

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-053.2-056.3-615.835

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ПОДРОСТКОВ

Я. Ю. Иллек, Е. В. Сулова, А. М. Гайнанова, В. В. Кузнецова, А. В. Галанина, Н. П. Леушина, И. Ю. Мищенко, О. Г. Сизова, Е. Ю. Тарасова*

Кировская государственная медицинская академия, г. Киров, Россия

IMPACT OF OZONOTHERAPY ON CLINICOIMMUNOLOGICAL INDICES IN ADOLESCENT ATOPIC DERMATITIS

Ya. Yu. Illek, E. V. Suslova, A. M. Gainanova, V. V. Kuznetsova, A. V. Galanina, N. P. Leusbina, I. Yu. Mischenko, O. G. Sizova, E. Yu. Tarasova*

Kirov State Academy of Medicine, Kirov, Russian Federation

Цель. Изучить влияние озонотерапии на клинические показатели и состояние иммунологической реактивности у больных подростковой формой атопического дерматита.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 62 ребёнка (24 мальчика и 38 девочек) в возрасте 12–15 лет со среднетяжёлым течением распространённого атопического дерматита. Наблюдаемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. Первая группа больных атопическим дерматитом ($n = 31$) получала комплексную общепринятую терапию, вторая ($n = 31$) – комплексное лечение в сочетании с озонотерапией. В обеих группах в периоде обострения заболевания и в периоде клинической ремиссии исследовали содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3-, CD4-, CD8-, HLA-DR⁺-, CD16-, CD20-лимфоциты) в крови, иммуноглобулинов G, A, M, E и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, показатели фагоцитоза и содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Результаты. В группе больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию, при наступлении клинической ремиссии сохранялись выраженные изменения параметров иммунологической реактивности. В группе, получавшей комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, отмечалось более быстрое наступление клинической ремиссии и нормализация большинства показателей иммунитета.

© 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., 2013
e-mail: yanillek@yandex.ru
тел. 8 912 335 93 18

[Иллек Я. Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии; Сулова Е. В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии; Гайнанова А. М. – аспирант кафедры педиатрии; Кузнецова В. В. – аспирант кафедры педиатрии; Галанина А. В. – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Леушина Н. П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Мищенко И. Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Сизова О. Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Тарасова Е. Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии].

Выводы. Высокие клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии, доступность, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать её широкое использование в комплексном лечении больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита.

Ключевые слова. Дети, атопический дерматит, иммунитет, озонотерапия, клиническая ремиссия.

Aim. To study the impact of ozonotherapy on clinical indices and immunological reactivity status in patients with an adolescent form of atopic dermatitis.

Materials and methods. 62 adolescents (24 boys and 38 girls) at the age of 12–15 with moderate course of disseminated atopic dermatitis (AD) were under observation. The observed patients were divided into two groups depending on the conducted treatment. Group 1 of AD patients ($n=31$) received complex generally accepted therapy, group 2 of AD patients ($n=31$) – complex treatment combined with ozonotherapy. In both groups of AD patients, in the periods of disease exacerbation and clinical remission, blood lymphocyte population and subpopulation content (CD3-, CD4-, CD8-, HLA-DR⁺, CD16-, CD20-lymphocytes), blood serum G, A, M, E immunoglobulin and circulating immune complexes content, phagocytosis indices and blood serum proinflammatory cytokine content were investigated.

Results. In the group of patients with atopic dermatitis receiving complex generally accepted therapy marked changes in immunological reactivity parameters preserved during clinical remission. In the group of patients with atopic dermatitis receiving complex treatment combined with ozonotherapy clinical remission occurred faster and most immunity indices normalized.

Conclusion. High clinical, immunomodulating and antirecurrent effects of ozonotherapy, availability, absence of complications and side reactions permit to recommend it for wide use in complex treatment of patients with an adolescent form of moderate atopic dermatitis.

Key words. Children, atopic dermatitis, immunity, ozonotherapy, clinical remission.

ВВЕДЕНИЕ

Современная комплексная терапия детей, страдающих атопическим дерматитом, далеко не всегда приводит к наступлению продолжительной клинической ремиссии, что побуждает искать новые методы лечения больных. В настоящее время в комплексном лечении ряда заболеваний используется озонотерапия, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, активизирует метаболизм [6]. В научной литературе представлены единичные сообщения об успешном применении озонотерапии при атопическом дерматите у взрослых лиц [2, 3], была показана её высокая эффективность при младенческой [4, 7] и детской формах [5, 1] заболевания. Однако в литературе отсутствуют данные о результатах использования

озонотерапии в комплексном лечении атопического дерматита у детей подросткового возраста.

Цель исследования – изучить влияние озонотерапии на клинические показатели и состояние иммунологической реактивности у больных подростковой формой атопического дерматита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 62 ребёнка (24 мальчика и 38 девочек) в возрасте 12–15 лет со среднетяжёлым течением распространённого среднетяжёлого атопического дерматита. Наблюдаемые больные подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. Первая группа больных (31 пациент) получала комплексную общепринятую терапию (индивидуаль-

ная гипоаллергенная диета, тщательный лечебно-косметический уход за кожей, наружные кортикостероидные препараты, антидиаторные средства, коррекция функциональных нарушений пищеварительной системы). Второй группе (31 пациент) назначали в целом такое же комплексное лечение, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Курс озонотерапии состоял в смазывании озонированным оливковым маслом всех поражённых участков кожи (2 раза в день в течение 15 дней) и ректальных инсуффляций озонокислородной смеси, которые проводились через день (всего 8 процедур). Ректальные инсуффляции осуществлялись с помощью шприца Жане и присоединённой к нему полихлорвиниловой трубки с пластмассовым наконечником в положении больного на левом боку с согнутыми коленями. Перед процедурой наконечник смазывали вазелиновым маслом и вводили больному в прямую кишку на 2–3 см, затем при медленном надавливании на поршень шприца Жане вводили определённый объём озонокислородной смеси; вся процедура занимала 1,5–2 мин. Производство озона осуществляли при помощи синтезатора «А-с-ГОКСф-5-05-ОЗОН» (изготовитель ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПСЕ», г. Киров), в котором озон получают действием тихого электрического разряда на кислород. Оливковое масло для наружного применения озонировали при концентрации озона на выходе из синтезатора 20 мг/мл, время барботирования 100 мл масла было равным 15 минутам. При указанной концентрации озона на выходе из синтезатора его лечебная доза составляет 75 мкг на 1 кг массы тела больного. Объём озонокислородной смеси на одну ректальную инсуффляцию рассчитывали по формуле $\frac{\text{масса тела (кг)} \cdot 75}{20}$. Средний объём озонокислородной смеси на одну ректальную ин-

суффляцию составлял 140 мл, средний объём озонокислородной смеси на один курс – 1120 мл. Первый курс озонотерапии у второй группы начинали с 1–2-го дня наблюдения, второй курс – через три месяца от начала наблюдения; при проведении сеансов озонотерапии осложнений и побочных реакций у пациентов не возникало.

Для оценки состояния иммунологической реактивности у больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита в первые 1–2 дня наблюдения (период обострения заболевания) и через 16–20 дней от начала лечения (период клинической ремиссии) определяли содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3-л, CD4-л, CD8-л, HLA-DR⁺-л, CD16-л, CD20-л) в крови с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции, где иммунофенотипирование проводится с помощью моноклональных антител (ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8, МКА HLA-DR, ЛТ16, ЛТ20), содержание иммуноглобулинов (Ig) G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и общего IgE в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа – ИФА), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов, где использовали в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса, содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) в сыворотке крови (метод ИФА). Материал исследований обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней величины (M), среднего квадратического отклонения (δ) и средней квадратической ошибки (m),

коэффициента достоверности различий между сравниваемыми величинами (p) с использованием таблицы Стьюдента–Фишера. Вместе с тем при обработке материала для оценки взаимоотношений между некоторыми показателями применялся метод дисперсионного анализа. Обработку цифрового материала осуществляли в персональном компьютере в программе Microsoft Office Excel Mac 2011. Результаты специальных исследований, проведенных в двух группах больных атопическим дерматитом, сравнивали между собой и с результатами подоб-

ных исследований у 118 практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при исследовании параметров иммунологической реактивности у первой и второй групп больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели иммунитета у первой и второй групп больных атопическим дерматитом ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые дети, $n = 118$	Больные АД, период обострения		Больные АД, период ремиссии	
		1-я группа, $n = 31$	2-я группа, $n = 31$	1-я группа, $n = 31$	2-я группа, $n = 31$
CD3-л, %	65,30±1,03	73,79±0,98*	75,12±0,93*	77,86±0,93*	71,25±0,70*
CD3-л, 10^9 /л	1,12±0,09	2,52±0,11*	2,46±0,11*	1,57±0,10*	1,29±0,11
CD4-л, %	49,40±1,28	43,52±1,11*	43,68±1,15*	43,10±1,07*	47,81±0,84
CD4-л, 10^9 /л	0,58±0,03	0,59±0,04	0,59±0,06	0,73±0,06*	0,65±0,04
CD8-л, %	25,39±1,01	30,59±1,20*	31,06±1,12*	31,65±0,84*	27,45±0,59
CD8-л, 10^9 /л	0,37±0,03	0,46±0,04	0,49±0,06	0,47±0,03*	0,60±0,03*
HLA-DR ⁺ -л, %	19,50±1,06	13,93±0,75*	15,51±1,02*	13,45±0,56*	16,80±0,71*
HLA-DR ⁺ -л, 10^9 /л	0,33±0,02	0,29±0,02	0,32±0,03	0,31±0,02	0,33±0,01
CD16-л, %	18,20±1,95	14,21±1,55	13,64±1,44	14,31±1,77	16,61±1,95
CD16-л, 10^9 /л	0,37±0,05	0,30±0,03	0,27±0,03	0,28±0,04	0,32±0,04
CD20-л, %	10,19±0,54	12,67±0,44*	13,80±0,66*	12,90±0,62*	11,32±0,63
CD20-л, 10^9 /л	0,19±0,04	0,35±0,02*	0,31±0,03*	0,30±0,02*	0,22±0,02
IgG, г/л	9,78±0,15	16,24±0,32*	16,19±0,88*	16,96±0,91*	11,80±0,55*
IgA, г/л	1,24±0,07	1,19±0,08	1,32±0,11	1,34±0,06	1,28±0,09
IgM, г/л	1,22±0,08	1,94±0,13*	2,17±0,09*	1,89±0,12*	1,51±0,08*
IgE, МЕ/мл	151,00±46,20	528,12±48,33*	539,42±44,20*	442,42±50,11*	226,48±31,12
ЦИК, ед.опт.пл.	0,073±0,003	0,097±0,009*	0,098±0,010*	0,104±0,010*	0,068±0,007
ФАН, %	72,90±1,51	68,83±1,75	68,90±1,13	69,51±2,35	78,74±1,19
ФИ	10,50±0,21	9,09±0,37*	9,00±0,32*	9,83±0,39	10,69±0,37
НСТ-тест, %	22,00±0,80	15,72±1,02*	17,38±1,34*	14,44±1,41*	24,51±1,48
ИЛ-8, пкг/мл	8,11±0,30	14,93±0,72*	15,20±0,68*	13,58±0,71*	9,08±0,72
ФНО- α , пкг/мл	1,86±0,09	7,48±0,54*	8,27±0,71*	6,48±0,59*	2,21±0,31

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

Из материала, приведенного в табл. 1, следует, что у первой и второй групп в периоде обострения заболевания отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-л ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$), уменьшение относительного коли-

чества CD4-л ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и увеличение относительного количества CD8-л ($p < 0,001$, $p < 0,001$), уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-л ($p < 0,001$, $p < 0,001$), увеличение относительного и абсолютного количества CD20-л ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$,

$p < 0,02$) в крови. Вместе с тем у первой и второй групп в периоде обострения заболевания (см. табл. 1) констатировалось повышение уровней IgG ($p < 0,001$, $p < 0,001$), IgM ($p < 0,001$, $p < 0,001$), IgE ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и ЦИК ($p < 0,01$, $p < 0,02$) в сыворотке крови, снижение показателя ФИ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и значений НСТ-теста ($p < 0,001$, $p < 0,01$), высокие уровни ИЛ-8 ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в сыворотке крови. Сравнительная оценка результатов исследований показала, что статистически достоверной разницы между сдвигами указанных выше параметров иммунологической реактивности у первой и второй групп больных атопическим дерматитом в периоде обострения заболевания не обнаруживалось.

Таким образом, у больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита в периоде обострения заболевания отмечались выра-

женные изменения параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение неспецифической резистентности и высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Установлено, что на фоне проводимого лечения у наблюдаемых больных отмечалось улучшение самочувствия и аппетита, нормализация сна, уменьшение и исчезновение кожного зуда и воспалительных изменений кожи, уменьшение и нормализация размеров периферических лимфатических узлов. При этом во второй группе, получавшей комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, регистрировалась более быстрая положительная динамика клинических показателей, чем в первой (табл. 2). Наступление полной клинической ремиссии в первой группе констатировалось спустя $18,7 \pm 0,7$ сут., а во второй группе – спустя $14,2 \pm 0,9$ сут., т.е. на 4,5 сут. раньше ($p < 0,001$).

Таблица 2

Срок ликвидации основных клинических проявлений

Основные клинические проявления	Срок ликвидации основных клинических проявлений (сутки от начала лечения), $M \pm m$	
	Первая группа, $n = 31$	Вторая группа, $n = 31$
Нормализация самочувствия и аппетита	$7,4 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,2^*$
Нормализация сна	$5,5 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,1^*$
Исчезновение кожного зуда	$5,6 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,2^*$
Исчезновение гиперемии кожных покровов	$14,3 \pm 0,3$	$11,6 \pm 0,2^*$
Исчезновение отёчности кожи	$7,2 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1^*$
Исчезновение экссудации	$9,8 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2^*$
Исчезновение папулёзной сыпи	$7,3 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,1^*$
Исчезновение лихенификации кожи	$14,2 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,2^*$
Исчезновение сухости кожных покровов	$17,2 \pm 0,4$	$12,1 \pm 0,2^*$
Нормализация размеров периферических лимфоузлов	$17,1 \pm 0,4$	$12,6 \pm 0,3^*$

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с показателями первой группы больных.

В периоде клинической ремиссии в первой и второй группах регистрировались неоднозначные изменения показателей иммунологической реактивности (см. табл. 1).

У первой группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную обще-

принятую терапию, в периоде клинической ремиссии отмечались выраженные сдвиги параметров иммунитета (см. табл. 1): имело место увеличение относительного и абсолютного количества CD3-л ($p < 0,001$, $p < 0,001$), уменьшение относительного коли-

чества CD4-л ($p < 0,001$) при увеличении абсолютного количества этих клеток ($p < 0,05$), увеличение относительного и абсолютного количества CD8-л ($p < 0,001$, $p < 0,02$), уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-л ($p < 0,001$), увеличение относительного и абсолютного количества CD20-л ($p < 0,001$, $p < 0,02$) в крови, повышение уровней IgG ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,001$), IgE ($p < 0,001$) и ЦИК ($p < 0,01$) в сыворотке крови, снижение значений НСТ-теста ($p < 0,001$), повышение уровней ИЛ-8 ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$) в сыворотке крови.

У второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (см. табл. 1), в периоде клинической ремиссии констатировалось увеличение относительного количества CD3-л ($p < 0,001$) и абсолютного количества CD8-л ($p < 0,001$), уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-л ($p < 0,05$) в крови, повышение уровней IgG ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,01$) в сыворотке крови, увеличение показателя ФАН ($p < 0,01$) при отсутствии достоверных изменений других параметров иммунитета. Обработка материала методом дисперсионного анализа позволила установить, что доля влияния фактора озонотерапии на нормализацию абсолютного количества CD3-л в крови, показателя НСТ-теста и уровня ИЛ-8 в сыворотке крови у второй группы больных атопическим дерматитом составляет 68,2% ($p < 0,01$), 65,8% ($p < 0,01$) и 71,7% ($p < 0,01$) соответственно. Кроме того, у второй группы, по сравнению с первой, в периоде клинической ремиссии регистрировалось менее выраженное увеличение относительного количества CD3-л ($p < 0,001$), более выраженное увеличение абсолютного количества CD8-л ($p < 0,001$) и менее выраженное уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-л ($p < 0,05$) в крови, менее выраженное повышение уровней IgG ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,01$) в сыворотке крови.

Катамнестическое наблюдение показало, что в первой группе больных спустя $5,1 \pm 0,3$ месяца от начала клинической ремиссии отмечался рецидив заболевания. Во второй группе, где наряду с комплексным лечением было проведено два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинических признаков обострения заболевания не регистрировалось в течение $12,2 \pm 0,4$ месяца. Таким образом, продолжительность полной клинической ремиссии у пациентов второй группы превышала более чем в два раза таковую в первой группе ($p < 0,001$). Доля влияния фактора озонотерапии на увеличение продолжительности клинической ремиссии составляла во второй группе 68,5% ($p < 0,01$).

Результаты, полученные в ходе клинических наблюдений и специальных исследований, указывают на высокую клиническую, иммуномодулирующую и противорецидивную эффективность комплексного лечения в сочетании с озонотерапией распространённого среднетяжёлого атопического дерматита у детей подросткового возраста.

Выводы

1. Сохранение выраженных изменений параметров иммунитета у больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита, получавших комплексную общепринятую терапию, свидетельствует о недостаточной эффективности лечения и готовности организма к рецидиву заболевания.

2. Включение озонотерапии в комплексное лечение подростков с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом приводит к более быстрому исчезновению основных клинических признаков и наступлению полной клинической ремиссии, нормализации большинства показателей иммунологической реактивности.

3. Полная клиническая ремиссия у больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита, получавших комплексное лечение в сочетании с двумя курсами озонотерапии, длится в 2 раза дольше, чем у пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию.

4. Высокие клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии, доступность, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать её широкое использование в комплексном лечении больных подростковой формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бебякина Н.С.* Клинико-иммунологические особенности и совершенствование терапии атопического дерматита у детей: дис. ... канд. мед. наук. Киров 2013; 104.
2. *Ведерникова С.В., Кохан М.М.* Клиническая эффективность озонотерапии у пациентов с различными вариантами течения атопического дерматита. Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии 2009; 3: 52–58.
3. *Григорян Н.С., Кочергин Н.С., Кошелева И.В.* Современные патогенетические подходы к терапии атопического дерматита. Практическая медицина 2011; 2 (49): 52–58.
4. *Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Рыбакова Т.Н., Зайцева Г.А., Сулова Е.В.* Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при младенческой форме тяжёлого атопического дерматита. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2012; 14 (5): 344–347.
5. *Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Сулова Е.В., Бебякина Н.С., Васильева Ю.А., Галанина А.В., Воронин М.В., Тарбеева О.Н.* Иммунокоррекция озоном при детской форме атопического дерматита. Пермский медицинский журнал 2012; 29 (3): 46–52.
6. *Маслеников О.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е.* Руководство по озонотерапии. 3-е изд., перераб. и доп. Нижний Новгород 2012; 332.
7. *Тарбеева О.Н.* Иммунные нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита: дис. ... канд. мед. наук. Киров 2013; 100.

Материал поступил в редакцию 29.12.2012