

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХЕЙЛИТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Н.П. ТОРОПОВА, Т.С. ЛЕПЕШКОВА, С.Н. ТЕПЛОВА

### Prevalence and clinical manifestations of cheilitis in children suffering from atopic dermatitis.

N.P. TOROPOVA, T.S. LEPESHKOVA, S.N. TEPLOVA

#### Об авторах:

Н.П. Торопова — ведущий научный сотрудник ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, д.м.н., профессор

Т.С. Лепешкова — врач аллерголог-иммунолог ОГУ «НПЦ детской дерматологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург, к.м.н.

С.Н. Теплова — зав. кафедрой иммунологии и аллергологии Челябинской государственной медицинской академии, г. Челябинск, д.м.н.

Представлены результаты изучения клинических особенностей хейлита у 143 детей, больных атопическим дерматитом. Тяжелая степень тяжести хейлита наблюдалась у 42,7% детей, среднетяжелая — у 35,7%, легкая — у 21,6%. Установлено более частое развитие у таких детей эпизодов бронхиальной обструкции (55,3%) и рецидивирующих респираторных заболеваний (69,2%). Выявлены дефекты барьерной, антиколониальной и микробоцидной функций секреторного иммунитета ротовой полости больных. Применение имудона в комплексной терапии позволило получить хороший терапевтический эффект у 77,4% детей и снизить в 2 раза частоту развития острых респираторных заболеваний.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, хейлит, иммунологические исследования, секрет ротовой полости.

The authors present the results of studying clinical manifestations of cheilitis in 143 children suffering from atopic dermatitis. The severe stage of cheilitis was observed in 42.7% of children, the medium to severe stage – in 35.7%, the mild stage – in 21.6%. The authors revealed more frequent development of episodes of bronchial obstruction (55.3%) and recurrent respiratory diseases (69.2%) in such children. They also revealed defects of barrier, anticolonial and microbicide functions of the secretory immunity of the patients' oral cavity. The administration of Imudon in the complex therapy produced a good therapeutic effect in 77.4% of children and reduced the frequency of development of acute respiratory diseases.

*Key words:* atopic dermatitis, cheilitis, immunograms, oral cavity secretion.

В российских, международных согласительных документах, монографиях, периодической печати отмечено, что мультифакториальность патогенеза атопического дерматита обуславливает многообразие клинических проявлений заболевания [1–5].

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992) хейлит не является самостоятельной нозологической формой и рассматривается в рамках атопического дерматита. В число «малых» диагностических критериев атопического дерматита, сформулированных J. Hanifin, G. Rajka почти 30 лет назад, был включен хейлит (среди 22 дополнительных критериев) [6]. Хейлит — поражение красной каймы губ воспалительного характера, при котором в процесс могут вовлекаться слизистая оболочка губ и прилегающая к ним кожа. У отдельных детей, страдающих атопическим дерматитом, в клинической картине дерматоза наблюдается чет-

ко выраженный хейлит, характеризующийся хроническим рецидивирующим течением [7].

Клиническая картина хейлита характеризуется гиперемией, сухостью и стянутостью тканей губ, шелушением, единичными глубокими или множественными мелкими трещинами по всей поверхности губ и в углах рта, постоянным периоральным зудом различной интенсивности [8]. В результате нарушения целостности слизистой оболочки полости рта появляются дополнительные входные ворота для микроорганизмов и аллергенов, что может усиливать процессы сенсибилизации, увеличивать риск инфицирования [9, 10].

Хейлит не расценивается врачами как тяжелый процесс и редко привлекает специальное внимание исследователей. Вместе с тем он оказывает существенное влияние на самочувствие и социальную активность больных, плохо поддается стандартным методам терапии, а у некоторых больных протекает в виде моносимптома атопического дерматита. Периоральные поражения способствуют формированию у детей депрессии, дисморфофобии, осложняют социальную адаптацию [7]. Поражение кожи

видимых участков при атопическом дерматите является фактором стресса у детей старшего возраста и подростков [11].

### Материал и методы

Характер кожного процесса был изучен у 667 детей в возрасте от 4 до 16 лет, страдавших атопическим дерматитом. Степень тяжести атопического дерматита оценивали путем расчета индекса SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis).

Хейлит был диагностирован у 143 пациентов (78 девочек и 65 мальчиков), т. е. у 21,4% от общего числа больных. Эти дети составили основную группу больных. Из них у 16 (11,2%) пациентов выявлен изолированный атопический хейлит. Тяжесть атопического процесса по индексу SCORAD в среднем по группе равнялась  $55,71 \pm 3,63$  балла. В группу сравнения были включены 28 детей (мальчики и девочки) аналогичного возраста, страдавших атопическим дерматитом, у которых проявления хейлита отсутствовали.

Все больные были консультированы специалистами (дерматолог, аллерголог, невропатолог, вертебролог, гастроэнтеролог, отоларинголог, паразитолог). В алгоритм лабораторной диагностики входили общепринятые методы (общий анализ крови и мочи, копрограмма, биохимическое исследование крови, копроовоскопия на гельминты). Кроме того, у больных проводилось бактериологическое исследование микрофлоры кожи, полости рта и носа.

Из иммунологических показателей у больных исследовали: содержание общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови и слюне методом иммуноферментного анализа; популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов иммунофлюоресцентным методом с применением набора моноклональных антител, выявляющих CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 антигены; содержание иммуноглобулинов классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини; уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); активность комплемента CH50 методом гемолитического титрования; фагоцитарную активность нейтрофилов (НСТ-тест); содержание в слюне белка, муцина, лизоцима, комплемента CH50 и его фракций (C1—C5), секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и IgA, IgM, IgG; уровень цитокинов интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в слюне и сыворотке крови непрямым иммуноферментным методом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ для Windows, для проверки достоверности различий применялись параметрические и непараметрические критерии.

### Результаты и их обсуждение

Для оптимизации диагностики и мониторинга лечения больных атопическим дерматитом были выделены три степени тяжести хейлита [11].

*I степень тяжести атопического хейлита (легкая)* проявлялась незначительной гиперемией и шелушением красной каймы губ с умеренной лихенификацией кожи углов рта. Зуд отсутствовал или был слабовыражен. I степень тяжести была диагностирована у 19,7% детей, имевших хейлит в сочетании с другими проявлениями атопического дерматита, и у 37,5% детей с симптомами изолированного хейлита (см. рисунок, а).

*II степень тяжести атопического хейлита (средняя)* характеризовалась умеренной гиперемией, шелушением, отеком губ, инфильтрацией и лихенификацией кожи углов рта, единичными неглубокими трещинами. Зуд был умеренным или сильным. Хейлит II степени тяжести на фоне других проявлений атопического дерматита наблюдали у 37,8% детей, в виде изолированного поражения кожи — у 18,8% (см. рисунок, б).

*При III степени тяжести атопического хейлита (тяжелой)* наблюдались наиболее выраженная гиперемия, шелушение, отек губ, стойкая инфильтрация и лихенификация с глубокими линейными или множественными трещинами, эрозиями, корочками. У отдельных больных имелись поражения кожи периоральной области. Сильный зуд являлся постоянным симптомом. Хейлит III степени тяжести констатирован с одинаковой частотой как у детей на фоне общего симптомокомплекса атопического дерматита — у 42,5%, так и при изолированном хейлите — у 43,8% (см. рисунок, в).

Изолированный атопический хейлит сформировался у 11,2% пациентов после возникновения атопического дерматита в раннем детском возрасте (до 3 лет). У этих больных проявления заболевания приняли хроническое течение лишь в периоральной области, на остальных участках кожного покрова высыпания отсутствовали.

Из анамнеза установлено, что у детей, страдавших атопическим дерматитом и имевших проявления хейлита, достоверно чаще (69,2%), чем у детей без симптомов хейлита (42,9%), выявлялся отягощенный семейный анамнез по атопии ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что симптомы хейлита возникали у детей с атопическим дерматитом чаще (у 51,7%) в возрасте 7—11 лет. Развитие хейлита в возрасте 4—6 лет установлено у 33,6% пациентов, в 12—14 лет — у 14,7% детей. Хейлит в сочетании с другими проявлениями атопического дерматита достоверно чаще (50,3%) наблюдался на фоне распространенных высыпаний и значительно реже при ограниченных (18,9%) или диффузных (19,6%) поражениях кожи ( $p < 0,05$ ).

В группе детей с хейлитом показатели тяжести атопического дерматита, оцениваемые индексом



Рис. Атопический хейлит. Легкая степень тяжести (а), средняя степень тяжести (б), тяжелая степень (в)

SCORAD ( $69,8 \pm 3,6$  балла), превышали аналогичные показатели в группе сравнения ( $48,2 \pm 4,4$  балла). Тридцать два ребенка (22,4%) с хейлитом имели инвалидность по атопическому дерматиту, что было достоверно выше, чем в группе сравнения, в которой инвалидность имел только 1 (3,6%) пациент ( $p < 0,01$ ).

Симптомы респираторной аллергии были установлены у 67,8% детей основной группы и 50,0% больных группы сравнения, бронхиальной обструкции в различные периоды жизни — соответственно у 55,3% и 32,1% ( $p < 0,05$ ). Симптомы бронхоспазма у большинства детей появлялись раньше (в среднем на  $4,6 \pm 0,5$  года), чем развивалось поражение губ.

Учитывая возможность развития у больных атопическим дерматитом различных изменений функции иммунной системы [12], в обеих обследованных группах нами было проведено изучение иммунного статуса детей. Полученные данные представлены в табл. 1.

Повышенное содержание общего IgE было выявлено у 76,1% детей основной группы ( $245,8 \pm 26,6$  МЕ/мл) и у 80,0% детей группы сравнения ( $301,1 \pm 65,6$  МЕ/мл;  $p > 0,05$ ). В основной груп-

пе больных у 89,3% детей выявлен высокий уровень специфических IgE-антител к микробным аллергенам, у 86,4% — к пищевым, 73,9% — к бытовым, 56,5% — к эпидермальным, 38,1% — к пыльцевым. Данные показатели достоверно не отличались от таковых в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

При изучении популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня цитокинов у детей основной группы установлено достоверное увеличение относительного и абсолютного количества CD8 лимфоцитов, снижение регуляторного индекса CD4/CD8. Наряду с этим выявлено повышенное содержание относительного количества CD16 лимфоцитов (NK-клеток), оказывающих цитотоксическое действие на соматические клетки, инфицированные вирусами, клетки некоторых паразитов и др. Кроме того, у детей основной группы в отличие от здоровых детей был повышен уровень CD22 лимфоцитов (активированных В-лимфоцитов, обеспечивающих реакции гуморального иммунитета) и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), достоверно снижена общая активность компонента (CH50) и повышена концентрация IgG-антител ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об активации цитотоксического звена иммунной системы.

Таблица 1

Показатели системного иммунитета у детей, больных атопическим дерматитом

Иммунологический показатель	Здоровые дети	Больные основной группы	Больные группы сравнения
CD3: % · 10 <sup>9</sup> /л	54,20 ± 1,50 1,35 ± 0,11	57,40 ± 3,49 1,55 ± 0,14 (n = 20)	58,95 ± 2,61 1,71 ± 0,16 (n = 21)
CD4: % · 10 <sup>9</sup> /л	34,40 ± 0,60 0,85 ± 0,07	32,15 ± 3,16 0,92 ± 0,12 (n = 20)	34,67 ± 2,64 1,02 ± 0,12 (n = 21)
CD8: % · 10 <sup>9</sup> /л	20,90 ± 1,10 0,52 ± 0,05	29,90 ± 2,23* 0,80 ± 0,08* (n = 20)	25,81 ± 1,87 0,77 ± 0,09 (n = 21)
CD4/CD8	1,70 ± 0,07	1,16 ± 0,10* (n = 20)	1,51 ± 0,17 (n = 21)
CD16: % · 10 <sup>9</sup> /л	13,88 ± 1,26 0,41 ± 0,04	19,26 ± 2,41 0,56 ± 0,09** (n = 20)	16,90 ± 1,29 0,32 ± 0,07 (n = 21)
CD22: % · 10 <sup>9</sup> /л	10,40 ± 0,30	16,32 ± 2,21* 0,43 ± 0,07 (n = 20)	13,52 ± 1,15 0,38 ± 0,05 (n = 21)
TNF-α, пг/мл	0 — 50	162,5 ± 52,17* (n = 5)	—
IL-8, пг/мл	0 — 50	83,67 ± 21,04 (n = 5)	—
IgA, г/л	1,28 ± 0,10	1,46 ± 0,07 (n = 51)	1,32 ± 0,10 (n = 28)
IgM, г/л	1,22 ± 0,12	1,26 ± 0,06 (n = 51)	1,43 ± 0,08 (n = 28)
IgG, г/л	10,87 ± 0,40	14,36 ± 0,57* (n = 51)	13,46 ± 0,74* (n = 28)
IgE, МЕ/мл	64,38 ± 12,10	245,80 ± 26,61* (n = 88)	301,10 ± 65,55* (n = 25)
ЦИК, % опт. пл.	0,086 ± 0,019	0,124 ± 0,012 (n = 51)	0,122 ± 0,011 (n = 28)
СН50, ед. СН50	51,08 ± 5,04	37,73 ± 1,23* (n = 30)	38,95 ± 1,56 (n = 19)
НСТ, %	11,23 ± 2,37	12,58 ± 1,60 (n = 36)	14,14 ± 2,64 (n = 21)

Примечание. \* Достоверность различий с показателями у здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

Наряду с изучением показателей системного иммунитета у детей, больных атопическим дерматитом, исследованы показатели секреторного иммунитета ротовой полости. В литературе имеются данные о важной роли в поддержании антибактериальной активности слюны иммуноглобулинов [13]. Согласно полученным нами данным показатели секреторного иммунитета у больных атопическим дерматитом значительно отличались от показателей у здоровых детей (табл. 2).

Выявлены существенные изменения в слюне уровня общего IgE, превышавшего показатель у здоровых детей более чем в 10 раз, что отражает IgE-зависимую сенсibilизацию мембран клеток

в результате атопического процесса, принимающую участие в развитии воспаления красной каймы губ и периоральной зоны. Об участии иммунных механизмов в развитии хейлита свидетельствует также существенное повышение в слюне содержания провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF-α.

Достоверное снижение у больных основной группы активности лизоцима, а также уровня sIgA, общей активности комплемента и его начальных компонентов (C1, C4), по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей и больных группы сравнения, свидетельствует об участии процессов сенсibilизации, изменений барьерной функции секреторного иммунитета, а также антиколони-

Таблица 2

Показатели секреторного иммунитета ротовой полости у детей, больных атопическим дерматитом

Иммунологический показатель	Здоровые дети	Больные основной группы (n = 41)	Больные группы сравнения (n = 23)
Белок, мг %	205,0 ± 14,20	205,90 ± 12,98	178,30 ± 16,44
Муцин, мг %	66,63 ± 7,18	72,59 ± 9,50	66,96 ± 10,07
Лизоцим, мкг/мл	2,63 ± 0,15	1,43 ± 0,26 * **	2,77 ± 0,89
СН50, ед. СН50	44,36 ± 0,81	36,29 ± 0,63* **	40,11 ± 0,36*
С1, · 10 <sup>х8</sup> эф. мол./мл	4,82 ± 0,51	3,32 ± 0,48* **	6,46 ± 0,85
С2, · 10 <sup>х8</sup> эф. мол./мл	2,73 ± 0,32	2,16 ± 0,34	3,43 ± 0,66
С3, · 10 <sup>х8</sup> эф. мол./мл	2,78 ± 0,45	3,64 ± 0,54 **	5,73 ± 0,82
С4, · 10 <sup>х8</sup> эф. мол./мл	5,13 ± 0,53	2,11 ± 0,51 *	1,27 ± 0,33
С5, · 10 <sup>х8</sup> эф. мол./мл	3,48 ± 0,69	1,85 ± 0,48	2,55 ± 0,64
sIgA, г/л	0,67 ± 1,17	0,25 ± 0,03 *	0,33 ± 0,09
IgA, мкг/мл	0,92 ± 0,16	1,47 ± 0,09 *	1,35 ± 0,09*
IgM, мкг/мл	0,59 ± 0,09	1,58 ± 0,10 *	1,50 ± 0,11 **
IgG, мкг/мл	5,29 ± 0,62	5,57 ± 0,64	5,8 ± 0,70
IgE, МЕ/мл	0,19 — 0,98	14,36 ± 4,75*	19,15 ± 10,43*
TNF-α, мкг/мл	0 — 70	159,50 ± 12,64 * n = 15	—
IL-8, мкг/мл	0 — 70	441,50 ± 166,7* n = 15	—

Примечание. \* Достоверность различий с показателями здоровых детей  $p < 0,05$ ; \*\* достоверность различий показателей между группами больных  $p < 0,05$ .

ционных и микробицидных механизмов в развитии хейлита у детей, больных атопическим дерматитом.

Бактериологическое исследование показало, что доминирующим микроорганизмом ротовой полости у детей, больных атопическим хейлитом, является *Staphylococcus aureus*, который был выделен у 75,9% обследованных и выявлялся достоверно чаще, чем у детей, не имевших поражения губ (17,6%) ( $p < 0,01$ ).

С учетом полученных данных правомочно предполагать, что высокая колонизация при хейлите слизистой оболочки ротовой полости *S. aureus* может быть следствием нарушения антиколонизационной защиты и фактором, поддерживающим воспаление.

Обнаруженное нами снижение показателей местного иммунитета и высокая обсемененность *S. aureus* полости рта у детей, больных атопическим хейлитом, явились основанием для включения в комплексную терапию препарата имудон. Данный препарат представляет собой смесь бактериальных лизатов и способствует повышению местной защиты слизистой оболочки ротовой полости (содержания sIgA, лизоцима, специфических антител). Имму-

дон назначался после базисной терапии по 6 таблеток в день (для рассасывания) в течение 3—4 нед.

Базисная терапия детей с атопическим дерматитом и хейлитом включала средства, указанные в стандартах по лечению больных атопическим дерматитом с учетом степени тяжести заболевания: энтеросорбенты, мембраностабилизирующие и антигистаминные препараты, наружные средства, оказывающие противовоспалительное и противозудное действие.

Сублингвальное курсовое применение имудона в комплексной терапии хейлита у детей с атопическим дерматитом позволило получить хороший терапевтический эффект у 77,4% и снизить в 2 раза частоту развития острых респираторных заболеваний.

В результате лечения высеваемость *S. aureus* из зева у больных хейлитом снизилась с 93,3 до 40,0% ( $p < 0,05$ ), содержание sIgA в слюне возросло в 3 раза ( $p < 0,03$ ), отмечено повышение активности лизоцима и компонентов системы комплемента. При диспансерном наблюдении детей установлено, что ремиссия атопического хейлита и дерматита продолжалась до 3—6 мес.



Таким образом, проведенные исследования показали, что хейлит является частым симптомом atopического дерматита, выявляемым у 21,4% детей, имеет хроническое течение и плохо поддается традиционной терапии. У детей с atopическим хейлитом выявляются дефекты барьерной, антиколониционной и микробоцидной функций секреторного иммунитета ротовой полости, характеризующиеся снижением содержания sIgA, белков системы комплемента (CН50, C1, C4), активности лизоцима и повышением количества колониеобразующих единиц *Staphylococcus aureus*.

Изучение клинико-иммунологических особенностей заболевания позволило научно обосновать и разработать новые эффективные подходы к терапии хейлита у детей с atopическим дерматитом.

### Литература

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. М., 2000; 75.
2. Reitamo S., Luger T., Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. In forma, 2008. 269 p.
3. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. Под ред. Н.Г. Короткого. Тверь: Триада, 2003; 238.
4. Кунгуров Н.В. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, М.М. Кохан. Екатеринбург, 2000; 272.
5. Торопова Н.П., Сорокина К.Н., Левчик Н.К. Атопический дерматит у детей — современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8: 5: 40—47.
6. Hanifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. (Stockh)* 1980; 114 (suppl): 146—148.
7. Горбатова Л.Н. Атопический хейлит, факторы риска и клинические симптомы. *Стоматология*. 2000; 3: 48—45.
8. Вольхина В.Н., Кисельникова Л.Ф., Чердниченко А.М. Состояние полости рта и показателей местного иммунитета у детей с бронхиальной астмой. *Стоматол. журн.* 1999, ноябрь; 10—11.
9. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*. 1997; 3: 12—17.
10. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина, 1991; 287.
11. Лепешкова Т.С. Хейлит у детей с atopическим дерматитом, иммунологические особенности, новые подходы к терапии. Автореф. дис... канд. мед. наук. 2002.
12. Горбатова Л.Н., Добродеева Л.К. Иммуный статус у детей с atopическим хейлитом. *Стоматология*. 2000; 5: 59—61.
13. Мельниченко Э.М., Кушнер А.Н., Зафранская М.М., Милютин А.А. Содержание иммуноглобулинов в слюне детей, проживающих в различных радиологических условиях. *Стоматология*. 1999; 2: 12—14.

### ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

# КАРТАЛИН®

*«Карталин» разрешен к медицинскому применению как защитно-профилактическое средство для кожи. Он обладает противовоспалительным, кератопластическим, антисептическим действием. «Карталин» производится ООО «Астрофарма».*

Показания к применению:

- псориаз
- нейродермит
- хроническая экзема
- кератодермии
- atopический дерматит



Эффективность «Карталина» обеспечивается комплексом натуральных биологически активных веществ, входящих в его состав.

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

Применяется для лечения хронических дерматозов. Препарат абсолютно не токсичен, хорошо сочетается с другими средствами и методами лечения. Может применяться у взрослых и детей. В среднем лечение длится от 1,5 до 3-х месяцев, в зависимости от давности и распространенности заболевания. Использование средства «Карталин» позволяет производить лечение в амбулаторных условиях, что значительно снижает стоимость курсового лечения и повышает качество жизни.

Средство «Карталин» прошло клинические испытания на базе клиники кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также во многих дермато-венерологических диспансерах России и специализированных учреждениях ближнего и дальнего зарубежья.

По завершении клинических испытаний защитно-профилактическое средство «Карталин» получило положительную оценку, как исследователей, так и пациентов, что позволяет рекомендовать средство «Карталин» к использованию в дерматологической практике.

**За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»**

**Адрес: 634055, г. Томск, а/я 3930**

**Телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59**

**astrofarma@yandex.ru**

**и на сайт [www.kartalin.ru](http://www.kartalin.ru)**