

УДК 616-056.4-053.4/5-07-08: 615.8

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЁ КОРРЕКЦИЯ ОЗОНОМ ПРИ ДЕТСКОЙ ФОРМЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Я. Ю. Иллек^{1*}, А. В. Галанина¹, Е. В. Суслова¹, Г. А. Зайцева², Н. В. Исаева²,
Е. А. Федяева¹, В. В. Кузнецова¹, Т. Н. Рыбакова¹

¹ Кировская государственная медицинская академия,

² Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови,
г. Киров, Россия

NONSPECIFIC ANTIMICROBIAL RESISTANCE STATUS AND ITS OZONE CORRECTION IN INFANTILE ATOPIC DERMATITIS

Ya. Yu. Illek^{1*}, A. V. Galanina¹, E. V. Suslova¹, G. A. Zaitseva², N. V. Isaeva², E. A. Fedyaeva¹,
V. V. Kuznetsova¹, T. N. Rybakova¹

¹ Kirov State Academy of Medicine,

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Цель. Изучить влияние озонотерапии на клинические показатели и состояние неспецифической противомикробной резистентности при детской форме атопического дерматита.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 67 детей (40 мальчиков и 27 девочек) в возрасте 5–10 лет с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом. Наблюдаемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первая группа (35 человек) получала комплексную общепринятую терапию, вторая группа (32) – комплексное лечение в сочетании с озонотерапией. В обеих группах изучали в периоде обострения заболевания и при клинической ремиссии содержание анти- α -стафилолизина в сыворотке крови, показатели фагоцитоза, исследовали толл-подобные рецепторы TLR-2 и TLR-6.

Результаты. Включение озонотерапии в комплексное лечение больных атопическим дерматитом приводило к активации и восстановлению функции толл-подобных рецепторов, нормализации уровня анти- α -стафилолизина в сыворотке крови и показателей фагоцитоза, более быстрому наступлению продолжительной клинической ремиссии.

Ключевые слова. Дети, атопический дерматит, озонотерапия, неспецифическая противомикробная резистентность, клиническая ремиссия.

Aim. To study the effect of ozone therapy on clinical indices and nonspecific antimicrobial resistance status in infantile form of atopic dermatitis.

© Иллек Я. Ю., Галанина А. В., Суслова Е. В., Зайцева Г. А., Исаева Н. В., Федяева Е. А., Кузнецова В. В., Рыбакова Т. Н., 2014

e-mail: yanillek@gmail.com

тел. 8 (8332) 64 09 76

[Иллек Я. Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии; Галанина А. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии; Суслова Е. В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии; Зайцева Г. А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии; Исаева Н. В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуногематологии; Федяева Е. А. – аспирант кафедры педиатрии; Кузнецова В. В. – аспирант кафедры педиатрии; Рыбакова Т. Н. – аспирант кафедры педиатрии].

Materials and methods. 67 children (40 boys and 27 girls) aged 5–10 years with disseminated moderate atopic dermatitis were under observation. The observed patients were divided into two groups depending on the conducted therapy. Group 1 of patients with atopic dermatitis (35 patients) had generally accepted complex therapy, group 2 of patients with atopic dermatitis (32 patients) – complex treatment combined with ozone therapy. In both groups of patients with atopic dermatitis, blood serum anti- α -staphylolysine content, phagocytosis indices, toll-like receptors TLR-2 and TLR-6 were studied in the periods of exacerbation and clinical remission.

Results. Ozone therapy included into complex treatment of patients with atopic dermatitis leads to activation and restoration of toll-like receptor function, normalization of blood serum anti- α -staphylolysine level, phagocytosis indices and faster occurrence of long clinical remission.

Key words. Children, atopic dermatitis, ozone therapy, nonspecific antimicrobial resistance, clinical remission.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования ряда авторов [3, 9, 11, 12] свидетельствуют о том, что у большинства детей с атопическим дерматитом выявляется колонизация кожных покровов *Staphylococcus aureus*, способного вызывать обострения заболевания и поддерживать аллергическое воспаление кожи посредством секреции суперантигенов, стимулирующих неспецифическую активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, синтез провоспалительных цитокинов. В этой связи представляют интерес результаты, полученные нами при изучении клинических показателей и состояния неспецифической противомикробной резистентности у детей с атопическим дерматитом, в комплексное лечение которых была включена озонотерапия, обладающая противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидатным и иммуномодулирующим действиями [8].

Цель исследования – изучить влияние озонотерапии на клинические показатели и параметры неспецифической противомикробной резистентности при детской форме атопического дерматита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 67 детей (40 мальчиков и 27 девочек) в возрасте 5–10 лет, страдающих атопическим дерматитом

(«детская форма» заболевания в соответствии с рабочей классификацией, представленной в научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004). У всех пациентов был диагностирован распространённый среднетяжёлый атопический дерматит.

Наблюдаемые больные атопическим дерматитом были разделены на две группы в зависимости от характера проводимой терапии. Первой группе (35 пациентов) назначали комплексную общепринятую терапию. Родителям больных детей давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, лечебно-косметический уход за кожей с использованием во время ежедневных купаний триактивной эмульсии для купания «Эмолиум II», а после купания – увлажняющего триактивного крема «Эмолиум II», смазывание поражённых участков кожи кремом «Элоком» (1 раз в день в течение 7–10 дней), приём кларитина (в течение 2 недель), курсы лечения хилак-форте, линексом и креоном, витаминами А, Е, В₅, В₆, В₁₅. Второй группе (32 пациента) в целом назначали такое же комплексное лечение, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Курс озонотерапии состоял в смазывании озонированным оливковым маслом поражённых участков кожи (2 раза в день в течение 15 дней) и ректальных инфузий озонотоксической смеси, проводимых через день (всего 8 процедур). Первый курс

озонотерапии у больных атопическим дерматитом начинали с 1–2-го дня наблюдения, второй курс – через 3 месяца от начала наблюдения. Обоснованием для включения озонотерапии в комплексное лечение детей с атопическим дерматитом послужили данные литературы о ее высокой терапевтической эффективности при многих острых и хронических заболеваниях [8], при атопическом дерматите у взрослых лиц [6, 7], а также при младенческой, детской и подростковой формах атопического дерматита [1, 2, 4, 5, 10], отсутствие противопоказаний к применению, отрицание побочных реакций и осложнений при правильном дозировании вводимого озона [8].

У наблюдаемых изучали клинические показатели, определяли сроки наступления клинической ремиссии и её продолжительность, проводили посевы с поражённых участков кожи. Для оценки состояния неспецифической противомикробной резистентности (НПМР) у больных атопическим дерматитом в первые 1–2 дня наблюдения (период обострения заболевания) и через 18–22 дня от начала лечения (период клинической ремиссии) определяли содержание анти- α -стафилолизина в сыворотке крови, анализировали показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов, исследовали паттерн-распознающие рецепторы – толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor) TLR-2 и TLR-6.

Посев с очагов поражения кожи и идентификацию стафилококка у больных АД проводили на желточно-солевом агаре (ЖСА) согласно методическим указаниям Министерства здравоохранения СССР (приказ №534 от 22.04.1985 г.) по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Содержание

анти- α -стафилолизина в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом определяли в реакции нейтрализации с использованием стафилококкового α -токсина, образца стандартного анти- α -стафилолизина и эритроцитов кролика по методу Ф. Ф. Резепова с соавт. (1984); результаты выражали в МЕ/мл. ФАН у больных атопическим дерматитом оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм (Sigma, США), по методу С. Г. Потаповой с соавт. (1977); результаты выражали в процентах. ФИ рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощённое одним нейтрофилом. При постановке НСТ-теста активацию нейтрофилов проводили латексом, подсчитывали количество клеток, образующих гранулы диформаза по методу Р. В. Петрова с соавт. (1992). Исследование TLR-2 и TLR-6 у больных АД проводили на проточном цитофлуориметре Spics XL (Beckman Coulter Inc., США), оценивая показатели экспрессии маркеров CD282 и CD286, изготовленных в ЗАО «БиоХим-Мак Диагностика» (Москва), на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах; результаты выражали в процентах и пл., усл. ед.

Результаты исследования НПМР у больных атопическим дерматитом сравнивали с данными, полученными у 80 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области. Обработку цифрового материала осуществляли методом вариационной статистики в персональном компьютере с использованием программы Microsoft Office Excel Mac 2011.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что у большинства наблюдаемых детей с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом (95%) обнаруживалась колонизация кожных покровов стафилококком. При посевах на желточно-солевой агар с поражённых участков кожи у этих пациентов в пе-

Показатели НПМР у больных атопическим дерматитом ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети, $n=80$	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа, $n=35$	2-я группа, $n=32$	1-я группа, $n=35$	2-я группа, $n=32$
Анти- α -стафилолизин, МЕ/мл	1,20 $\pm$ 0,17	2,09 $\pm$ 0,19*	2,87 $\pm$ 0,41*	2,41 $\pm$ 0,30*	1,62 $\pm$ 0,25
ФАН, %	66,70 $\pm$ 1,11	75,58 $\pm$ 3,29*	76,33 $\pm$ 3,72*	76,57 $\pm$ 2,95*	69,28 $\pm$ 1,25
ФИ	10,80 $\pm$ 0,17	8,85 $\pm$ 0,40*	8,53 $\pm$ 0,27*	9,28 $\pm$ 0,30*	10,01 $\pm$ 0,39
НСТ-тест, %	17,70 $\pm$ 0,69	9,50 $\pm$ 0,75*	10,60 $\pm$ 0,63*	14,14 $\pm$ 1,06*	10,38 $\pm$ 0,82
Экспрессия TLR-2:					
на лимф., %	0,24 $\pm$ 0,09	0,15 $\pm$ 0,07	0,16 $\pm$ 0,08	0,18 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,08
на лимф., пл., усл. ед.	1,36 $\pm$ 0,13	2,58 $\pm$ 0,31*	2,51 $\pm$ 0,33*	2,34 $\pm$ 0,34*	2,68 $\pm$ 0,27*
на мон., %	28,65 $\pm$ 3,15	32,62 $\pm$ 4,60	30,62 $\pm$ 4,35	32,38 $\pm$ 3,03	42,40 $\pm$ 3,34*
на мон., пл., усл. ед.	1,24 $\pm$ 0,05	1,21 $\pm$ 0,05	1,33 $\pm$ 0,12	1,38 $\pm$ 0,13	1,27 $\pm$ 0,05
на нейтр., %	0,07 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,06	0,20 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,09	0,75 $\pm$ 0,15*
на нейтр., пл., усл. ед.	2,02 $\pm$ 0,18	2,42 $\pm$ 0,24	2,38 $\pm$ 0,16	2,01 $\pm$ 0,14	2,04 $\pm$ 0,19
Экспрессия TLR-6:					
на лимф., %	0,03 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,01
на лимф., пл., усл. ед.	3,42 $\pm$ 0,40	2,95 $\pm$ 0,23	2,98 $\pm$ 0,24	2,69 $\pm$ 0,69	2,89 $\pm$ 0,24
на мон., %	0,18 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,06	0,14 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,03
на мон., пл., усл. ед.	1,51 $\pm$ 0,17	2,09 $\pm$ 0,35	2,17 $\pm$ 0,49	2,44 $\pm$ 0,44*	2,55 $\pm$ 0,39*
на нейтр., %	0,05 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,03*	0,26 $\pm$ 0,03*
на нейтр., пл., усл. ед.	1,73 $\pm$ 0,13	2,15 $\pm$ 0,25	2,10 $\pm$ 0,28	2,20 $\pm$ 0,12*	2,91 $\pm$ 0,14*

Примечание: * – $p < 0,05 - 0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

риод обострения заболевания чаще всего (72%) высевался *Staphylococcus aureus*, а у остальных пациентов – микробные ассоциации *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus epidermidis* (17%) или *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus saprofitis* (11%).

У первой и второй групп больных в периоде обострения заболевания (таблица) отмечалось выраженное повышение содержания анти- α -стафилолизина в сыворотке крови ($p < 0,001$, $p < 0,001$), небольшое повышение показателя ФАН ($p < 0,05$, $p < 0,05$) при снижении значений ФИ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$, $p < 0,001$), а также повышение плотности экспрессии TLR-2 на лимфоцитах ($p < 0,001$, $p < 0,01$). При этом существенной разницы между изменениями указанных выше параметров неспецифической противомикробной резистентности у первой и второй групп больных атопическим дерматитом не регистрировалось.

Установлено, что комплексная общепринятая терапия и лечение в сочетании с озонотерапией у соответствующих групп больных детской формой распространённого средне-тяжёлого атопического дерматита приводили к улучшению самочувствия и аппетита, нормализации сна, уменьшению и исчезновению кожного зуда и других основных клинических проявлений заболевания. Наступление полной клинической ремиссии у первой группы констатировалось спустя 20,5 $\pm$ 0,8 сут., а у второй – спустя 16,0 $\pm$ 1,0 сут. от начала лечения. Следовательно, у группы пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, наступление клинической ремиссии регистрировалось в среднем на 4,5 сут. раньше ($p < 0,001$), нежели у пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию.

В периоде клинической ремиссии у больных первой группы, сохранялось повышение содержания анти- α -стафилолизина в сыво-

ротке крови ($p<0,001$), повышение показателя ФАН ($p<0,01$) при снижении значений ФИ ($p<0,001$) и НСТ-теста ($p<0,01$). Вместе с тем в первой группе в периоде клинической ремиссии выявлялось повышение плотности экспрессии TLR-2 на лимфоцитах ($p<0,001$), плотности экспрессии TLR-6 на моноцитах ($p<0,05$) и нейтрофилах ($p<0,001$), увеличение относительного количества нейтрофилов ($p<0,001$), экспрессирующих TLR-6.

Во второй группе больных в периоде клинической ремиссии содержание анти- α -стафилолизина в сыворотке крови и показатели фагоцитоза существенно не отличались от этих параметров у практически здоровых детей. Вместе с тем во второй группе в периоде клинической ремиссии имело место повышение плотности экспрессии TLR-2 на лимфоцитах ($p<0,001$), увеличение относительного количества моноцитов ($p<0,01$) и нейтрофилов ($p<0,001$), экспрессирующих TLR-2, а также увеличение плотности экспрессии TLR-6 на моноцитах ($p<0,05$) и нейтрофилах ($p<0,001$), увеличение относительного количества нейтрофилов ($p<0,001$), экспрессирующих TLR-6.

В первой группы больных спустя $4,3\pm 0,2$ мес. от начала клинической ремиссии вновь фиксировались признаки обострения заболевания. Во второй группе пациентов, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинических признаков обострения заболевания не регистрировалось в течение $12,6\pm 0,3$ мес. Таким образом, продолжительность клинической ремиссии у пациентов второй группы превышала в три раза ($p<0,001$) таковую в первой группе.

Выводы

1. У больных детской формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита в периоде обострения заболева-

ния обнаруживается колонизация кожных покровов стафилококком и выраженные изменения показателей неспецифической противомикробной резистентности.

2. У группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию, отмечается наступление непродолжительной клинической ремиссии, во время которой сохраняются изменения показателей неспецифической противомикробной резистентности.

3. Включение озонотерапии в комплексное лечение пациентов с атопическим дерматитом приводит к активации и восстановлению функции толл-подобных рецепторов, нормализации содержания анти- α -стафилолизина в сыворотке крови и показателей фагоцитоза, значительному увеличению продолжительности клинической ремиссии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бебякина Н. С. Клинико-иммунологические особенности и совершенствование терапии атопического дерматита у детей: дис. ... канд. мед. наук. Киров 2013; 104.
2. Васильева Ю. А. Терапевтический эффект озона при детской форме атопического дерматита: дис. ... канд. мед. наук. Киров 2013; 114.
3. Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Галанина А. В. Атопический дерматит у детей раннего возраста. Киров 2007; 124.
4. Иллек Я. Ю., Сулова Е. В., Гайнанова А. М., Кузнецова В. В., Галанина А. В., Леушина Н. П., Мищенко И. Ю., Сизова О. Г., Тарасова Е. Ю. Влияние озонотерапии на клинико-иммунологические показатели при атопическом дерматите у подростков. Пермский медицинский журнал 2013; 30; 3; 46–52.
5. Иллек Я. Ю., Сулова Е. В., Галанина А. В., Сулов И. Н. Озонотерапия при младенческой и детской формах атопического дер-

- матита. Вятский медицинский вестник 2013; 2; 6–10.
6. Кошелева И. В., Иванов О. Л. Озонотерапия в комплексном лечении экземы. Материалы 3-й научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Нижний Новгород 2000; 109–110.
 7. Кошелева И. В., Иванов О. Л., Виссарионов В. А. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии: методические рекомендации №2003/84. М. 2004; 32.
 8. Масленников О. В., Конторщикова К. Н., Шахов Б. Е. Руководство по озонотерапии. 3-е изд., перераб. и доп. Н. Новгород 2012; 332.
 9. Снарская Е. С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов. Лечащий врач 2012; 4; 29–33.
 10. Тарбеева О. Н. Иммунные нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита: дис. ... канд. мед. наук. Киров 2013; 100.
 11. Lin Y. T., Hwang Y. M., Tsay M. J. Comparison of serum IgE to staphylococcal enterotoxin between atopic children with and without atopic dermatitis. Allergy 2000; 55; 7; 641–646.
 12. Matsui K., Nisnikava A., Suto H. Comparative study of Staphylococcus aureus from lesional and nonlesional skin of without dermatitis patients. Microbiol. Immunol. 2000; 44 (11); 945–947.

Материал поступил в редакцию 14.12.2013