

УДК 616-056.4-053.4/5-078-085:615.8:546.214

## ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДЕТСКОЙ ФОРМЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

© 2013 Я.Ю. Иллек<sup>1</sup>, Г.А. Зайцева<sup>2</sup>, А.В. Галанина<sup>1</sup>, Е.В. Суслова<sup>1</sup>, Т.Н. Рыбакова<sup>1</sup>, В.В. Кузнецова<sup>1</sup>, Е.А. Федяева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кировская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Кировской НИИ гематологии и переливания крови

Поступила в редакцию 18.09.2013

У пациентов с детской формой распространённого среднетяжёлого атопического дерматита, получавших комплексную общепринятую терапию, отмечается непродолжительная клиническая ремиссия, при наступлении которой сохраняются изменения неспецифической противомикробной резистентности. Включение озонотерапии в комплексное лечение детей с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом обеспечивает нормализацию показателей неспецифической противомикробной резистентности и более быстрое наступление продолжительной клинической ремиссии.

Ключевые слова: *дети, атопический дерматит, противомикробная резистентность, озонотерапия, клиническая ремиссия*

У большинства детей с атопическим дерматитом (АД) обнаруживается 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 цитокинов [2, 4, 6, 7]. В этой связи представляют интерес данные, полученные нами, при исследовании показателей неспецифической противомикробной резистентности у детей с АД, в комплексное лечение которых была включена озонотерапия, обладающая обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями [3].

**Цель работы:** изучить влияние озонотерапии на клинические показатели и состояние неспецифической противомикробной резистентности при детской форме распространённого среднетяжёлого АД.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находилось 67 детей (40 мальчиков и 27 девочек) в возрасте 5-10 лет, страдающих АД («детская форма» заболевания в соответствии с

рабочей классификацией, представленной в Научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2000). У всех больных отмечался распространённый среднетяжёлый АД. Наблюдаемые больные были подразделены на две группы в зависимости от характера проводимой терапии. Первой группе больных АД (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 П, а после купания – увлажняющего триактивного крема Эмолиум П, смазывание поражённых участков кожи кремом Элоком (один раз в день в течение 7-10 дней), пероральный приём Кларитина или Зиртека (в течение 2 недель), курсы лечения Хилак-форте, Линексом и Креоном, витаминами А, Е, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>15</sub>. Второй группе больных АД (32 пациента) в целом назначали такое же комплексное лечение, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Обоснованием для включения озонотерапии в комплексное лечение детей с АД послужили данные литературы [3] о высокой терапевтической эффективности её при многих острых и хронических заболеваниях, в том числе при младенческой и детской формах АД [1, 5], отсутствии противопоказаний к применению, отсутствии побочных реакций и осложнений при правильной дозировке озона. Курс озонотерапии состоял в смазывании всех поражённых участков кожи (два раза в день в течение 15 дней) и ректальных инфузий озонокислородной смеси (через день, всего 8 процедур). Ректальные инфузии озонокислородной смеси осуществлялись с помощью шприца Жане и присоединённой к нему полихлорвиниловой

Иллек Ян Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии. E-mail: yanillek@gmail.com

Зайцева Галина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии. E-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru

Галанина Алёна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии. E-mail: alenagalanina@narod.ru

Суслова Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии. E-mail: ozon43@mail.ru

Рыбакова Татьяна Николаевна, аспирантка

Кузнецова Валентина Владимировна, аспирантка

Федяева Екатерина Андреевна, аспирантка

трубки с пластмассовым наконечником в положении больного лёжа на левом боку с согнутыми ногами. Наконечник обрабатывался вазелином и помещался в прямую кишку на 2 см, затем при медленном надавливании на поршень шприца Жане вводился необходимый объём озонокислородной смеси. Вся процедура занимала 1,5-2 мин.

Производство озона осуществлялось 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 составляло 15 мин. Лечебная доза озона составляет 75 мкг на 1 кг массы тела больного при указанной выше концентрации озона на выходе из синтезатора. Объём озонокислородной смеси на одну ректальную инсuffляцию рассчитывали по формуле:  $\frac{\text{масса тела (кг)} \times 75}{20}$ ; средний объём озонокислородной смеси на одну ректальную инсuffляцию составлял 70 мл, средний объём озонокислородной смеси на один курс – 560 мл. Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у больных АД начинали с 1-2 дня наблюдения, второй курс озонотерапии проводили через три месяца от начала наблюдения. Побочных реакций и осложнений у второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, не возникало.

У больных АД изучали клинические показатели, определяли сроки наступления клинической ремиссии и её продолжительность, в периоде обострения заболевания у них проводили посев соскоба поражённой кожи на желточно-солевой агар (ЖЕЛ). Для оценки состояния неспецифической противомикробной резистентности у больных АД в первые 1-2 дня наблюдения (период обострения заболевания) и через 18-22 дня от начала лечения (период клинической ремиссии) определяли содержание анти- $\alpha$ -стафило-лизина в сыворотке крови в реакции нейтрализации с использованием стафилококкового  $\alpha$ -токсина, образца стандартного анти- $\alpha$ -стафилолизина и эритроцитов кролика, исследовали показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов с использованием в качестве фагоцитируемого объекта частиц латекса. Вместе с тем, у больных АД в периодах обострения заболевания и клинической ремиссии исследовали паттерн-распознающие рецепторы – толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor) TLR2 и TLR6, оценивая показатели экспрессии маркеров CD282 и CD286 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Результаты исследования показателей неспецифической противомикробной резистентности у больных АД 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.** Наблюдение показало (табл. 1), что комплексная общепринятая терапия и комплексное лечение в сочетании с озонотерапией у соответствующих групп больных распространённым среднетяжёлым АД приводили к улучшению самочувствия и аппетита, нормализации сна, уменьшению и исчезновению кожного зуда и воспалительных изменений кожи, уменьшению и нормализации размеров периферических лимфатических узлов. Наступление полной клинической ремиссии у первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию, констатировалось спустя  $20,5 \pm 0,8$  суток, а у второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, спустя  $16,0 \pm 1,0$  суток на начала лечения. Следовательно, у группы пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, наступление клинической ремиссии регистрировалось в среднем на 4,5 суток раньше ( $p < 0,001$ ), нежели у группы пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию.

Исследования показали, что у большинства наблюдаемых детей с распространённым среднетяжёлым АД (94,4%) обнаруживалась колонизация кожных покровов стафилококком. При посевах соскобов кожи в периоде обострения заболевания у 71,8% больных АД высевался *Staphylococcus aureus*, у остальных пациентов – ассоциации *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus epidermidis* или *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus saprofitis*.

Данные, полученные при исследовании параметров неспецифической противомикробной резистентности у больных с распространённым среднетяжёлым АД, представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, у больных АД в периоде обострения заболевания отмечалось повышение содержания антител к анти- $\alpha$ -стафилолизину в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ), повышение показателя ФАН ( $p < 0,02$ ) при снижении значений ФИ ( $p < 0,001$ ) и НСТ-теста ( $p < 0,001$ ). Существенных изменений показателей экспрессии TLR2 и TLR6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах у больных атопическим дерматитом в периоде обострения заболевания не обнаруживалось. В периоде клинической ремиссии у первой группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию (табл. 2), сохранялось повышение содержания антител к анти- $\alpha$ -стафилолизину в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ), повышение показателя ФАН ( $p < 0,01$ ) при снижении значений ФИ ( $p < 0,001$ ) и НСТ-теста ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, у первой группы больных АД в периоде клинической ремиссии выявлялось увеличение относительного количества нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), экспрессирующих TLR6.

**Таблица 1.** Сроки ликвидации основных клинических проявлений у больных АД

| Клинические признаки                            | Сроки ликвидации клинических проявлений<br>(сутки от начала лечения, $M \pm m$ )    |                                                                                                      |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | у группы больных АД,<br>получавших комплексную<br>общепринятую терапию,<br>$n = 35$ | у группы больных АД, полу-<br>чавших комплексное лечение<br>в сочетании с озонотерапией,<br>$n = 32$ |
| нормализация самочувствия и аппетита            | $9,5 \pm 0,05$                                                                      | $6,0 \pm 0,09^*$                                                                                     |
| нормализация сна                                | $7,4 \pm 0,04$                                                                      | $6,0 \pm 0,10^*$                                                                                     |
| исчезновение кожного зуда                       | $7,6 \pm 0,04$                                                                      | $6,2 \pm 0,08^*$                                                                                     |
| исчезновение гиперемии кожных покровов          | $17,5 \pm 0,08$                                                                     | $13,5 \pm 0,13^*$                                                                                    |
| исчезновение отёчности кожи                     | $9,6 \pm 0,04$                                                                      | $6,5 \pm 0,08^*$                                                                                     |
| исчезновение экссудации                         | $11,5 \pm 0,04$                                                                     | $8,0 \pm 0,09^*$                                                                                     |
| исчезновение папулёзной сыпи                    | $9,5 \pm 0,05$                                                                      | $6,0 \pm 0,08^*$                                                                                     |
| исчезновение лихенификации кожи                 | $16,6 \pm 0,12$                                                                     | $10,5 \pm 0,04^*$                                                                                    |
| исчезновение сухости кожных покровов            | $19,4 \pm 0,05$                                                                     | $14,0 \pm 0,17^*$                                                                                    |
| нормализация размеров периферических лимфоузлов | $19,3 \pm 0,06$                                                                     | $15,0 \pm 0,10^*$                                                                                    |

Примечание: «\*» -  $p < 0,001$  по сравнению с показателями у группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию

У второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (табл. 2), в периоде клинической ремиссии титр антител к анти- $\alpha$ -стафилолизину в сыворотке крови, показатели ФАН, ФИ и НСТ-теста существенно не отличались от этих параметров у практически здоровых детей. В тоже время у второй группы больных АД в периоде клинической ремиссии (табл. 2) имело место увеличение относительного количества моноцитов ( $p < 0,02$ ) и относительного количества нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), экспрессирующих TLR2, снижение плотности экспрессии TLR6 на лимфоцитах ( $p < 0,001$ ) при повышении плотности экспрессии TLR6 на моноцитах ( $p < 0,02$ ), увеличение относительного количества нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), экспрессирующих TLR6.

Катамнестическое наблюдение показало, что у первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя  $4,3 \pm 0,2$  месяца от начала клинической ремиссии вновь появлялись признаки обострения заболевания. У второй группы больных АД, 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  $12,6 \pm 0,3$  месяцев. Таким образом, продолжительность клинической ремиссии у пациентов второй группы превышала три раза ( $p < 0,001$ ) продолжительность клинической ремиссии у пациентов первой группы.

**Таблица 2.** Показатели неспецифической противомикробной резистентности у больных АД ( $M \pm m$ )

| Показатели                                          | Здоровые дети,<br>$n = 80$ | Больные АД, период обострения,<br>$n = 67$ | Больные АД, период клинической ремиссии |                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
|                                                     |                            |                                            | 1-я группа больных АД,<br>$n = 35$      | 2-я группа больных АД,<br>$n = 32$ |
| Титр антител к анти- $\alpha$ -стафилолизину, МЕ/мл | $1,20 \pm 0,17$            | $2,48 \pm 0,30^*$                          | $2,41 \pm 0,30^*$                       | $1,69 \pm 0,25$                    |
| ФАН, %                                              | $66,70 \pm 1,11$           | $75,95 \pm 3,50^*$                         | $76,57 \pm 2,35^*$                      | $69,23 \pm 0,39$                   |
| ФИ                                                  | $10,80 \pm 0,17$           | $8,69 \pm 0,33^*$                          | $9,28 \pm 0,30^*$                       | $10,01 \pm 0,39$                   |
| НСТ-тест, %                                         | $17,70 \pm 0,69$           | $10,05 \pm 0,69^*$                         | $14,14 \pm 1,06^*$                      | $16,39 \pm 0,82$                   |
| TLR2:                                               |                            |                                            |                                         |                                    |
| экспрессия на лимф., %                              | $0,24 \pm 0,09$            | $0,10 \pm 0,04$                            | $0,08 \pm 0,04$                         | $0,15 \pm 0,02$                    |
| экспрессия на лимф., пл. усл. ед.                   | $1,36 \pm 0,03$            | $2,54 \pm 0,57$                            | $2,34 \pm 0,74$                         | $1,68 \pm 0,27$                    |
| экспрессия на мон., %                               | $28,65 \pm 3,15$           | $36,62 \pm 4,47$                           | $37,38 \pm 6,03$                        | $42,40 \pm 4,34^*$                 |
| экспрессия на мон., пл. усл. ед.                    | $1,24 \pm 0,05$            | $1,37 \pm 0,08$                            | $1,88 \pm 0,13$                         | $1,27 \pm 0,05$                    |
| экспрессия на нейтр., %                             | $0,07 \pm 0,01$            | $0,32 \pm 0,12$                            | $0,23 \pm 0,09$                         | $0,75 \pm 0,15^*$                  |
| экспрессия на нейтр., пл. усл. ед.                  | $2,02 \pm 0,18$            | $1,93 \pm 0,20$                            | $3,01 \pm 0,64$                         | $2,04 \pm 0,19$                    |
| TLR6:                                               |                            |                                            |                                         |                                    |
| экспрессия на лимф., %                              | $0,03 \pm 0,01$            | $0,07 \pm 0,02$                            | $0,07 \pm 0,03$                         | $0,05 \pm 0,01$                    |
| экспрессия на лимф., пл. усл. ед.                   | $3,42 \pm 0,40$            | $2,46 \pm 0,24$                            | $2,69 \pm 0,69$                         | $1,89 \pm 0,24^*$                  |
| экспрессия на мон., %                               | $0,18 \pm 0,02$            | $0,12 \pm 0,04$                            | $0,10 \pm 0,05$                         | $0,20 \pm 0,03$                    |
| экспрессия на мон., пл. усл. ед.                    | $1,51 \pm 0,17$            | $2,78 \pm 0,67$                            | $2,44 \pm 0,74$                         | $2,55 \pm 0,39^*$                  |
| экспрессия на нейтр., %                             | $0,05 \pm 0,01$            | $0,12 \pm 0,03$                            | $0,29 \pm 0,03^*$                       | $0,16 \pm 0,05^*$                  |
| экспрессия на нейтр., пл. усл. ед.                  | $1,73 \pm 0,13$            | $2,12 \pm 0,21$                            | $2,90 \pm 0,62$                         | $2,21 \pm 0,24$                    |

Примечание: “\*” –  $p < 0,02-0,001$  по сравнению с показателями у практически здоровых детей

## Выводы:

1. У детей дошкольного и младшего школьного возраста с распространённым среднетяжёлым АД, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, констатируется более быстрое наступление полной клинической ремиссии, чем у детей дошкольного и младшего школьного возраста с распространённым среднетяжёлым АД, получавших комплексную общепринятую терапию.

2. У больных детской формой распространённого среднетяжёлого АД, получавших комплексную общепринятую терапию, при наступлении клинической ремиссии сохраняются изменения показателей неспецифической противомикробной резистентности.

3. Включение озонотерапии в комплексное лечение больных детской формой распространённого среднетяжёлого АД улучшает состояние неспецифической противомикробной резистентности, что является одним из факторов, способствующих значительному увеличению продолжительности клинической ремиссии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бебякина, Н.С. Клинико-иммунологические особенности и совершенствование терапии атопического дерматита у детей: Дисс. канд. мед. наук. – Киров, 2013. 104 с.
2. Иллек, Я.Ю. Атопический дерматит у детей раннего возраста / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина. – Киров, 2007. 124 с.
3. Масленников, О.В. Руководство по озонотерапии. Издание третье, переработанное и дополненное / О.В. Масленников, К.Н. Конторицкова, Б.Е. Шахов. – Нижний Новгород, 2012. 332 с.
4. Снарская, Е.С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов // Лечащий врач. 2012. №4. С. 29-33.
5. Тарбеева, О.Н. Иммунные нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита: Дисс. канд. мед. наук. – Киров, 2013. 100 с.
6. Lin, Y.T. Comparizon of serum IgE to staphylococcal enterotoxins between atopic children with and without atopic dermatitis / Y.T. Lin, Y.W. Hwang, M.J. Tsay // Allergy. 2000. V. 55. №7. P. 641-646.
7. Matsui, K. Comparative study of Staphylococcus aureus from lesional and nonlesional skin of without atopic dermatitis patients / K. Matsui, A. Nisnikava, H. Suto // Microbiol. Immunol. 2000. V. 44 (11). P. 945-947.

## INFLUENCE OF OZONOTHERAPY ON THE STATE OF NON-SPECIFIC ANTIMICROBIC RESISTANCE AT CHILD FORMS OF ATOPIC DERMATITIS

© 2013 Ya.Yu. Illek<sup>1</sup>, G.A. Zaytseva<sup>2</sup>, A.V. Galanina<sup>1</sup>, E.V. Suslova<sup>1</sup>, T.N. Rybakova<sup>1</sup>,  
V.V. Kuznetsova<sup>1</sup>, E.A. Fedyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov State Medical Academy

<sup>2</sup> Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Hemotransfusion

At patients with a child form of widespread moderately severe atopic dermatitis, receiving the complex standard therapy, short clinical remission at which approach changes of nonspecific antimicrobial resistance remain is noted. Ozonotherapy inclusion in complex treatment of children with a widespread moderately severe atopic dermatitis provides normalization of indexes of nonspecific antimicrobial resistance and faster approach of long clinical remission.

Key words: children, atopic dermatitis, antimicrobial resistance, ozonotherapy, clinical remission

---

Yan Illek, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pediatrics Department. E-mail: yanillek@gmail.com  
Galina Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Chief of the Immunohematology Laboratory. E-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru  
Alyona Galanina, Doctor of Medicine, Professor at the Pediatrics Department. E-mail: alenagalanina@narod.ru  
Elena Suslova, Candidate of Medicine, Assistant at the Pediatrics Department. E-mail: ozon43@mail.ru  
Tatiana Rybakova, Post-graduate Student  
Valentina Kuznetsova, Post-graduate Student  
Ekaterina Fedyaeva, Post-graduate Student