

крестные аллергические реакции на пищевые продукты у детей с пыльцевой сенсибилизацией. Рукопись депонирована в ГЦНМБ. №Д-26588 от 1.11.2000.

12. Соснина О.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Филянская Е.Г. Клинические и иммунные проявления пищевой аллергии у подростков. Рос. пед. журнал. 2008; 3: 14–19.

© Коллектив авторов, 2010

М.М. Катина, Е.А. Потрохова, О.В. Антонов

ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава», г. Омск, РФ

Присоединение вторичного инфекционного поражения кожи усугубляет течение атопического дерматита (АД) и значительно влияет на качество жизни детей. Цель работы – выявить иммунологические предикторы осложненных форм АД у детей для оптимизации диагностики и прогнозирования течения заболевания. Проведен анализ 58 клинических случаев тяжелого течения IgE-зависимого АД у детей, поступивших на стационарное лечение в отделение аллергоиммунологии Детской городской клинической больницы № 2 за период с 2005 по 2008 гг. Иммунологическими предикторами возникновения инфекционных осложнений АД выявлены следующие: бактериальных – снижение сывороточного IgA, вирусных – снижение субпопуляции CD4-лимфоцитов, грибковых – снижение субпопуляции CD3-лимфоцитов.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, вторичные инфекционные поражения кожи, предикторы, прогноз, иммунологическое исследование.

Secondary infectious skin lesion can aggravate presentations of atopic dermatitis (AD) and has a great influence upon life quality of children. Objective of present study is to detect immunological predictors of complicated AD in children for optimization of diagnosis and for prediction of AD course. Authors analyzed 58 cases of severe IgE-dependended AD in children, hospitalized in allergological unit in City Children Hospital № 2 in 2005–2008. Examination revealed next immunological predictors of AD complications: decreased serum IgA in cases of bacterial complications, decreased number of CD4 lymphocytes in cases of viral complications, decreased number of CD3 lymphocytes in cases of fungous complications.

Key words: children, atopic dermatitis, secondary infectious skin lesion, predictors, prognosis, immunological examination.

Атопический дерматит (АД) является наиболее частым аллергическим заболеванием в детском возрасте и нередко приводит к физической и социальной дезадаптации пациента и членов его семьи [1]. Присоединение вторичного инфекционного поражения кожи усугубляет течение АД и значительно влияет на качество жизни детей [2].

Цель исследования – выявить иммунологические факторы, способствующие развитию осложненных форм АД у детей, для оптимизации диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 58 клинических случаев тяжелого течения (SCORAD > 40 баллов) IgE-зависимого АД у детей в возрасте 4 мес – 14 лет (27 девочек и 31 мальчик), поступивших на стационарное лечение в отделение аллергоиммунологии Детской городской клинической больницы № 2 за период с 2005 по 2008 гг.

Критерии включения в исследование: наличие тяжелого (SCORAD > 40 баллов) IgE-зависимого АД, возраст до 15 лет, добровольное информированное согласие

Контактная информация:

Катина Мария Михайловна – к.м.н., асс. каф. пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ГОУ ВПО Омской государственной медицинской академии Росздрава

Адрес: 644043 г. Омск, ул. Ленина, 12

Тел.: (3812) 67-36-05, 74-02-34, E-mail: maria_katina@mail.ru

Статья поступила 28.01.10, принята к печати 18.04.10.

родителей пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на течение АД, а также на показатели иммунологического исследования; системный прием препаратов в течение 3 месяцев до проведения исследования, способных повлиять на течение основного заболевания.

Всем пациентам проводили тщательное клиническое исследование с оценкой тяжести течения АД по международному шкале SCORAD. Клинически верифицировали наличие бактериальных, вирусных, грибковых осложнений заболевания. Проводили общеклиническое исследование, 29 пациентам был проведен анализ содержания IgA, М, G, Е сыворотки крови; исследовали фагоцитарное звено иммунитета (ФАЛ, НСТ-тест). 23 больным наряду с вышеуказанным было проведено определение следующих кластеров дифференцировки лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), CD16, CD22, HLA DR. Все исследования иммунологического статуса были проведены на базе иммунологической лаборатории Детского городского центра клинической аллергологии и иммунологии г. Омска с использованием реактивов фирмы «ДАКО» (Дания).

Детям с АД проводили комплексное индивидуальное лечение в соответствии с медико-экономическими стандартами, принятыми в Российской Федерации.

Для оценки влияния состояния иммунного статуса на возникновение бактериальных, вирусных, грибковых осложнений кожи у детей с тяжелым течением АД был использован метод логистического регрессионного анализа. В качестве потенциальных предикторов возникновения осложнений (вирусных, грибковых, бактериальных) были рассмотрены следующие: снижение содержания сывороточных IgA, М, G, повышение сывороточного IgE; дефекты фагоцитарного звена иммунитета (снижение показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста, ФАЛ), снижение CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, изменение ИРИ [3–5].

Минимальный объем выборки был рассчитан при помощи правила «большого пальца» [6] и составил по 10 человек для построения каждой из моделей логистической регрессии.

Логистический регрессионный анализ проводили с использованием программы NCSS 2004. Из всех вышеперечисленных характеристик иммунного статуса для применения в математическую модель использовали

только статистически значимые ($p < 0,05$) предикторы возникновения осложнений АД.

Качество полученных моделей было исследовано с помощью проведения ROC-анализа, построения кривых чувствительности и специфичности моделей, а также вычислением площади под ROC-кривой (S). Вывод об «отличном» качестве полученной модели делали в случае $S > 0,9$; «очень хорошем» – при $0,9 > S > 0,8$; «хорошем» – $0,8 > S > 0,7$ [7].

Результаты

В качестве предиктора бактериальных осложнений АД статистически достоверно было выявлено снижение сывороточного IgA ($p < 0,05$). Построена модель логистической регрессии, характеризующаяся параметрами, отраженными в табл. 1.

В соответствии с полученной моделью, вероятность возникновения бактериальных осложнений АД (в долях от единицы) P_1 вычисляли по формуле: $P_1 = 1 / (1 + e^{-(0,55 - 1,81 * D)})$, где $D = 1$ при снижении IgA сыворотки крови и $D = 0$ при его отсутствии.

Соответственно вероятность P_2 (в долях от единицы) отсутствия бактериальных осложнений рассчитывали по формуле:

$$P_2 = 1 - 1 / (1 + e^{-(0,55 - 1,81 * D)}).$$

Для проверки качества исследуемой модели был проведен ROC-анализ с построением кривых чувствительности и специфичности. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,71, что соответствует «хорошему» качеству модели.

В качестве предиктора вирусных осложнений АД статистически достоверно было выявлено снижение CD4 ($p < 0,01$). Построена модель логистической регрессии, характеризующаяся параметрами, отраженными в табл. 2.

В соответствии с построенной моделью вероятность P_1 (в долях от единицы) наличия у ребенка с АД вирусных осложнений вычисляли по следующей формуле:

$P_1 = 1 / (1 + e^{-(15,20 + 13,41 * B)})$, где $B = 1$, если имеет дефицит CD4, и $B = 0$ при нормальном содержании CD4. Соответственно вероятность P_2 (в долях от единицы) отсутствия вирусных осложнений у пациентов с АД рассчитывали по формуле: $P_2 = 1 - (1 / (1 + e^{-(15,20 + 13,41 * B)}))$.

Для проверки качества исследуемой модели был проведен ROC-анализ с построением кривых

Таблица 1

Параметры модели возникновения бактериальных осложнений АД

Предикторы	D	Свободный член
Коэффициент логистической регрессии (КЛР)	-1,81	0,55
Стандартная ошибка	0,84	0,63
Отношение шансов (ОШ)	0,16	1,75
Нижняя граница 95% -интервала ОШ	0,03	0,51
Верхняя граница 95% -интервала ОШ	0,85	5,98
Статистика Вальда	-2,144	0,89
Ошибка р	0,032	0,37

Таблица 2

Параметры модели возникновения вирусных осложнений АД

Предикторы	B	Свободный член
Коэффициент логистической регрессии (КЛР)	13,41	-15,20
Стандартная ошибка	0,93	0,93
Отношение шансов (ОШ)	>10000	~0
Нижняя граница 95% -интервала ОШ	>10000	~0
Верхняя граница 95% -интервала ОШ	>10000	~0
Статистика Вальда	14,49	-16,42
Ошибка p	<0,01	<0,01

Таблица 3

Параметры модели возникновения грибковых осложнений АД

Предикторы	N	Свободный член
Коэффициент логистической регрессии (КЛР)	14,10	-15,20
Стандартная ошибка	0,87	0,87
Отношение шансов (ОШ)	>10000	~0
Нижняя граница 95% -интервала ОШ	>10000	~0
Верхняя граница 95% -интервала ОШ	>10000	~0
Статистика Вальда	16,29	-17,56
Ошибка p	<0,01	0,01

чувствительности и специфичности. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,86, что соответствует «очень хорошему» качеству модели.

В качестве предиктора грибковых осложнений у детей с АД статистически достоверно было выявлено снижение CD3 ($p < 0,05$). Параметры разработанной модели логистической регрессии отражены в табл. 3.

В соответствии с построенной моделью вероятность P_1 (в долях от единицы) наличия у ребенка с АД грибковых осложнений вычисляли по следующей формуле:

$P_1 = 1 / (1 + e^{-(15,20 + 14,10 * N)})$, где $N = 1$ при дефиците CD3 и $N = 0$ при нормальном содержании CD3.

Соответственно, вероятность P_2 (в долях от единицы) отсутствия грибковых осложнений рассчитывали по формуле:

$$P_2 = 1 - 1 / (1 + e^{-(15,20 + 14,10 * N)})$$

Для проверки качества исследуемой модели был проведен ROC-анализ с построением кривых чувствительности и специфичности. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,93, что соответствует «отличному» качеству модели.

Обсуждение

Нами было выявлено, что снижение сывороточного IgA является предиктором ($p < 0,05$) возникновения бактериальных инфекций кожи у больных АД. По данным З.А. Цораевой [5], особенностью иммунного статуса у детей с АД является снижение сывороточного IgA, что приводит к снижению местных резистентных свойств эпителия и присоединению бактериальной флоры.

Из полученной модели ясно, что наличие только лишь дефицита IgA у детей с АД обуславливает 78% риск возникновения пиодермии. Другие факторы, такие как нарушение фагоцитарного звена иммунитета, изменение гормонального баланса, стрессовые ситуации, интеркуррентные заболевания, неблагоприятное эпидемиологическое окружение, по данным нашего исследования, оказались малозначимыми. Вместе с тем, Резайкиной С.Ю. [8] отмечено, что при осложненных формах АД отмечается нарушение фагоцитоза. По данным D. Leung [9], нарушения в фагоцитирующем звене иммунитета могут поддерживаться стафилококками, секретирующими антифагоцитарные факторы (белок А, коагулаза), участвующие в процессе опсонизации. Однако нами не было найдено достоверных различий в частоте встречаемости дефицита фагоцитарного звена у пациентов с неосложненным и осложненным (пиодермия) течением АД. По мнению ряда авторов, бактериальные осложнения при АД сопровождаются дефицитом эпидермальных пептидов, а также дефицитом цитокинов Th1-лимфоцитов – фактора некроза опухоли α и интерферона γ [10]. Однако методика определения указанных звеньев иммунитета весьма дорогостоящая и с трудом применима для рутинного обследования больных АД.

Наряду с бактериальными у детей с АД отмечается также высокая приверженность к вирусным инфекциям кожи [11, 12]. Установлено, что при АД имеет место дефицит CD4 [2, 5, 13], что предопределяет высокую частоту возникновения вирусных осложнений данного заболевания.

Нами в полученной модели логистической регрессии в качестве предиктора вирусных осложнений кожи рассматривался дефицит CD4-субпопуляции лимфоцитов. В соответствии с данной моделью вероятность возникновения вирусных инфекций кожи у детей с АД при наличии дефицита CD4 составляет 12%, при нормальном их количестве – ~ 0%. Таким образом, наличие дефицита CD4 при прочих равных условиях увеличивает вероятность возникновения вирусных осложнений на 12%. По данным М. Boguniewicz et al. [10], иммунологические сдвиги при вирусных поражениях кожи у детей с АД сопровождаются нарушением соотношения Th1- и Th2-лимфоцитов [10], однако неясно, служит ли данное изменение предиктором вирусных поражений кожи при АД, либо является их следствием.

Нередко АД у детей осложняется также и микотической инфекцией кожи. Н.В. Минаевой и И.П. Корюкиной [13] отмечено, что при АД, осложненном грибковой инфекцией, характерной особенностью является эозинофилия крови и

высокий уровень IgE-антител. Однако такие изменения могут встречаться и при отсутствии грибкового поражения кожи, что затрудняет прогнозирование возникновения грибковых осложнений АД. По полученным нами данным, достоверным предиктором развития грибковых осложнений АД является снижение CD3-субпопуляции лимфоцитов. При сниженном количестве CD3 вероятность развития грибковых осложнений АД составляет 25%, при их нормальном содержании – 0%. Выявлено также, что при АД дефицит CD3 является характерной особенностью течения заболевания [1], что может способствовать возникновению грибковых осложнений у детей с АД.

Заключение

Иммунологическими предикторами возникновения осложнений АД являются следующие: при бактериальных – снижение сывороточного IgA, при вирусных – снижение субпопуляции CD4-лимфоцитов, при грибковых – снижение субпопуляции CD3-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellis C, Luger T, Albek D et al. Новые клинические данные и современные стратегии лечения атопического дерматита. Аллергология. 2003; 4: 50–68.
2. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.
3. Сергеев Ю.В., Константинова Н.А., Грабовская О.В. Атопический дерматит. Роль иммунных комплексов в патогенезе, оценке тяжести и прогноза заболевания. Вестн. дерматол. 1990; 1: 8–11.
4. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 3: 61–73.
5. Цораева З.Г. Нарушения местного и системного иммунитета при атопическом дерматите у детей и совершенствование тактики его лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: Пер. с англ. 2-е изд. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009.
7. Davis J, Goadrich M. The Relationship Between Precision Recall and ROC Curves. Proc. Of 23 International Conference of Machine Learning. Pittsburg, PA. 2006; 148: 233–240.
8. Резайкина С.Ю. Липопид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999.
9. Leung D. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 14: 140.
10. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung D. Atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118: 40–43.
11. Ревякина В.А. Принципы терапии осложненных форм атопического дерматита у детей. Вopr. соврем. педиатрии. 2003; 1 (3): 57–60.
12. Furue M, Terao H, Rikihisa H et al. Therapeutic clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br. J. Dermatol. 2003; 148: 128–132.
13. Минаева Н.В., Корюкина И.П. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика. Методические рекомендации. Пермь: изд-во Перм. гос. мед. академии, 2007.