

# ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ОЗОНОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

УДК 616.5–002–053.4/.5:612.014.464

Поступила 11.09.12 г.



**Я.Ю. Иллек**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии<sup>1</sup>;

**Г.А. Зайцева**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии<sup>2</sup>;

**А.В. Галанина**, д.м.н., доцент кафедры педиатрии<sup>1</sup>;

**Ю.А. Васильева**, педиатр<sup>3</sup>;

**Т.Н. Рыбакова**, аспирант кафедры педиатрии<sup>1</sup>;

**Е.В. Сулова**, к.м.н., педиатр<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кировская государственная медицинская академия, Киров, 610000, ул. Карла Маркса, 88;

<sup>2</sup>Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров, 610027, ул. Красноармейская, 72;

<sup>3</sup>Кировская детская городская клиническая больница, Киров, 610027, ул. Красноармейская, 43

**Цель исследования** — изучить состояние иммунологической реактивности, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при детской форме распространенного тяжелого атопического дерматита.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 64 ребенка (38 мальчиков и 26 девочек) в возрасте 5–10 лет с тяжелым течением распространенного атопического дерматита. 1-я группа больных (n=33) получала комплексную общепринятую терапию, 2-я (n=31) — комплексное лечение в сочетании с озонотерапией.

**Результаты.** Комплексная общепринятая терапия приводила к полной, но непродолжительной клинической ремиссии, при наступлении которой у пациентов сохранялись изменения параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности и уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В то же время у пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, отмечались более быстрая положительная динамика клинических показателей, нормализация большинства параметров иммунологической реактивности и наступление продолжительной клинической ремиссии.

**Ключевые слова:** атопический дерматит у детей; озонотерапия; иммунитет; ремиссия дерматита.

## English

## Immunomodulating and Anti-Relapse Effects of Ozone Therapy in Atopic Dermatitis in Preschool and Primary School Children

**Y.Y. Illek**, D.Med.Sc., Professor, Head of The Department of Pediatrics<sup>1</sup>;

**G.A. Zaytseva**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Immunohematology Laboratory<sup>2</sup>;

**A.V. Galanina**, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Pediatrics<sup>1</sup>;

**Y.A. Vasilieva**, Pediatrician<sup>3</sup>;

**T.N. Rybakova**, Postgraduate, the Department of Pediatrics<sup>1</sup>;

**E.V. Suslova**, PhD, Pediatrician<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kirov State Medical Academy, Karl Marx St., 88, Kirov, Russian Federation, 610000;

<sup>2</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Krasnoarmeyskaya St., 72, Kirov, Russian Federation, 610027;

<sup>3</sup>Kirov Children Clinical Hospital, Krasnoarmeyskaya St., 43, Kirov, Russian Federation, 610027

**The aim of the investigation** was to study the state of immunologic responsiveness, immunomodulating and anti-relapse effects of ozone therapy in children severe extended atopic dermatitis.

**Materials and Methods.** We examined 64 children (38 boys and 26 girls) aged 5–10 years with severe extended atopic dermatitis. Group 1 patients (n=33) received complex standard treatment, group 2 (n=31) — complex therapy in combination with ozone therapy.

**Results.** Complex standard therapy resulted in complete, though short, clinical remission; and in remission the patients preserved the

Для контактов: Иллек Ян Юрьевич, тел. моб. +7 912-335-93-18; e-mail: yanillek@yandex.ru

changed parameters of cellular and humoral components of immune system, nonspecific resistance and the levels of pro-inflammatory cytokines in blood serum; while the patients receiving complex therapy combined with ozone therapy were found to have more rapid improvement of clinical indices, normalization of the most parameters of immunologic responsiveness and a long clinical remission starting.

**Key words:** atopic dermatitis in children; ozone therapy; immunity; dermatitis remission.

Современная комплексная общепринятая терапия у детей дошкольного и младшего школьного возраста с распространенным тяжелым атопическим дерматитом далеко не всегда обеспечивает наступление продолжительной клинической ремиссии. Это обстоятельство побуждает искать новые методы лечения больных.

В последние годы в комплексной терапии целого ряда заболеваний успешно используется озонотерапия, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями [1]. В литературе имеются единичные сообщения об эффективности озонотерапии при атопическом дерматите у взрослых лиц [2–4], но отсутствуют данные о результатах ее применения при указанном заболевании у детей.

**Цель исследования** — изучить состояние иммунологической реактивности, иммуномодулирующей и противорецидивный эффекты озонотерапии при детской форме распространенного тяжелого атопического дерматита.

**Материалы и методы.** Обследовано 64 пациента (38 мальчиков и 26 девочек) с распространенным тяжелым атопическим дерматитом в возрасте 5–10 лет («детская форма» атопического дерматита в соответствии с рабочей классификацией, представленной в Научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2000). В зависимости от проводимой терапии пациенты были подразделены на две группы. В 1-й группе (n=33) проводили комплексное общепринятое лечение. Родителям больных давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, применяли лечебно-косметический уход за кожей с использованием во время ежедневных купаний триактивной эмульсии «Эмолиум II», а после купания — увлажняющего триактивного крема «Эмолиум II», смазывание пораженных участков кожи кремом «Элоком» (1 раз в день в течение 7–10 дней), назначали индивидуальную гипоаллергенную диету с исключением из рациона причинно-значимых и облигатных аллергенов, прием Кларитина или Зиртека (в течение 2 нед), витамины А, Е, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>15</sub>, курсы лечения Хилакфорте, Линексом и Креоном. Больным 2-й группы (n=31) в целом назначали такое же лечение, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Курс озонотерапии состоял в смазывании озонированным оливковым маслом пораженных участков кожи (2 раза в день в течение 15 дней) и проведении ректальных инсуффляций озонокислородной смеси (через день, всего 8 сеансов). Производство озона осуществляли при помощи синтезатора «А-с-ГОКСф-5-05-ОЗОН» (ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПЕС», Киров). Озонирование оливкового масла вы-

полняли при концентрации озона в озон-кислородной смеси 20 мг/л. При ректальной инсуффляции лечебная доза составляла 75 мкг на 1 кг массы тела больного. Объем озонокислородной смеси на одну ректальную инсуффляцию рассчитывали по формуле:  $\text{масса тела (кг)} \cdot 75/20$ ; средний объем озонокислородной смеси на одну ректальную инсуффляцию составлял 70 мл, на один курс — 560 мл. Первый курс озонотерапии у больных детей начинали с 1-го дня наблюдения, второй курс проводили через 3 мес. Никаких осложнений и побочных реакций у пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, не возникало.

Для оценки состояния иммунитета у больных атопическим дерматитом в первые 1–2 дня наблюдения (период обострения заболевания) и через 18–24 дня от начала наблюдения (период клинической ремиссии) определяли содержание CD3, CD4, CD8, HLA-DR<sup>+</sup>, CD16 и CD20 лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8, МКА HLA-DR, ЛТ16, ЛТ20), содержание иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови (метод радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток), содержание общего IgE (метод иммуноферментного анализа) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля). Вместе с тем исследовали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов (с использованием в качестве фагоцитируемого объекта частиц латекса), определяли содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа).

Результаты исследований в группах больных атопическим дерматитом сравнивали с результатами этих исследований у 83 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области. Обработку полученных данных осуществляли с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel Mac 2011, результаты представляли в виде  $M \pm m$ , где M — средняя арифметическая величина, m — средняя квадратическая ошибка.

**Результаты и обсуждение.** Среди наблюдаемых больных детской формой распространенного атопического дерматита преобладали мальчики (60%), при этом у всех детей отмечали наследственную отягощенность в отношении аллергических заболеваний. В анамнезе у пациентов регистрировали признаки экссудативно-катаральной аномалии конституции, пиодермию, перенесенные инфекционные заболевания (ОРВИ, бронхит, пневмония и др.) и диспептические явления, не свя-

занные с инфекцией. У всех больных отмечены проявления пищевой и лекарственной аллергии, выявлены признаки поливалентной сенсибилизации организма к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам. Аллергическое воспаление кожи у большинства наблюдаемых детей (91%) появилось уже в первом полугодии, у остальных детей — во втором полугодии жизни. Обострения атопического дерматита возникали у пациентов каждые 1,5–2 мес и чаще и были связаны с нарушением диеты, контактом с причинно-значимыми аллергенами или острыми инфекционными заболеваниями.

В периоде обострения заболевания у обеих групп больных детской формой распространенного тяжелого атопического дерматита отмечены выраженные изменения параметров иммунологической реактивности (табл. 1, 2). Так, у 1-й и 2-й групп больных в периоде обострения заболевания отмечали увеличение относительного и абсолютного количества CD3 лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), абсолютного количества CD4 лимфо-

цитов ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), относительного и абсолютного количества CD8 лимфоцитов ( $p < 0,001$ ); уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ), относительного количества HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и CD16 лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), увеличение относительного и абсолютного количества CD20 лимфоцитов ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,02$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) в крови.

Вместе с тем у 1-й и 2-й групп больных в периоде обострения заболевания установлено повышение уровня IgG ( $p < 0,001$ ) и IgM ( $p < 0,001$ ), резко выраженное повышение уровня общего IgE ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, повышение показателя ФАН ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,02$ ) при снижении значений ФИ ( $p < 0,02$ ) и НСТ-теста ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,001$ ), резко выраженное повышение уровней ИЛ-8 ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови. При этом существенной разницы между значениями отдельных показателей иммунитета у 1-й и 2-й групп больных детей в периоде обострения заболевания не обнаружилось.

На фоне проводимого лечения у обеих групп больных

Таблица 1

Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови у больных атопическим дерматитом (M $\pm$ m)

Показатели	Здоровые дети (n=83)	Больные дети, период обострения		Больные дети, период ремиссии	
		1-я группа (n=33)	2-я группа (n=31)	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=31)
CD3, %	64,10 $\pm$ 1,25	75,52 $\pm$ 2,48*	76,03 $\pm$ 2,55*	73,45 $\pm$ 2,48*	69,11 $\pm$ 0,92
CD3, 10 <sup>9</sup> /л	1,04 $\pm$ 0,07	2,48 $\pm$ 0,33*	2,39 $\pm$ 0,42*	2,21 $\pm$ 0,32*	1,63 $\pm$ 0,18*
CD4, %	49,30 $\pm$ 0,80	46,02 $\pm$ 2,72	47,11 $\pm$ 2,34	43,92 $\pm$ 3,02	48,11 $\pm$ 2,11
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	0,73 $\pm$ 0,03	0,98 $\pm$ 0,11*	1,02 $\pm$ 0,10*	0,96 $\pm$ 0,05*	0,76 $\pm$ 0,09
CD8, %	25,50 $\pm$ 0,50	36,11 $\pm$ 1,72*	34,55 $\pm$ 1,61*	30,23 $\pm$ 1,22*	27,31 $\pm$ 0,92
CD8, 10 <sup>9</sup> /л	0,36 $\pm$ 0,01	0,73 $\pm$ 0,09*	0,82 $\pm$ 0,11*	0,62 $\pm$ 0,09*	0,41 $\pm$ 0,08
Индекс CD4/CD8	2,10 $\pm$ 0,06	1,27 $\pm$ 0,17*	1,36 $\pm$ 0,19*	1,45 $\pm$ 0,23*	1,76 $\pm$ 0,27
HLA-DR <sup>+</sup> , %	19,50 $\pm$ 1,06	12,55 $\pm$ 1,37*	11,69 $\pm$ 1,28*	13,26 $\pm$ 1,48*	18,28 $\pm$ 1,21
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,33 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,07	0,37 $\pm$ 0,08	0,41 $\pm$ 0,09	0,34 $\pm$ 0,05
CD16, %	18,20 $\pm$ 1,95	10,92 $\pm$ 2,00*	10,48 $\pm$ 1,93*	16,92 $\pm$ 1,78	15,82 $\pm$ 1,48
CD16, 10 <sup>9</sup> /л	0,37 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,05	0,43 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,08
CD20, %	9,30 $\pm$ 0,77	14,11 $\pm$ 0,65*	14,24 $\pm$ 0,92*	13,64 $\pm$ 1,03*	9,78 $\pm$ 0,56
CD20, 10 <sup>9</sup> /л	0,17 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,07*	0,37 $\pm$ 0,08*	0,36 $\pm$ 0,05*	0,24 $\pm$ 0,07

\* — статистически значимое различие значений с показателями у практически здоровых детей;  $p < 0,05$ – $0,001$ .

Таблица 2

Уровни иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, показатели фагоцитоза и уровни цитокинов в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом (M $\pm$ m)

Показатели	Здоровые дети (n=83)	Больные дети, период обострения		Больные дети, период ремиссии	
		1-я группа (n=33)	2-я группа (n=31)	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=31)
IgG, г/л	8,90 $\pm$ 0,14	16,11 $\pm$ 0,83*	15,24 $\pm$ 0,96*	12,44 $\pm$ 0,38*	10,03 $\pm$ 0,55
IgA, г/л	0,86 $\pm$ 0,03	1,02 $\pm$ 0,21	1,15 $\pm$ 0,22	1,11 $\pm$ 0,26	0,98 $\pm$ 0,07
IgM, г/л	1,10 $\pm$ 0,04	1,92 $\pm$ 0,22*	1,79 $\pm$ 0,18*	1,62 $\pm$ 0,09*	1,22 $\pm$ 0,13
IgE, МЕ/мл	151,00 $\pm$ 46,20	545,17 $\pm$ 61,22*	578,92 $\pm$ 60,32*	524,17 $\pm$ 40,82*	290,11 $\pm$ 37,82*
ЦИК, ед.опт.пл.	0,070 $\pm$ 0,004	0,074 $\pm$ 0,011	0,072 $\pm$ 0,009	0,068 $\pm$ 0,012	0,072 $\pm$ 0,011
ФАН, %	66,70 $\pm$ 1,11	78,62 $\pm$ 4,21*	79,23 $\pm$ 3,92*	77,24 $\pm$ 3,02*	65,24 $\pm$ 1,37
ФИ	10,80 $\pm$ 0,17	7,92 $\pm$ 0,41*	8,03 $\pm$ 0,32*	9,52 $\pm$ 0,28*	9,92 $\pm$ 0,45
НСТ-тест, %	17,70 $\pm$ 0,69	10,03 $\pm$ 0,64*	9,85 $\pm$ 0,73*	15,62 $\pm$ 1,02*	18,11 $\pm$ 0,56
ИЛ-8, пкг/мл	8,11 $\pm$ 0,30	17,36 $\pm$ 0,58*	16,21 $\pm$ 0,72*	16,98 $\pm$ 0,71*	6,28 $\pm$ 0,71
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	1,86 $\pm$ 0,09	9,27 $\pm$ 0,72*	8,86 $\pm$ 0,73*	8,42 $\pm$ 0,68*	3,64 $\pm$ 0,52*

\* — статистически значимое различие значений с показателями у практически здоровых детей;  $p < 0,05$ – $0,001$ .

отмечалось улучшение самочувствия, нормализация аппетита и сна, уменьшение и исчезновение кожного зуда, воспалительных изменений кожи и других клинических проявлений заболевания. При этом у детей 2-й группы, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, наступление полной клинической ремиссии регистрировали через  $18,4 \pm 1,2$  сут от начала лечения, т.е. на 3,7 сут раньше, чем у 1-й группы, получавшей комплексную общепринятую терапию, — через  $22,1 \pm 0,9$  сут от начала лечения.

Исследования, проведенные после наступления полной клинической ремиссии, позволили выявить неоднозначные изменения показателей иммунологической реактивности у больных атопическим дерматитом, получавших разные виды терапии. Так, у 1-й группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию, в периоде клинической ремиссии отмечали сдвиги параметров иммунитета, хотя и менее выраженные, но близкие по своему характеру тем, которые выявлялись в периоде обострения заболевания. Иной характер изменений показателей иммунитета был у 2-й группы больных, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (см. табл. 1 и 2). У этих пациентов регистрировали изменение лишь трех показателей: увеличение абсолютного количества CD3 лимфоцитов в крови ( $p < 0,001$ ), повышение уровня общего IgE ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, тогда как другие параметры иммунитета у них существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей.

При катамнестическом наблюдении установлено, что у детей 1-й группы, получавших комплексную общепринятую терапию, через  $3,1 \pm 0,3$  мес от начала клинической ремиссии вновь появлялись признаки аллергического воспаления кожи в виде экземы и папулезной сыпи, кожного зуда. У детей, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса озонотерапии, клинические признаки обострения заболевания не регистрировали в течение  $10,4 \pm 0,4$  мес.

**Заключение.** У больных детской формой распространенного тяжелого атопического дерматита в периоде обострения заболевания обнаруживаются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение неспецифической резистентности и высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. У детей, получавших комплексную общепринятую терапию, при наступлении клинической ремиссии сохраняются изменения иммунологической реактивности, что указывает на недостаточную эффективность проводимого лечения и свидетельствует о готовности

организма к возникновению аллергической реакции и рецидива заболевания. Включение озонотерапии в комплексное лечение больных приводит к более быстрому наступлению клинической ремиссии и нормализации большинства параметров иммунологической реактивности. Проведение двух курсов озонотерапии с интервалом между ними в три месяца обеспечивает наступление клинической ремиссии, продолжительность которой превышает в три раза ремиссию после комплексной общепринятой терапии.

Данные, полученные в ходе клинических наблюдений и специальных исследований, указывают на высокую иммуномодулирующую и противорецидивную эффективность комплексного лечения в сочетании с озонотерапией при распространенном тяжелом атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего школьного возраста.

### Литература

1. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород; 2012; 332 с.
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): 31–35.
4. Кошелева И.В., Иванов О.Л. Озонотерапия в комплексном лечении экземы. В кн.: *Материалы 3-й Всерос. научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине»*. Н. Новгород; 2000; 109–110.

### References

1. Maslennikov O.V., Kontorshchikova K.N., Shakhov B.E. *Rukovodstvo po ozonoterapii* [Ozone therapy manual]. Nizhny Novgorod; 2012; 332 p.
2. Vedernikova S.V., Kokhan M.M. Klinicheskaya effektivnost' ozonoterapii u patsientov s razlichnymi variantami techeniya atopicheskogo dermatita [Clinical efficiency of ozone therapy in patients with various courses of atopic dermatitis]. *Sovremennye problemy dermatologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii — Present Problems of Dermatology, Immunology and Medical Cosmetology* 2009; 3: 52–58.
3. Grigoryan N.S., Kochergin N.S., Kosheleva I.V. Sovremennye patogeneticheskie podkhody k terapii atopicheskogo dermatita [Modern pathogenetic approaches to atopic dermatitis therapy]. *Prakticheskaya meditsina — Practical Medicine* 2011; 2(49): 31–35.
4. Kosheleva I.V., Ivanov O.L. Ozonoterapiya v kompleksnom lechenii ekzemy. V kn.: *Materialy 3-y Vseros. nauchno-prakticheskoy konferentsii "Ozon i metody efferentnoy terapii v meditsine"* [Ozone therapy in complex eczema treatment. In: Proceedings of All-Russia research and practice conference "Ozone and efferent therapy methods in medicine"]. Nizhny Novgorod; 2000; 109–110.