (Німеччина) та Medison SonoAce 8000 Prime (Корея)

Таблиця 1

Динаміка індексу SCORAD у дітей з atopічним дерматитом під впливом різних варіантів лікування (M±m)

Група	Індекс SCORAD, бали			p
	до лікування	через місяць	через рік	
Удосконалена комплексна терапія (n=50)	33,34±2,89	12,11±1,36*	8,19±0,94*	p ₁₋₂ <0,05
Традиційна терапія (n=50)	32,23±2,98	18,56±2,10**	23,22±2,26**	

Примітка: *p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

Таблиця 2

Особливості клінічного перебігу atopічного дерматиту у дітей залежно від застосованого лікування (M±m)

Група		Показник перебігу АД			p
		середня частота загострень / рік	середня тривалість загострень, дні	середня тривалість ремісії, місяці	
Удосконалена комплексна терапія (n=50)	до лікування	2,66±0,11	25,72±0,70	4,90±0,12	p ₁₋₂ <0,05
	через один рік	1,94±0,08*	15,82±0,67*	5,62±0,09*	
Традиційна терапія (n=50)	до лікування	2,66±0,11	25,54±0,69	4,90±0,12	
	через один рік	2,36±0,08**	20,92±0,69**	5,02±0,11**	

Примітка: *p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

з лінійними датчиками зі змінною частотою в М- і В-режимі, а також із застосуванням доплерівських методик сканування.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовувалась комп'ютерна програма Excel (Microsoft Office, USA) та on-line калькулятор SISA (Simple Interactive Stati-

stical Analysis), із застосуванням кореляційного та параметричного аналізу, для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин розраховували t-критерій Стьюдента або критерій χ^2 (різниця вважалась достовірною при p≤0,01 або p<0,05), а також U-критерій Манна–Вітні. Взаємозв'язок двох ознак вивчали методом кореляційного аналізу за Пірсоном (r), зв'язок (асоціацію) двох якісних

Таблиця 3

Динаміка показників імунологічного статусу у дітей з atopічним дерматитом залежно від застосованого лікування (M±m)

Показник	Група						
	Контрольна група (n=34)	Удосконалена комплексна терапія (n=50)			Традиційна терапія (n=50)		
		до лікування	через місяць	через рік	до лікування	через місяць	через рік
CD 3, %	72,34±0,12	71,14±0,13	72,11±0,18*	72,68±0,17*	71,08±0,13	70,85±0,09**	71,05±0,09**
CD 4, %	44,52±0,20	50,03±0,42	46,13±0,28*	45,69±0,28*	49,85±0,39	48,33±0,36**	48,16±0,36**
CD 8, %	27,84±0,22	21,11±0,35	25,98±0,38*	26,65±0,38*	21,23±0,34	22,52±0,37**	22,69±0,37**
CD 16, %	13,18±0,08	15,72±0,18	13,62±0,17*	13,19±0,17*	15,72±0,20	14,98±0,22**	14,82±0,22**
CD 19, %	12,05±0,13	16,19±0,28	12,98±0,33*	12,41±0,33*	16,21±0,22	15,50±0,24**	15,35±0,24**
IgA, г/л	2,20±0,04	1,32±0,05	1,96±0,08*	2,23±0,07*	1,34±0,05	1,77±0,20**	1,67±0,05**
IgE, МО/мл	27,85±2,10	392,50±21,37	155,06±9,19*	116,82±6,73*	398,62±20,35	259,66±15,37**	214,78±14,19**
IgG, г/л	8,36±0,14	11,02±0,15	13,01±0,22*	14,26±0,21*	10,83±0,115	9,02±0,18**	8,81±0,18**
IL-2, нг/л	5,65±0,15	3,33±0,06	6,15±0,08*	6,63±0,08*	3,35±0,07	4,57±0,09**	4,71±0,09**
IL-4, нг/л	0,44±0,02	1,73±0,10	1,02±0,05*	0,81±0,05*	1,70±0,09	1,44±0,07**	1,34±0,07**
IL-6, нг/л	1,99±0,14	6,82±0,46	3,20±0,16*	2,84±0,15*	7,00±0,45	4,89±0,23**	4,74±0,23**
IL-10, нг/л	5,33±0,12	8,74±0,44	12,22±0,52*	11,54±0,52*	8,79±0,35	6,95±0,25**	6,60±0,25**
INF-γ, мкг/л	4,14±0,10	5,21±0,21	7,24±0,20*	7,69±0,20*	5,14±0,20	6,04±0,19**	6,27±0,18**
p		P ₁₋₂ <0,05					

Примітка: *p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

Таблиця 4

Динаміка маркерів алергічного запалення в крові у дітей з atopічним дерматитом залежно від застосованого лікування (M±m)

Показник	Група						
	Контрольна група (n=34)	Удосконалена комплексна терапія (n=50)			Традиційна терапія (n=50)		
		до лікування	через місяць	через рік	до лікування	через місяць	через рік
WBC, Г /л	5,33±0,16	6,03±0,23	5,30±0,15*	5,30±0,10*	6,07±0,29	5,12±0,13**	6,00±0,29**
Еозинофіли, %	1,23±0,13	6,16±0,46	1,90±0,16*	1,90±0,10*	9,88±0,59	3,12±0,42**	9,80±0,59**
Гістамін, мкг/л	0,47±0,04	3,22±0,28	1,25±0,17*	0,93±0,14*	3,05±0,25	1,62±0,22**	1,50±0,22**
p	p ₁₋₂ <0,05						

Примітка: *p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **p – достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ – достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

ознак оцінювали за методом Кендалла (τ), якісної та кількісної ознак – за методом Спірмена (ρ). За показниками кореляції або асоціації оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 – як слабку, від 0,25 до 0,75 – як помірну, 0,75 та більше – як сильну.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження різних варіантів лікування АД у дітей показало, що запропонована комплексна терапія з включенням АСІТ та пролонгованого курсу пробіотиків супроводжується зменшенням поширеності та інтенсивності шкірних проявів, свербіж, нормалізацією сну що підтверджувалося зниженням індексу SCORAD (p<0,05) (табл. 1).

Особливості клінічного перебігу АД у дітей залежно від варіанту лікування показано у табл. 2. На тлі комплексного лікування відмічалось значне покращання показників порівняно із традиційною терапією: зменшувалась середня частота і тривалість загострень, збільшувалась тривалість періоду клінічної ремісії захворювання. Це підтверджує кращу клінічну ефективність запропонованого лікування порівняно з традиційним (p<0,05).

Динаміку імунних показників у дітей з АД залежно від застосованого лікування наведено у табл. 3. За даними оцінки імунологічних показників до початку лікування та після завершення запланованого курсу лікування через рік було виявлено імуномодулюючий вплив на клітинну ланку імунітету: зростання концентрації Т-лімфоцитів-супресорів (CD8)

з (21,11±0,35)% до (26,65±0,38)%, зменшення Т-лімфоцитів-хелперів (CD4), зниження імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) з (2,37±0,39)% до (1,71±0,33)%, зменшення В-лімфоцитів (CD19) з (16,19±0,28)% до (12,41±0,33)%, Т-лімфоцитів натуральних кілерів (CD16) (p<0,05). А також на гуморальну ланку імунітету: зменшення концентрації IgE з (392,50±21,37) МО/мл до (116,82±6,73) МО/мл, збільшення IgA з (1,32±0,05) г/л до (2,23±0,07) г/л, IgG з (11,02±0,15) г/л до (14,26±0,21) г/л у сироватці крові (p<0,05); цитокіновий статус: зростання концентрації ІЛ-2 з (3,33±0,06) нг/л до (6,63±0,08) нг/л, ІЛ-10 з (8,74±0,44) нг/л до (11,54±0,52) нг/л, зниження ІЛ-4 з (1,73±0,10) нг/л до (0,81±0,05) нг/л, ІЛ-6 з (6,82±0,46) нг/л до (2,84±0,15) нг/л (p<0,05).

Аналіз та оцінка маркерів алергічного запалення у дітей з АД виявили зниження концентрації лейкоцитів, еозинофілів та гістаміну в крові, які були найсуттєвішими на тлі застосування комплексної терапії (p<0,05) (табл. 4).

Застосування комплексної терапії індукує імунологічну толерантність до алергенів, супроводжується нормалізацією морфологічних змін шкіри за даними дерматоскопії та УЗД. Так, у групі дітей з АД, які отримували лікування з додаванням мультипробіотика, протягом усього курсу зменшувались прояви еритеми/гіперемії, набряку/папул, мікрровезикуляції, ексудації/мокнуття, ексоріацій/розчухів, дещо повільніше в динаміці зменшувались ознаки сухості шкіри/лущення, ліхенізації/ліхеніфікації, кількість кірок геморагічних і епітеліальних, жовтих гранул на поверхні, прояви ксерозу та гіперкератозу, у тому числі фолікулярного; під впливом даного лікування регресували мікрровезикули, пустули, відмічались епітелізація ерозивних поверхонь, загоєн-

ня тріщин. Водночас зберігалася вторинна гіперпигментація, гіперкератоз та атрофія сально-волосяних фолікулів ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки показників УЗД шкіри у дітей з АД під впливом обох варіантів лікування через місяць виявлено тенденцію до зниження показників товщини шкіри, у тому числі окремих її шарів — епідермісу, дерми, в абсолютній більшості дітей товщина епідермісу і дерми ставала рівномірною, поверхня епідермісу вирівнювалась, ехогенність епідермісу нормалізувалась (зростала або підвищувалась залежно від клініко-морфологічної форми захворювання), ехогенність дерми зростала, ехографічно структура епідермісу і дерми набували однорідності, зникала гіпоехогенна смужка між епідермісом і дермою, чітко візуалізувалось розмежування епідермісу і дерми, причому швидшу динаміку вищевказаних показників відмічено при застосуванні запропонованої комплексної терапії ($p < 0,05$).

Висновки

У даній роботі клінічно апробовано і продемонстровано ефективність АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією у лікуванні дітей з АД віком від п'яти років. Усі діти добре перенесли лікування, відмічалась швидка позитивна динаміка з боку основних клінічних проявів, лабораторних та інструментальних показників. При дослідженні та порівнянні клінічного результату традиційної терапії і запропонованого методу лікування виявлено очевидну перевагу останнього. Застосування саме пролонгованого курсу мультипробіотиків сприяло швидкій індукції імунологічної толерантності до алергенів, що свідчить про актива-

цію імунomodуючих процесів при такому варіанті терапії алергенами АД у дітей.

Таким чином, АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією дає змогу покращити лікування АД у дітей, проявляючи імунomodуючий вплив на клітинну і гуморальну ланку імунітету, цитокиновий статус; індукує імунологічну толерантність, що супроводжується швидкою і позитивною динамікою клінічної симптоматики, зменшенням частоти і тривалості загострень, збільшенням тривалості клінічної ремісії. Виходячи з позитивних результатів практичного застосування запропонованого способу, доцільно запровадити його використання у практичній діяльності лікувальних закладів.

Проведений аналіз літератури та результати власних спостережень свідчать про необхідність подальших досліджень механізмів дії АСІТ при АД у дітей та пошуків можливих удосконалених схем. Поєднане застосування АСІТ за стандартною схемою парентеральним шляхом протягом року з пролонгованою пробіотикотерапією у дітей з АД показало кращу клінічну ефективність.

Перспективи подальших досліджень становить вивчення впливу та ефективності повного п'ятирічного курсу АСІТ за стандартною схемою парентеральним шляхом з повторним пролонгованим курсом пробіотиків за наведеною схемою. Вважаємо доцільним подальше дослідження запропонованого методу лікування. Розробка та удосконалення нових сучасних схем АСІТ при АД у дітей дозволять покращити результат лікування цієї патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрашко ЮВ, Пастущин БВ. (2015). Пробиотики як засіб профілактики atopічного дерматиту в розрізі доказової медицини. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 3: 63–68.
2. Балаболкин ИИ, Булгакова ВА, Елисеева ТИ. (2017). Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. Педиатрия. 2: 128–131.
3. Беш ЛВ. (2017). Атопический дерматит у детей: что сегодня нужно знать педиатрам? Здоров'я України. 7(404): 20–21.
4. Гришило ПВ. (2016). Види алерген-специфічної імунотерапії, показання до призначення, ефективність при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях. Астма та алергія. 1: 62–65.
5. Міністерство охорони здоров'я України. (2012). Адаптовані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування atopічного дерматиту. Київ: 76.
6. Пухлик БМ, Богомолов АЭ, Гацька ДО та ін. (2014). Алерген-специфічна імунотерапія алергічних захворювань: методичні рекомендації. Київ: 67.
7. Тяжка ОВ. (2013, бер.). Атопический дерматит у детей. Здоров'я України. Тематичний номер: 30–31.
8. Федорців ОЕ, Мочульська ОМ, Олійник ЯВ. (2016). Стан клітинного та гуморального імунітету, цитокиновий статус і медіатори запалення при atopічному дерматиті у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2: 26–28.
9. Anto JM, Bousquet J, Akdis M et al. (2017). Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 139;2: 388–399.
10. Avershina E, Cabrera Rubio R, Lundgard K et al. (2017). Effect of probiotics in prevention of atopіc dermatitis is dependent on the intrinsic

- microbiota at early infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139;4: 1399–1402.
11. Broeks SA, Brand PL. (2016). Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children. *Acta Paediatrica*. 106;3: 485–488.
 12. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. (2017). Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139; 6: 1723–1734.
 13. Drucker AM. (2017). Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy & Asthma Proceedings*. 38;1: 3–8.
 14. Furue M, Chiba T, Tsuji G. et al. (2017). Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, ige autoreactivity and new therapies. *Allergology International*. 66; 3: 398–403.
 15. Jutel M, Agache I, Bonini S et al. (2015). International consensus on allergy immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 136;3: 556–568.
 16. Lee GB, Fonacier L. (2017). Difficult to manage atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*. 5; 1: 207–208.
 17. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis (1993). *Dermatology*. 186(1): 23–31.
 18. Wollina U. (2017). Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 10: 51–56.

Сведения об авторах:

Мочульская Оксана Николаевна — к.мед.н, ассистент каф. детских болезней с детской хирургией Тернопольского ГМУ имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92.

Дивак Андрей Николаевич — студент 6 курса медицинского ф-та Тернопольского ГМУ имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92.

Статья поступила в редакцию 13.04.2018, принята к печати 05.10.2018.



Dear Colleagues and Friends!

The European Society for Paediatric Urologists (ESPU) will celebrate its 30th anniversary in the International Congress Center of Lyon on April 24–27, 2019.

From a small gathering of friends in Rotterdam in 1989 to the largest world society of Paediatric Urology in 2019, a lot of work and energy have been spent by many experts from all around the world. This 30th anniversary will be a nice opportunity to thank the numerous contributors of this success story. This meeting will cover all fields of Paediatric Urology and we are expecting a strong attendance of experts from all the world including some famous stars of our specialty like Paul Mitrofanoff and Robert Whitaker who will receive the Honory Membership medal on that occasion.

Lyon is a great Roman city to stay and visit. It is the world capital of gastronomy and is wonderfully located between the Beaujolais and Burgundy in the North, and the Rhone Valley in the South. It was the capital of Gaule (27 BC) and is a UNESCO world heritage city. Walking through the middle age part is a delight with wonderful food, books and art markets, museums and shops. Lyon has a strong medical history with leading Hospitals and Universities. It is where the International Agency for Research on Cancer is. Lyon is close to the mountains and the sea. Its access is very easy by plane, train or car.

It is a pleasure and an honour for me to welcome you all as the local organizer of this meeting. It has a very special meaning for me as I was one of the co-founders of this Society 30 years ago, along with Roelof Scholmeijer, Rien Nijman, Jos de Vries and Patrick Duffy. The local organization is lead by Claude–Bernard University Congress Center and the overall organization is supervised by the ESPU team. Enjoy Lyon and its area and enjoy the scientific content of the 30th ESPU meeting.

Pierre Mouriquand, MD, FRCS(Eng), FEAPU
Professor and head of the Department of Paediatric Urology
Universite Claude-Bernard – Hospices Civils de Lyon

More information: <https://congress2019.espu.org>