

А.А. Алексеева<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Применение энтеросорбентов в комплексной терапии атопического дерматита

## Contacts:

Alekseeva Anna Aleksandrovna, MD, allergologist and immunologist, senior research scientist of the Department of Remedial Treatment of Children with hypersensitivity diseases and diseases of the respiratory system of RI of Preventive Pediatrics and Remedial Treatment of SCCH of RAMS

**Address:** 2/62, Lomonosov Avenue, Moscow, RF, 119991. **Tel.:** (495) 967-14-20, **e-mail:** aleksaa06@yandex.ru

**Article received:** 23.01.2012, **Accepted for publication:** 12.04.2012

Атопический дерматит (АД) относится к числу распространенных аллергических болезней у детей и приобретает все большее медико-социальное значение. Существенным фактором риска является патология органов желудочно-кишечного тракта, особенно дисбиоз кишечника, который выявляется у 89–94,1% детей, больных атопическим дерматитом. Свидетельством этому служат как взаимосвязь степени выраженности дисбиоза с тяжестью клинических проявлений АД, так и то, что целенаправленное воздействие на микрофлору кишечника приводит к повышению эффективности лечения основного заболевания. В протоколы лечения атопического дерматита у детей наряду с элиминационной диетой, приемом антигистаминных средств, местной терапией в течение многих десятилетий включают энтеросорбенты. Особенно эффективными являются лекарственные средства, содержащие пребиотики и сорбенты. В статье представлен широкий опыт применения пребиотика со свойствами сорбента (препарат Лактофильтрум) в комплексной терапии атопического дерматита у детей.

**Ключевые слова:** энтеросорбенты, пребиотики, атопический дерматит, дисбиоз кишечника.

Проблема атопического дерматита приобретает в последние годы все большее медико-социальное значение, т.к. распространенность заболевания неуклонно растет. Атопический дерматит относится к числу распространенных аллергических болезней у детей и представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, обусловленное воздействием на сенсibilизированный организм ребенка различных аллергенов [1]. В типичных случаях заболевание начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и привести к физической и эмоциональной дезадаптации пациента. За последние три десятилетия распро-

страненность заболевания, по данным эпидемиологических исследований, возросла и составляет в развитых странах, по мнению разных авторов, 10–15% у детей в возрасте до 5 лет и 15–20% у детей школьного возраста [2].

Атопический дерматит — мультифакториальное заболевание, которое в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими болезнями (бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, пищевой аллергией, рецидивирующими кожными инфекциями); немаловажно и отрицательное влияние неблагоприятных воздействий внешней среды. Существенным фак-

151

А.А. Alekseeva<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, RAMS Moscow<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Enterosorbents as a part of complex therapy of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common allergic diseases in children which is assuming ever greater medical and social importance. Risk factors of AD include gastro-intestinal tract disturbances, especially intestinal dysbiosis, which is revealed in 89–94,1% of children with atopic dermatitis. Both correlation of the dysbiosis and AD manifestations severity and increase of underlying disease treatment efficacy as a result of target influence on intestinal microflora confirm that. For many decades guidelines of atopic dermatitis treatment in children along with elimination diet, antihistamine drugs and topic medicines include enterosorbents. The most effective drugs are those ones, consisting of prebiotics and sorbents. The wide experience of prebiotic drug with sorbent action (Lactofiltrum) in complex therapy of atopic dermatitis in children is reviewed in this article.

**Key words:** enterosorbents, prebiotics, atopic dermatitis, intestinal dysbiosis.

тором риска АД является патология органов желудочно-кишечного тракта, особенно дисбиоз кишечника, который обнаруживается у 89–94,1% детей, больных атопическим дерматитом [3–5]. Несомненно, кишечная микрофлора в силу большой функциональной нагрузки не может не участвовать в процессах патологических расстройств при АД.

Свидетельством этому служат как взаимосвязь степени выраженности дисбиоза с тяжестью клинических проявлений атопического дерматита, так и то, что целенаправленное воздействие на микрофлору кишечника приводит к повышению эффективности лечения основного заболевания [3, 6, 7]. Кроме того, рост заболеваемости атопическим дерматитом происходит параллельно с широким распространением кишечного дисбиоза в период новорожденности. Это может быть связано с тем, что нарушению микроэкологии кишечника и возникновению аллергических реакций способствуют одни и те же факторы. Среди них значительное место занимает лишение ребенка грудного молока с первых дней жизни, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание, расширение спектра лекарственных препаратов, широкое внедрение химии в быт, неблагоприятная окружающая среда и т.д. [6].

В состав флоры содержимого толстого кишечника входят анаэробные и аэробные бактерии. Нормальная микрофлора на 95% состоит из анаэробных видов бактерий, главными из которых являются бифидобактерии и лактобактерии. Аэробные бактерии, представленные кишечными палочками, энтерококками и др., составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протеи, грибы. Самые многочисленные и незаменимые представители полезной микрофлоры — это бифидобактерии.

Бифидобактерии стимулируют перистальтику, предупреждая нарушения стула, повышают эффективность факторов иммунитета организма, инактивируют некоторые канцерогены и вырабатывают витамины. Типичными продуктами жизнедеятельности бифидобактерий являются молочная, уксусная, муравьиная и янтарная кислоты, аминокислоты и белки, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, К, никотиновая, пантотеновая и фолиевая кислоты, пиридоксин, цианокобаламин. Производя молочную и уксусную кислоту, они препятствуют размножению патогенных микроорганизмов. Бифидобактерии стимулируют лимфоидный аппарат человека и участвуют в процессе синтеза иммуноглобулинов. В клеточной стенке данных бактерий содержится большое количество мурамилдипептида, который активирует образование В и Т лимфоцитов и макрофагов. Указанные бактерии являются естественными биосорбентами и способны накапливать значительное число соединений тяжелых металлов, фенолы, формальдегиды и другие токсичные вещества, попадающие в организм хозяина из окружающей среды и влияющие на снижение иммунитета [3, 8]. Еще одна группа полезных микроорганизмов — лактобактерии, без участия которых нельзя представить нормальную жизнедеятельность организма. Лактобациллы заселяют организм новорожденного в раннем постнатальном периоде. Средой обитания лактобацилл являются различные отделы желудочно-кишечного тракта, начиная с полости рта и заканчивая

толстой кишкой. Лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*) обеспечивают своевременное опорожнение кишечника. Эти бактерии стимулируют образование IgA, которые, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализуют пищевые аллергены и уменьшают их всасывание в кишечнике [8–10]. Кроме прямого влияния лактобактерий на сенсификацию при атопическом дерматите в настоящее время доказано опосредованное воздействие дисбиоза кишечника на состав микрофлоры кожи при АД: снижение содержания лактобактерий в кишечнике приводит к повышению уровня *Staphylococcus epidermidis* на коже, которые являются дополнительным источником аллергии организма [11, 12].

Под дисбиозом понимают состояние экосистемы, при котором нарушается функционирование ее составных частей и механизмов их взаимодействия (в зарубежной литературе применяется термин «Bacterial overgrowth syndrome» — синдром избыточного бактериального роста, включающий в себя изменение количественного и видового состава микроорганизмов, характерных для биотопа). Дисбиотические состояния приводят к изменениям в количественном и качественном составе микрофлоры человека, что создает условия для реализации вирулентного действия условно-патогенных микроорганизмов, обычно обнаруживаемых в содержимом кишечника в небольших количествах. Обильно развивается гнилостная или бродильная флора, грибы, преимущественно рода *Candida*, в кишечнике могут обнаруживаться микроорганизмы, в норме нехарактерные для него. Они не способны выполнять многие физиологические функции, присущие нормальной микрофлоре, как результат — утрачивается способность инактивировать токсические продукты кишечного содержимого, нарушается поглощающая способность кишечника [3, 8]. Это, как правило, приводит к нарушению ферментного статуса пищеварительного тракта, создавая условия для развития патологии полости, пристеночного и мембранного пищеварения и всасывания. Наблюдается повышенное поступление бактериальных и инфекционных аллергенов в организм ребенка. Значительно повышенная антигенная стимуляция недоразрешенными макромолекулами пищевых веществ и бактериальными аллергенами при слабости иммунного ответа и неспособности организма к элиминации комплексов антиген-антитело приводит к отягощению атопического дерматита [12]. Известно, что кожа имеет физиологическую связь с различными органами и системами организма человека и является своеобразным экраном, отражающим многие патологические процессы. В генезе атопического дерматита важная роль принадлежит пищевой сенсификации.

Обязательное условие коррекции дисбиоза кишечника — выявление и устранение причины его возникновения, а также эффективная терапия основного заболевания [13, 14].

В связи с этим принципы лечения атопического дерматита включают воздействие на основные звенья патогенеза аллергического воспаления и устранение аллергена. Оптимальные рекомендации по терапии ребенка с атопическим дерматитом должны включать следующие основные позиции: 1) мероприятия по устранению аллер-

гена (элиминационная диета и изменения аллергенного окружения); 2) сеансы психотерапии; 3) наружную терапию (увлажняющие и смягчающие средства; топические глюкокортикоиды; топические ингибиторы кальциневрина; антисептики и местные антибактериальные препараты при осложненных формах); 4) системное лечение (антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток; антибактериальная терапия; энтеросорбенты, при тяжелом течении — системная иммуномодулирующая терапия) [15].

В протоколы лечения атопического дерматита у детей наряду с элиминационной диетой, приемом антигистаминных средств, местной терапией в течение многих десятилетий включают энтеросорбенты. Сорбенты выводят из организма токсичные вещества и уменьшают метеоризм, как правило, наблюдающийся при дисбиозе. Показано также, что аутомикроорганизмы обеспечивают более быстрое восстановление нормального состояния микрофлоры кишечника, чем вводимые извне [16]. Основой пребиотиков являются препараты, содержащие бифидогенные факторы, стимулирующие рост и развитие полезных бактерий (лактолоза, соевый олигосахарид, ксилитобиоза и др.). В практике хорошо зарекомендовали себя препараты, содержащие лактулозу. Идеальным сочетанием являются лекарственные средства, содержащие пребиотики и сорбенты.

В последние годы активно используются препараты на основе гидролизного лигнина — природного полимера растительного происхождения, продукта переработки древесины хвойных и лиственных пород деревьев. К таким препаратам относится пребиотик со свойствами сорбента Лактофилтрум (ОАО «АВВА-РУС», Россия) — комплексный препарат, содержащий гидролизный лигнин и лактулозу. Действие лигнинов основано на способности сорбировать и прочно удерживать токсины экзогенного и эндогенного происхождения, патогенные микроорганизмы, присутствующие в энтеральной среде. Лигнины обладают более высокой сорбционной емкостью по сравнению с другими сорбентами. Это обусловлено наличием в них не только активной поверхности частиц, но и развитой пористой системы. Лигнины не травмируют слизистую оболочку кишечника и обладают репаративными свойствами по отношению к ней [17, 18]. Лактулоза, входящая в состав препарата, является синтетическим дисахаридом. Она не подвергается расщеплению ферментами в тонком кишечнике. Активное вещество лактулозы начинает действовать в толстой кишке, где под влиянием кишечной микрофлоры трансформируется в низкомолекулярные органические кислоты, в основном молочную, уксусную, масляную и пропионовую. Благодаря подкислению кишечного содержимого подавляется рост гнилостной и болезнетворной микрофлоры, увеличивается осмотическое давление в просвете толстой кишки. Важно также, что лактулоза не сорбируется на поверхности лигнина, т.к. ее молекула невелика по размеру и несет на своей поверхности (как и большинство активных групп лигнина) отрицательный заряд [19, 20]. Особенностью комплекса пребиотика (лактюлозы) и сорбента (лигнина) является суммарный эффект, направленный на формирование оптимального микробиоценоза кишечника [21].

Кроме того, препарат имеет существенное преимущество перед другими энтеросорбентами — он представлен не в виде порошка или геля, что затрудняет дозирование, а в таблетированной форме, существенно улучшающей его органолептические свойства, более удобной для использования в любых поездках.

В 2002 г. в отделении аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН проводилось исследование, целью которого был анализ эффективности препаратов Филтрум (препарат растительного происхождения, получаемый из гидролизного лигнина) и Лактофилтрум в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой [22]. Было обследовано 30 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 3 до 15 лет (18 девочек и 12 мальчиков). Степень тяжести определялась с помощью шкалы SCORAD. Практически у всех детей (более 70%) имелась сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта. Обследованные пациенты были разделены на две группы. Первая группа в составе комплексной терапии получала препарат Филтрум, вторая — Лактофилтрум. Препараты назначались в течение 2 нед за час-полтора до еды. В результате исследования была отработана оптимальная терапевтическая дозировка препаратов. На фоне проводимого лечения препаратами отмечалась более выраженная положительная динамика со стороны клинических проявлений атопического дерматита. Так, в первой группе, получавшей Филтрум, купирование гиперемии заняло в среднем  $3,5 \pm 1$  дня, в контрольной группе —  $4,7 \pm 1,5$  дня ( $p < 0,05$ ), зуд кожи —  $4,4 \pm 0,9$  и  $6,8 \pm 1,2$  дней, сухости кожи — 10,1–12,3 дней, соответственно. Во второй группе, получавшей Лактофилтрум, отмечалась схожая картина. Достоверно раньше наступали ремиссия заболевания, купирование кожной симптоматики (гиперемии —  $3,4 \pm 1,2$  дня; зуда —  $4,3 \pm 1$ ; сухости кожи —  $9,8 \pm 1,2$ ). На фоне проводимой терапии у больных отмечалась нормализация состояния пищеварительного тракта. У 78,6% детей, страдающих функциональными запорами, на фоне приема пребиотика со свойствами сорбента нормализовался стул, тогда как в контрольной группе нормализация стула отмечалась лишь у 36,4% детей. Среди детей с неустойчивым, разжиженным стулом после назначения Филтрума состояние улучшилось в течение 1–2 дней в 90% случаев, а в контрольной — в 26% случаев. Анализ двух схем применения препаратов, включающих трех- и четырехразовый прием препаратов, достоверных различий не выявил. На основании проведенного наблюдения был сделан вывод, что оба препарата обладают энтеросорбентным действием. В отличие от имеющихся лекарственных форм энтеросорбентов (порошков, гелей, сиропов) таблетированная форма выпуска более удобна в применении, а также при дозировании, что важно в педиатрической практике. Рекомендательный курс лечения при атопическом дерматите и бронхиальной астме составляет 14 дней. Препарат назначается за час-полтора до еды три раза в день в следующих дозировках: для детей в возрасте 3–7 лет — по 1 таблетке, 7–12 лет — по 1–2 таблетки и в возрасте старше 12 лет — по 2–3 таблетки, соот-

ветственно. При наличии функциональных запоров, метеоризма у детей с atopическим дерматитом более целесообразным является назначение Лактофилтрума по представленной выше схеме. На основании результатов исследования рекомендовано применение указанных энтеросорбентов в комплексном лечении детей с atopическим дерматитом и бронхиальной астмой.

Другое исследование проводилось в 2009 г. на базе Курского государственного медицинского университета, в котором принимали участие 96 детей в возрасте от 3 до 6 лет, страдающих atopическим дерматитом [23]. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от применяемой терапии. Детям I группы ( $n = 30$ ) в качестве традиционной терапии назначали антигистаминные, мембраностабилизирующие и витаминные препараты, а также ингибиторы кальциневрина. Дети II группы ( $n = 33$ ) дополнительно к указанным препаратам получали Лактофилтрум 0,5 мг 3 раза в день, 10 дней. Детям III группы ( $n = 33$ ), кроме того, назначали препарат Гепон (иммуномодулятор с противовирусным действием). У пациентов второй и третьей групп клиническая ремиссия наступала в среднем на 3–6 сут раньше, нежели у пациентов первой группы. Во всех группах на фоне проведенного лечения выявлены признаки нормализации функции желудочно-кишечного

тракта. Оценка терапевтической эффективности проводилась на основании динамики клинических проявлений (индекс SCORAD), а также показателей иммунного статуса. В группе детей, получавших Лактофилтрум и Гепон, выявлено статистически достоверное снижение индекса SCORAD. Переносимость препаратов в представленных дозах была хорошей у всех детей. Побочных реакций не выявлено. Следовательно, включение указанных препаратов в комплексное лечение atopического дерматита у детей дошкольного возраста способствует более быстрому наступлению клинической ремиссии, более выраженной динамике симптомов нарушения гастроинтестинальной системы и коррекции иммунологических показателей. Высокая терапевтическая и иммуномодулирующая эффективность, отсутствие осложнений и побочных реакций при их применении позволяют рекомендовать эти препараты в комплексном лечении детей дошкольного возраста, страдающих atopическим дерматитом.

Учитывая, что кишечная микрофлора может участвовать в поддержании патологических расстройств при atopическом дерматите, для коррекции дисбиоза кишечника у детей с АД целесообразно использование средств, содержащих пребиотики и энтеросорбенты (препарат Лактофилтрум).

## REFERENCES

1. Bos J.D., Sillevs Smitt J.H. Atopic dermatitis. *YEADV*. 1996; 7: 101–114.
2. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 1088–1095.
3. Gushchina N.S. *Sovershenstvovanie lecheniya i reabilitatsii detei mladshego shkol'nogo vozrasta, bol'nykh atopicheskim dermatitom, v usloviyakh sanatorno-lesnoi shkoly*. Avtoref. dis...kand. med. nauk [Improvement of Treatment and Rehabilitation of Primary School-aged Children Suffering from Atopic Dermatitis in Sanatory Forest School. Author's abstract]. Moscow, 1996. 30 p.
4. Zhadambaa S.-E., Batbaatar G., Gorshkova G.V. *IV Annual Meeting of Mongolian Society of allergology and International Educational Exchange Program American Academy of Allergy, Asthma and immunology*. Mongolia, Ulaanbaatar, 2006. pp. 15–16.
5. Smirnova G.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2006; 5 (2): 50–56.
6. Plaksina I.A. *Rasprostranennost' i kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya atopicheskogo dermatita, soprovozhdayushchegosya disbiozom kishechnika*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Morbidity, Clinical and Immunological Peculiarities of Atopic Dermatitis along with Intestinal Dysbiosis. Author's abstract]. Krasnodar, 2007. p. 21.
7. Tuchkov D.Yu. *Sindrom diarei pri atopicheskom dermatite u detei rannego vozrasta*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Syndrome of Diarrhoea along with Atopic Dermatitis in Children. Author's abstract]. Orenburg, 2004. p. 20.
8. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. *Consilium Medicum — Consilium Medicum*. 2006; 8 (2).
9. Suvorova K.N., Kuklin V.T., Rukavishnikova V.M. *Detskaya dermatovenerologiya* [Pediatric Dermatovenereology]. Kazan', 1996. 441 p.
10. Cremonini F. et al. Meta-analysis: the effect. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1461–1467.
11. Fokina R.A. *Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal — Far Eastern medical journal*. 2007; 18–19.
12. Gallyamova Yu.A. *Lechashchii vrach — Practicing Doctor*. 2010; 10.
13. Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. *Mikroekologicheskie i immunnye narusheniya u detei* [Microecological and Immunological Disorder in Children]. Moscow, 1991.
14. Pinegin B.V., Mal'tsev V.N., Korshunov V.M. *Disbiozy kishechnika* [Intestinal Dysbiosis]. Moscow, 1984.
15. Potemkina A.M. *Atopicheskii dermatit u detei, profilaktika, lechenie, dispanserizatsiya* [Atopic Dermatitis in Children: Prevention, Treatment, Prophylactic Medical Examination Service]. Kazan', 1999. 40 p.
16. Nancy T.W. Probiotics. *American J. of Health-System Pharmacy*. 2010; 67 (6): 449–458.
17. Bondarenko V.M., Uchaikin V.F., Murashova A.O., Abramov N.A. *Disbioz. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniya* [Dysbiosis. Current Opportunities of Prevention and Treatment]. Moscow, 1995.
18. Gibson G.B., Wang X. Bifidogenic properties of different types of fructooligosaccharides. *Food Microbiol.* 1994; 11: 491–498.
19. Duffy L.C., Zielesny M.A., Riepenhoff-Talty M. et al. Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn. *Endocr Regulations*. 1993; 27: 223–229.
20. Ballongue J., Crociani J., Grill J.P. In vitro study of the effect of lactulose and lactitol on growth and metabolism of intestinal bacteria. *Gut*. 1995; 37 (Suppl. 2): A48.
21. Bezkorovainiy A., Miller-Catchpole R. Biochemistry and physiology of bifidobacteria. Boca Raton: CRC Press. 1989. P. 226.
22. Portnova I.V., Gamaleeva A.V., Revyakina V.A. *Lechashchii vrach — Practicing Doctor*. 2002; 4: 27.
23. Saroyan A.S., Silina L.V. *Opyt primeneniya Laktofil'truma i Gepona pri atopicheskom dermatite u detei doskol'nogo vozrasta. Sbornik tezisov NADK* [Experience of Application of Lactofil'trum and Gepon during the Treatment of Primary School-aged Children Suffering from Atopic Dermatitis. Collection of Abstracts of National Alliance of Dermatologists and Cosmeticians]. Ufa, 2009.