

**ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Рыбакова Татьяна Николаевна

**НАРУШЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЁ
КОРРЕКЦИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 – педиатрия

**Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Галанина Алена Васильевна**

Киров – 2015 г.

СОДЕРЖАНИЕ:

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы)	10
1.1. Эпидемиология атопического дерматита	10
1.2. Механизмы формирования атопического дерматита и причины, поддерживающие хроническое течение заболевания.....	11
1.3. Принципы традиционной программы лечения пациентов с атопическим дерматитом	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Объект исследования	34
2.2. Методы исследования	35
2.3. Методы лечения.....	39
2.4. Методы статистической обработки.....	41
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	42
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОЗОНОМ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ГКС – главный комплекс гистосовместимости

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 бета

ИЛ-3 – интерлейкин-3

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

НСТ-тест – тест восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов

ФИ – фагоцитарный индекс

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

HLA-комплекс – комплекс лейкоцитарных антигенов человека

IgA – иммуноглобулин А

IgG - иммуноглобулин G

IgE – иммуноглобулин E

IgM – иммуноглобулин M

TLR-2 – Toll-like receptor-2 (Toll-подобные рецепторы-2)

TLR-6 – Toll-like receptor-6 (Toll-подобные рецепторы-6)

Th0– Т-хелперы 0

Th2 – Т-хелперы 2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Одним из самых ранних проявлений аллергической патологии в детском возрасте является атопический дерматит. Начинаясь в первые месяцы жизни, он характеризуется полиморфными клиническими симптомами, вовлечением в процесс многих органов и систем, склонностью к рецидивирующему течению. Развитию атопического дерматита способствует ослабление барьерной функции кожи и слизистых, в связи, с чем имеется тенденция к вторичному инфицированию и усугублению воспалительного процесса в очагах. Дети с атопическим дерматитом склонны к последующему развитию бронхиальной астмы, которая протекает, как правило, тяжелее, чем у детей без атопического дерматита. Данная нозология представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения в связи со значительно выраженными социоэкономическими последствиями и влиянием на качество жизни.

Вероятность развития атопического дерматита зависит от генетической предрасположенности, повышенной продукция Ig E-антител, гиперреактивности кожи [12, 51, 106]. Воздействие различных факторов внешней среды приводит к изменению резистентности, снижению иммунологической реактивности, ослаблению и срыву компенсаторных механизмов. Дебют атопического дерматита у детей связан чаще всего с пищевыми аллергенами, но в последующем факторами, провоцирующими обострения заболевания, могут стать пыльцевые, бытовые, грибковые, эпидермальные, бактериальные и вирусные аллергены [14, 95, 102, 132, 197, 236]. У большинства больных атопическим дерматитом выявляется обсемененность кожных покровов *Staphylococcus aureus*, который может вызвать обострение заболевания и способствовать поддержанию аллергического воспаления кожных покровов посредством секреции токсинов-суперантигенов, вызывающих стимуляцию Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов [137, 152, 222, 226].

Современные методы терапии атопического дерматита основаны на создании гипоаллергенного быта, назначении индивидуальной диеты, местных противовоспалительных средств, лечебном и косметическом уходе за кожей, а так же применении антигистаминных препаратов и коррекции функциональных нарушений пищеварительной системы [13, 37, 89, 159, 234]. При возникновении вторичного инфицирования кожных покровов в комплексном лечении больных атопическим дерматитом используют комбинированные наружные средства, содержащие, помимо кортикостероида, антибактериальный препарат. Изучение неспецифической противомикробной резистентности у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, являющейся самой частой из встречающихся клинических форм заболевания, оправдывает себя как с патогенетической, так и с терапевтической точек зрения. Необходимо отметить, что на современном этапе удалось достигнуть серьезного успеха в лечении атопического дерматита, однако общепринятая традиционная терапия бывает недостаточно эффективна и не обеспечивает у этих больных наступления продолжительной клинической ремиссии.

По результатам ранее проведенных исследований, в комплексном лечении ряда заболеваний показана эффективность лечения озоном, который обладает бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, противовоспалительным, дезинтоксикационным, обезболивающим, иммуномодулирующим, антиоксидантным эффектами, активирует метаболические процессы [98, 99]. По данным некоторых авторов [26, 35, 70, 71], имеются сведения о положительном эффекте лечения озоном атопического дерматита у взрослых пациентов, иммуномодулирующем и противорецидивном эффектах озонотерапии при младенческой, детской и подростковой стадии атопического дерматита [18, 25, 55, 158], положительном влиянии озонотерапии на неспецифическое звено антимикробной резистентности при детской форме атопического дерматита [54]. В то же время, в литературе отсутствуют данные о влиянии

озонотерапии на параметры неспецифической противомикробной резистентности у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

Представленные выше данные свидетельствуют о медико-социальной значимости проблемы, связанной с высоким уровнем заболеваемости атопическим дерматитом в раннем возрасте, склонностью к рецидивированию процесса, диктуют необходимость совершенствования лечебных подходов к тактике ведения пациентов, которые могут улучшить прогноз и обеспечить более длительную клиническую ремиссию. Это определило цели и формулировку задач настоящей работы.

Цель исследования.

Изучить особенности иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности, оценить эффективность включения озонотерапии в комплексное лечение детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ некоторых показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности у детей раннего возраста со среднетяжелым атопическим дерматитом в разных фазах заболевания.

2. Определить диагностическую значимость изучения показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности у пациентов со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом, принимавших традиционную программу лечения, и у группы пациентов, получавших традиционное комплексное лечение в сочетании с озонотерапией.

3. Оценить клиническую эффективность и влияние озонотерапии на параметры иммунного ответа и неспецифическую противомикробную

резистентность у детей раннего возраста со среднетяжелым атопическим дерматитом.

Положения, выносимые на защиту:

- у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом на фоне применения традиционной программы терапии в фазе клинической ремиссии сохраняются выраженные отклонения показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности;
- у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, получавших традиционную программу лечения в комплексе с озонотерапией, в периоде клинической ремиссии наблюдается нормализация большинства показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности;
- включение озонотерапии в традиционную программу лечения позволяет увеличить продолжительность клинической ремиссии у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

Научная новизна

У детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом исследованы показатели иммунного ответа, параметры неспецифической противомикробной резистентности, изучена плотность экспрессии Toll-подобных рецепторов и количество клеток, их экспрессирующих, в фазах обострения и клинической ремиссии заболевания. Впервые дополнительно к традиционной программе лечения у пациентов с младенческой формой среднетяжёлого распространённого атопического дерматита была включена озонотерапия, показано ее преимущество перед общепринятой терапией, установлен высокий клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований позволили определить клинико-диагностическое значение изучения динамики параметров иммунного ответа, неспецифической противомикробной резистентности для оценки фазы заболевания и эффективности проводимой терапии у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом. Доказана целесообразность применения озонотерапии в комплексе лечебных мероприятий при среднетяжёлом распространённом атопическом дерматите у детей раннего возраста, обеспечивающей не только клинический, иммуномодулирующий, а так же и противорецидивный эффекты.

Результаты проведенных исследований используются в практике врачей-педиатров КОГБУЗ «Кировской областной детской клинической больницы», центральной районной больницы г. Кирово-Чепецка, детских поликлиник г. Кирова и Кирово-Чепецка, материалы диссертации используются при подготовке курса лекций для студентов, интернов, ординаторов на кафедре педиатрии ИПО, педиатрии, пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России.

Связь работы с научными программами.

Диссертационная работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО Кировской ГМА Минздрава России. Номер государственной регистрации темы 01201457560.

Личное участие автора в выполнении работы

Автором самостоятельно проанализирована специальная литература по вопросу атопического дерматита у детей, лично осуществлен отбор пациентов в исследование, изучен анамнез. Определены критерии включения и исключения. Наблюдение за пациентами с атопическим дерматитом, забор крови для выполнения клинико-лабораторных и иммунологических исследований, катamnестическое наблюдение пациентов, статистическая обработка материала проводились автором лично. Освоена традиционная программа лечения и разработана схема комплексной терапии в сочетании с

озоном у младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом. Автором пройден учебный курс по теме «Актуальные вопросы озонотерапии» в ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (удостоверение № 1076).

Апробация диссертационного материала

Результаты проведенных исследований представлены на Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические вопросы развития научной мысли в современном мире» (Уфа, 2013), II Всероссийской интерактивной научно-практической конференции по педиатрии (Тула, 2013), на Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и прикладные исследования в области естественных и гуманитарных наук» (Прокопьевск, 2013), на VIII Всемирном конгрессе по иммунологии, респираторной аллергии и астме (Дубай, ОАЭ, 2013), на 66-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Витебск, 2014), на межрегиональной научно-практической конференции и студенческой научной конференции «Малые Апрельские чтения-2014», (Архангельск, 2014). Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр педиатрии, педиатрии ИПО, пропедевтики детских болезней, детской хирургии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России (протокол №1 от 12 января 2015 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации результатов исследований по кандидатским и докторским диссертациям.

Структура и объём работы

Диссертация представлена в виде рукописи на русском языке, объемом 125 страниц, включает: «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», две главы с результатами собственных клинических

наблюдений и исследований, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации». Список литературы содержит 251 название работ, из них – 183 отечественных и 68 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 20 рисунками, 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология атопического дерматита

В детском возрасте атопический дерматит относится к числу наиболее часто встречающихся хронических неинфекционных заболеваний. По результатам международных исследований, его распространённость среди детей в США составляет 17%, в Европе — 15,6%, в РФ - от 6,2% до 15,5% . В структуре аллергических болезней у детей на долю атопического дерматита приходится 50-75% [112, 153]. За последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости атопическим дерматитом. В странах Европы в популяции детей, рождённых до 1960 года, заболеваемость атопическим дерматитом составляла от 1,4 до 3,1%, у детей, рождённых в 1960-1970 годах, заболеваемость атопическим дерматитом варьировала от 3,8 до 8,8%, у детей, рождённых после 1970 года, заболеваемость атопическим дерматитом поднялась до 20,4% [191, 227, 240, 241, 249]. С помощью программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) проведены эпидемиологические исследования в 156 клинических центрах Европы, Африки, Азии, Америки и Австралии, где было показано, что заболеваемость атопическим дерматитом среди детского населения варьирует в широком диапазоне – от 1 до 46% [191, 198, 247, 248]. Значительное влияние на

заболеваемость атопическим дерматитом оказывают половая принадлежность, техногенный уровень, качество жизни населения и внешне средовые факторы [27, 110, 234]. Проведенные под руководством НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН стандартизированные эпидемиологические исследования показали, что в Российской Федерации и странах СНГ заболеваемость атопическим дерматитом у детей варьирует от 5,2 до 15,5% [57, 64, 84, 133, 176, 183]. Согласно результатам исследований, выполненных под руководством НИИ иммунологии Минздрава Российской Федерации по программе ISAAC, у подростков 13-14 лет, проживающих в г. Москве, г. Зеленограде, г. Ташкенте и г. Самарканде проявления атопического дерматита отмечены у 5,8-12,32% [168, 169]. Распространенность атопического дерматита у детей г. Кирова составляет 11% [28, 164, 182]. Данные, полученные Хаитовым Р.М. с соавт. [169], свидетельствуют, что у девочек в возрасте 13-14 лет сравнительно чаще обнаруживаются симптомы атопического дерматита. Согласно результатам исследований, приведенных другими авторами, среди детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом, намного чаще встречаются мальчики, нежели девочки [28, 29, 51, 63, 92, 130, 140, 164, 181]. По данным вышеуказанных авторов, среди большого контингента наблюдаемых пациентов с тяжёлым распространённым атопическим дерматитом в возрасте от 8 месяцев до 2 лет в 1,6 раз преобладали мальчики.

1.2. Механизмы формирования развитию атопического дерматита и причины, поддерживающие хроническое течение заболевания

Исходя из современной концепции, атопический дерматит является самостоятельным заболеванием, в основе патогенетических механизмов которого лежит IgE-опосредованная реакция, являющаяся ответом на действие различных аллергенов [12, 40, 184, 186].

По данным исследований ряда авторов, самым значительным фактором риска у детей с атопическим дерматитом является наличие наследственной отягощенности в отношении аллергических болезней [6, 28, 29, 51, 63, 92, 103, 130, 140, 164, 181, 182, 207, 218, 229, 242, 250]. Было показано, что у 80% детей с атопическим дерматитом отягощен семейный анамнез (сезонный или круглогодичный аллергический ринит, бронхиальная астма, рецидивирующие аллергические реакции). Было установлено, что в большинстве случаев наследственность была отягощена по материнской линии (до 60-70%), значительно реже – по отцовской линии (до 18-22%). Причем, если атопией страдает только один из родителей, то 45-50% детей наследуют атопию, если ею страдают оба родителя - 60-80%. Значительно ниже риск формирования атопического дерматита, если мать и отец здоровы (10-20%). Из литературы известно, что наследственная предрасположенность к аллергическим процессам может реализоваться не только путём передачи определенных признаков, характерных для любого аллергического заболевания, но и через наследование признаков, характерных для конкретного «шокового органа». По данным ряда авторов установлено, что у детей с клиническими признаками респираторной аллергии среди родственников пробандов в 2 раза чаще выявляются аллергические заболевания респираторного тракта, чем кожных покровов и, напротив, при аллергодерматозах в 3 раза чаще обнаруживаются аллергические поражения кожных покровов, нежели со стороны органов дыхания [14, 51, 52, 140, 209]. Выявлено, что у родственников пробандов, имеющих сочетанные проявления бронхиальной астмы и атопического дерматита, в равной степени встречаются как респираторные, так и кожные проявления аллергического процесса.

В ходе исследований была подтверждена генетическая предрасположенность к формированию атопического дерматита и показана ассоциативная связь заболевания с определенными иммуногенетическими параметрами. Ряд авторов выявили высокую частоту встречаемости

определённых антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), которые ответственны за развитие гиперреактивности и являются своеобразными генетическими маркерами риска развития данного заболевания [14, 29, 51, 165, 239]. Констатируется, что у детей младенческого возраста с тяжёлым распространённым атопическим дерматитом повышена частота встречаемости антигенов ГКГС I (A1, B17, B18) и антигенов ГКГС II (DRB1*04), внутрилокусных сочетаний антигенов ГКГС (B17-B18, B17-B40), а так же межлокусных сочетаний антигенов ГКГС (A1-B35, A11-B18, A19-B17) [29, 51]. Повышение условного риска возникновения тяжёлого течения атопического дерматита в 2,52-7,99 раза ($RR = 2,51-7,89$) связано именно с представительством указанных выше антигенов ГКГС и их комбинациями.

Известны аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и полигенный типы наследования атопии, при этом в настоящее время основным считается полигенный тип наследования [14, 58]. Ключевую роль в развитии атопического дерматита играет IgE-опосредованный механизм [2, 139, 189, 190, 208, 220]. В большинстве случаев у детей с атопическим дерматитом отмечается повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови [14, 17, 91, 117, 129, 136]. Согласно данным Иллека Я.Ю. с соавт. [51], у детей младенческого возраста с тяжёлым распространённым атопическим дерматитом средние значения сывороточного IgE в период обострения заболевания почти в пять раз превышают его уровень у соматически здоровых детей. Стоит отметить, что неспецифические (неаллергенные) факторы, способствующие клинической манифестации атопического дерматита у детей, всегда вторичны по отношению к предшествующей сенсibilизации организма, которая приводит к аллергическому воспалению кожи и гиперреактивности.

Как известно, у детей с атопическим дерматитом отмечается усиление синтеза провоспалительных хемокинов и цитокинов клетками кожи, что обуславливает её гиперреактивность, которая становится определяющим фактором в реализации аллергического воспаления кожных покровов. В

повреждённых участках кожи пациентов с атопическим дерматитом преобладают активированные CD4-лимфоциты с фенотипом Th2, способствующие повышенному синтезу IgE [129, 208, 224].

Следовательно, атопический дерматит относится к группе сложно наследуемых заболеваний, в основе которых лежит: 1) отягощенная наследственность в отношении аллергических заболеваний; 2) генетическая предрасположенность к атопии; 3) склонность к гиперреактивности кожи. При наличии одного из составляющих повышается вероятность возникновения атопического дерматита, а их комбинация приводит к высокому риску реализации заболевания даже при минимальных воздействиях этиологически значимых аллергенов и других факторов внешней среды.

Первые признаки атопического дерматита, как правило, проявляются в младенческом возрасте. Ведущее место среди экзогенных факторов, вызывающих манифестацию клинических симптомов атопического дерматита у детей раннего возраста, занимает пищевая аллергия [5, 14, 29, 46, 83, 89, 90, 100, 101, 132, 134, 155, 202, 204, 216]. При этом высокую степень сенсibiliзирующего потенциала, по данным ряда авторов, имеют белки коровьего молока (альфа-лактальбулин, бета-лактоглобулин, казеины, сывороточный альбумин), белки куриных яиц (овотрансферрин, овомукоид, овальбумин), желтки яиц (ливетин, фосфовитин), рыбы (М - паральбумин), злаков (глютен, глиадин), сои (s-белок) [205, 232].

В возрасте 4-7 лет пищевая аллергия теряет доминирующее значение в манифестации атопического дерматита, в то же время возрастает роль таких этиологически значимых факторов, как бытовые (библиотечная пыль, синтетические моющие средства), клещевые (*Dermatophagoides Farinae*, *Dermatophagoides Pteronissinus*), эпидермальные (шерсть собаки, кошки, кролика, овцы) и пыльцевые (злаковые и сорные травы, деревья) аллергены [15, 28, 29, 51, 63, 92, 164, 181, 182, 199, 236]. Их воздействие через повреждённый кожный барьер может быть весьма интенсивным. В данном

возрастном периоде отмечается довольно широкий спектр этиологически значимых аллергенов с формированием поливалентной аллергии, при этом первые симптомы поливалентной сенсibilизации у большинства детей с атопическим дерматитом отмечаются еще в младенческом возрасте. Особую группу этиологически значимых факторов, провоцирующих развитие атопического дерматита, составляют бактериальные, вирусные, лекарственные, вакцинальные и грибковые аллергены, которые часто вступают в ассоциацию с другими аллергенами и сравнительно редко являются самостоятельными причинно-значимыми факторами [28, 29, 51, 57, 63, 92, 106, 107, 140, 164, 181, 182, 188, 197, 200, 213, 233]. Таким образом, способствуя формированию поливалентной сенсibilизации или оказывая триггерное воздействие, они усиливают отдельные звенья патогенеза аллергии и вызывают обострение болезни. Как показывают результаты исследований, у большинства детей с атопическим дерматитом определяется обсемененность кожи *Staphylococcus aureus*, который способен усиливать или поддерживать аллергическое воспаление на поверхности кожных покровов посредством выработки ряда экзотоксинов-суперантигенов, стимулирующих продукцию биологически активных веществ Т-лимфоцитами и макрофагами [1, 53, 54, 73, 74, 109, 166, 201, 222, 226]. Согласно литературным данным [90, 95, 167, 196, 219], у детей с атопическим дерматитом в 28-35% случаев выявляется сенсibilизация к плесневым и дрожжевым грибам (*Candida*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Mucor*); у таких пациентов обострение болезни наблюдается при нахождении во влажных и плохо проветриваемых помещениях, при употреблении продуктов, в процессе приготовления которых используют грибы (кефир, творог, дрожжевое тесто, сыры и др.). Нередко триггером выступает вирусная инфекция, в частности *Herpes simplex*, вызывающая тяжёлое поражение кожи. В ряде случаев пусковым фактором клинической манифестации атопического дерматита может служить вакцинация (в частности, живыми вакцинами), проведенная без соответствующей

подготовки и учёта особенностей клинико-иммунологического статуса ребёнка. Иногда развитие атопического дерматита и его обострения могут вызвать медикаменты (пенициллин, сульфаниламидные препараты, макролиды, анальгезирующие средства, салицилаты, витамины и др.). В группу экзогенных факторов, усугубляющих действие триггеров и способствующих манифестации атопического дерматита и развитию его обострений, ряд авторов включают высокий уровень солнечной инсоляции, климато-географические зоны с контрастными значениями температур, нарушение экологии, воздействие ксенобиотиков [4, 12, 43, 69, 121, 155, 173]. Поддерживает аллергическое воспаление нарушение ухода за кожей, а так же неблагоприятная психологическая обстановка в семье и детских учреждениях.

Как правило, атопический дерматит формируется у детей с аллергической аномалией конституции, характеризующейся нарушением высшей нервной деятельности, вегетативной нервной системы, врождёнными или приобретенными особенностями нейрогуморальных, иммунологических и обменных функций, определяющих предрасположенность организма к развитию аллергического воспаления [14]. В основе атопического дерматита лежит хроническое рецидивирующее воспаление кожных покровов. Кожа ребёнка не случайно становится «органом-мишенью» аллергического воспаления. У детей младенческого возраста собственно кожа (дерма) и подкожно-жировая клетчатка представляют собой «средоточие» клеток, которые участвуют в распознавании антигенов, представлении его лимфоцитам и эффекторном ответе. Особое значение придается наличию в коже и подкожной клетчатке множеству тучных клеток [12, 217, 218, 228]. Согласно современным представлениям, ключевой аспект в развитии атопического дерматита принадлежит наследственно детерминированным иммунным нарушениям, при которых наблюдается дисбаланс дифференцировки на уровне Т-клеточных субпопуляций [81, 142, 190, 211, 224].

Рабочей группой экспертов Научно-практической программы «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» [112] представлены основные аспекты формирования аллергической реакции при атопическом дерматите:

1) попадание аллергена в эндогенную среду организма в результате нарушения целостности биомембран;

2) представление антигенпрезентирующими клетками пептидов посредством ГКГС II класса;

3) местная активация Т-лимфоцитов с усилением процесса дифференцировки Th0 в Th2; тканевая специфичность ответа Th2, связанная со способностью Т-клеток памяти мигрировать в кожные покровы и их экспрессией на эндотелиоцитах, кератиноцитах и клетках Лангерганса;

4) индукция синтеза клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5);

5) повышение уровня общего IgE и специфических антител IgE;

6) образовавшиеся IgE-антитела фиксируются на рецепторах мембран тучных клеток и базофилов, имеющих высокое сродство; при повторном поступлении аллергена он связывается фиксированными на тучных клетках IgE-антителами, начинается активация тучных клеток. В результате секретируются медиаторы аллергии (гистамин, серотонин, кинины), которые составляют основу ранней фазы аллергической реакции. Высвобожденные медиаторы привлекают в зону аллергической реакции базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, которые также синтезируют новые биологически активные вещества арахидонового цикла (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), которые формируют позднюю фазу аллергического ответа;

7) усиление экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM, селектины, интегрины) на поверхности лейкоцитарных и

эпителиальных клеток способствует привлечению лейкоцитов, эозинофилов в очаг воспаления и определяет хронический процесс;

8) повышение количества лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток и усиление накопления в воспалительном очаге нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов;

9) реализация аллергического ответа с преимущественной локализацией в кожных покровах.

Большую роль в развитии аллергического воспаления кожи у больных атопическим дерматитом играет степень реактивности иммунной системы [38, 39, 59, 60, 77, 105, 127, 137, 143, 144, 145, 146, 147, 154, 168, 171, 173, 174, 189, 212]. Ряд авторов установили, что у детей с младенческой формой среднетяжёлого и тяжёлого распространённого атопического дерматита в фазе обострения болезни отмечается дисбаланс со стороны иммунологических показателей: снижается относительное количество CD3-субпопуляции лимфоцитов и относительное количество CD8-субпопуляции лимфоцитов, повышается абсолютное количество В-лимфоцитов в сыворотке крови, снижается уровень иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG,) при резко повышенном уровне общего IgE, значительно снижаются показатели фагоцитоза (ФАН, ФИ и НСТ-тест) и повышается уровень провоспалительного цитокина (ИЛ-1 β) [29, 51, 158]. У больных детской формой среднетяжёлого распространённого атопического дерматита в фазе обострения заболевания регистрируется изменение ряда показателей: повышается абсолютное и относительное количество CD3-субпопуляции лимфоцитарных клеток, абсолютное число CD4-субпопуляции лимфоцитов, абсолютное и относительное число CD8-субпопуляции лимфоцитов, снижается относительное количество HLA-DR+-лимфоцитов и CD16-субпопуляции лимфоцитов, повышается относительное и абсолютное количество CD20-субпопуляции лимфоцитов, отмечается высокий уровень IgG, IgM и IgE-антител в сыворотке крови, повышается ФАН при сниженных показателях ФИ и НСТ-теста, высокий уровень ИЛ-8 и ФНО- α [18]. В

настоящее время изучается роль паттерн-распознающих рецепторов – Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor), играющих ключевую роль в детекции «образа» определённых патогенов, дисфункция которых является определяющим звеном в патогенезе атопического дерматита [30, 152, 185, 230, 231].

Мультифакториальная концепция патогенеза атопического дерматита подтверждается наличием ряда факторов, которые способствуют раннему проявлению симптомов, тяжёлому течению, поддержанию воспаления кожных покровов и других проявлений заболевания даже при условии, когда сенсibilизация к этиологически значимым аллергенам выражена незначительно или влияние этих аллергенов устранено в ходе проводимой комплексной терапии. Способствуют развитию и усугубляют течение атопического дерматита метаболические нарушения, дисфункция центральной и вегетативной нервной системы, нарушения со стороны других систем и органов.

Метаболические расстройства, влияющие на медиаторное звено иммунных реакций, экспрессию рецепторов и ряд других звеньев иммунной системы, изменяют характер иммунного ответа. К такого рода нарушениям могут привести перинатальные факторы: патология беременности (токсикозы, фетоплацентарная недостаточность, железодефицитная анемия, ОРВИ у беременных женщин, приём антибиотиков), которые способствуют сенсibilизации еще во внутриутробном периоде, а так же приводят к ранней стимуляции иммунной системы, изменению механизмов неонатальной адаптации и возникновению различной патологии, в том числе и атопического дерматита [14, 19, 20, 29, 41, 51, 130].

Исследователями определена роль психологических факторов, влияющих на развитие атопического дерматита и поддерживающих хронический воспалительный процесс. Кроме того, необходимо учитывать генеалогический (наследственный) фактор, обуславливающий психоэмоциональные расстройства. Отмечено, что при атопическом

дерматите имеет место раздражение подкорковых центров, изменения со стороны корковых процессов, дисфункция нейрорегуляторных механизмов, нарушения со стороны отдельных органов и систем, приводящие к сбою адаптации организма к внешним воздействиям [8, 138, 149, 150]. У детей с атопическим дерматитом выявляется повышенный исходный тонус парасимпатического (холинергического) отдела вегетативной нервной системы, т.е. присутствует ваготония, которая в свою очередь является одним из признаков атопии [117, 147, 150, 221]. Важным звеном взаимодействия нервной системы и иммунной являются нейропептиды, осуществляющие роль нейротрансмиттеров и гуморальных факторов, образующихся в организме из предшественников или продуцирующихся окончаниями нервных волокон (типа С), которые входят в структуру «органов-мишеней» (кожные покровы). Чувствительные волокна (типа С) способны воспринимать информацию от механо-, термо-, хемо- и полимодальных рецепторов и передавать ее в высшие вегетативные центры. Ответ на раздражение в концевых волокнах (типа С) проявляется выделением нейропептидов, субстанции Р, кальцитонин-геноподобного пептида, нейротензинов А и В. Нейропептиды играют определенную роль в иммунологической и патофизиологической стадиях аллергической реакции, индуцируя выделение гистамина из тучных клеток, при этом субстанция Р оказывает прямое влияние на сосудистую стенку, усиливая ее проницаемость, что не ингибируется препаратами антигистаминного ряда [211].

Согласно данным авторов, у большинства младенцев с тяжёлым распространённым атопическим дерматитом на рентгеновских снимках выявляется увеличение вилочковой железы. При изучении особенностей течения аллергического процесса у больных атопическим дерматитом обращает внимание, что при наличии тимомегалии он протекает тяжелее, и сдвиги параметров иммунного ответа более выраженные, нежели у больных без признаков увеличения вилочковой железы [51, 97, 130, 182].

Взаимосвязь органов эндокринной и иммунной системы у больных с атопическим дерматитом представляет особый интерес для исследователей. Внимание к данному вопросу продиктовано участием системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и других эндокринных желез в регуляции иммунных реакций, а также влиянием эндокринопатий на течение множества заболеваний [117, 225]. Механизм регуляции функциональной связи эндокринных желез и иммунной системы осуществляется через антистрессовый эффект, а так же за счет адекватной защитной реакции организма против антигенов. В данном процессе участвуют следующие системы: 1) гипоталамус – аденогипофиз – надпочечники (рилизинг-фактор – адренокортикотропный гормон – кортикостероиды – лимфоциты); 2) гипоталамус – аденогипофиз – тимус (соматолиберин – соматотропный гормон - тимус – лимфоциты); 3) гипоталамус – аденогипофиз – щитовидная железа (тиреолиберин – тиреотропин – тиреоидные гормоны). На гуморальное звено иммунитета регулирующее влияние оказывает преимущественно первая система, а вторая и третья - на Т-звено иммунного ответа. По данным ряда исследователей, у детей младенческого возраста с тяжёлым течением распространённого атопического дерматита в фазу обострения заболевания и клинической ремиссии выявляется гипофункция щитовидной железы, инкреторного аппарата поджелудочной железы и коркового вещества надпочечников [29, 51, 93, 94, 104, 105, 128, 140]. Стабильные изменения функции желез внутренней секреции у детей с атопическим дерматитом и атопической бронхиальной астмой позволяют заподозрить существование у них генетической предрасположенности к изменениям в системе эндокринной регуляции иммунного ответа и сделать вывод о том, что эндокринная дисфункция является одним из патогномичных признаков атопических заболеваний [51, 52, 108].

При атопическом дерматите у детей раннего возраста обнаруживается нарушение витаминного обмена, особенно группы В, отмечается дисбаланс водно-электролитного обмена и сдвиг кислотно-щелочного равновесия в

сторону ацидоза, расстройство белкового, аминокислотного, углеводного и жирового обменов, недостаточность функции печени, нарушение процессов пищеварения в желудке и кишечнике [29, 32, 36]. У детей с атопическим дерматитом отмечаются нарушение желудочной секреции и экскреторного аппарата поджелудочной железы, функциональные расстройства кишечника с признаками дисбиоза, которые поддерживают хроническое течение заболевания [3, 28, 32, 51, 85, 104, 116, 164, 182]. Наряду с этим, у детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом, довольно часто обнаруживаются глистные инвазии (энтеробиоз, лямблиоз, аскаридоз и др.), которые могут вызывать обострения болезни и поддерживают хронический аллергический процесс со стороны кожных покровов [9].

Ряд исследователей подтверждают то, что дети, страдающие атопическим дерматитом, склонны к возникновению инфекционных заболеваний, которые приводят к обострению аллергического воспаления кожных покровов и способны поддерживать хронический процесс [28, 29, 51, 56, 63, 92, 130, 141, 164, 177, 181, 182, 187]. Согласно данным указанных выше авторов, у детей младенческого возраста с тяжёлым распространённым атопическим дерматитом в анамнезе отмечаются частые респираторные вирусные инфекции и ЛОР-заболевания (синусит, ринит, отит, ларингит), бронхообструктивный синдром, очаговая пневмония, инфекционное воспаление кожи (стрепто- и стафилодермия, фурункулёз, простой герпес), на фоне которых возникает обострение хронического аллергического процесса кожных покровов.

Таким образом, к настоящему моменту атопический дерматит рассматривается как полигенное мультифакториальное заболевание. В основе атопического дерматита лежит трансформация аллергического воспаления кожи в хронический процесс, обусловленный эндогенными факторами (наследственная предрасположенность к атопии и гиперреактивность кожи, дисфункция нейро-иммунно-эндокринного комплекса), которые при совокупности этиологически значимых и

неспецифических факторов окружающей среды приводят к клинической манифестации данной патологии. Поддерживают хроническое аллергическое воспаление кожи и усугубляют течение атопического дерматита у детей имеющиеся метаболический дисбаланс, функциональные нарушения органов и систем, сопутствующая патология.

1.3. Принципы традиционной программы лечения пациентов с атопическим дерматитом

Основные цели терапии детей, страдающих атопическим дерматитом, сформулированы в Научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», Согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» и Научно-практической программе, предложенной Союзом педиатров России и Международным фондом охраны здоровья матери и ребёнка «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Согласительном отчёте группы PRACTALL Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии «Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых» [113, 153, 244, 245]:

- 1) ликвидация или снижение интенсивности воспалительных изменений на кожных покровах и выраженного зуда;
- 2) структурное восстановление и нормализация функционирования кожных покровов (оптимизация кровообращения и обменных процессов в поражённых участках, смягчение и увлажнение кожи);
- 3) профилактика перехода заболевания в тяжёлые формы;
- 4) коррекция функциональных нарушений органов и систем, сопутствующей патологии, усугубляющей течение атопического дерматита.

Достижение поставленных целей у детей со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом возможно при проведении элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с бытовыми аллергенами, исключении причинно-значимых пищевых аллергенов из рациона ребенка, при внимательном лечебном и косметическом уходе за кожными покровами и рациональном использовании наружных противовоспалительных средств, лечении иммунных, эндокринных и метаболических расстройств.

Проведение элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с бытовыми аллергенами и исключение причинно-значимых пищевых аллергенов у детей, имеющих предрасположенность к атопическому дерматиту, позволяет снизить риск возникновения заболевания, а у детей, страдающих атопическим дерматитом, дает возможность предотвратить возникновение рецидивов заболевания или значительно сократить их частоту. Предупреждение манифестации атопического дерматита у сенсibilизированного ребенка базируется на основе контроля поступления пищевых аллергенов, ограничения воздействия ингаляционных аллергенов, профилактики ОРВИ и других инфекционных заболеваний, а при невозможности полного ограничения этиологических факторов – на максимальном предупреждении их воздействия. В тоже время родители ребёнка, страдающего атопическим дерматитом, должны строго соблюдать рекомендации педиатра и аллерголога, направленные на ликвидацию этиологически значимых аллергенов и ограничению контакта с ними. Из рациона детей с атопическим дерматитом на продолжительный срок (до 6-12 месяцев) должны быть полностью элиминированы все продукты, провоцирующие рецидив заболевания [87, 89, 90, 134, 157, 159, 161, 163, 243]. Вопрос о постепенном включении этих продуктов в рацион питания ребенка, страдающего атопическим дерматитом, решается индивидуально. Все медикаменты, при применении которых развивались обострения атопического дерматита или аллергические реакции, не подлежат

повторному применению. Нецелесообразно назначение детям с атопическим дерматитом препаратов, имеющих общие антигенные детерминанты с непереносимыми лекарственными средствами.

В традиционной программе терапии младенцев, страдающих среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом, ведущее место занимает наружная терапия. Наружная терапия при атопическом дерматите направлена на: 1) устранение воспалительных изменений на коже, снятия явлений острого воспаления (гиперемия, отёк, зуд) и явлений хронического воспаления (лихенизация, зуд); 2) смягчение и увлажнение кожи; 3) предотвращение и ликвидацию инфицирования поражённых участков тела; 4) восстановление микроциркуляции и метаболизма в очагах повреждения; 5) улучшение защитных свойств кожных покровов.

В настоящее время в наружной терапии детей со среднетяжелым течением атопического дерматита применяют крем пимекролимус (элидел), который имеет высокие противовоспалительные и селективные иммуномодулирующие действия, наносят 2 раза в день (утром и вечером) в течение 5-7 дней, что приводит к исчезновению отёка, гиперемии и зуда кожных покровов [7, 10, 11, 13, 42, 44, 79, 131, 151, 175, 186, 209, 231]. В педиатрической практике в настоящее время у детей со среднетяжёлым атопическим дерматитом из наружных глюкокортикостероидов применяются метилпреднизолон ацепонат (адвантан) и мометазон фуруоат (унидерм, элоком). Они обладают высокой степенью противовоспалительного и иммуномодулирующего действия и минимумом побочных эффектов, наносятся 1 раз в день до 1-3 недель [61, 68, 88]. Возможно использование нескольких лекарственных форм метилпреднизолон ацепоната (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь) и мометазон фуруоата (крем, мазь, лосьон), что делает их универсальными средствами для наружной терапии различных кожных симптомов атопического дерматита. По результатам исследований некоторых авторов, доказана высокая эффективность Метилпреднизолон ацепоната и Мометазон фуруоата при атопическом дерматите у детей

различной степени тяжести [22, 28, 29, 35, 42, 51, 63, 67,68, 92, 124, 131, 151, 164, 175, 179, 181, 182, 238].

Для устранения сухости кожи, одного из наиболее частых признаков атопического дерматита, необходимо соблюдать ряд рекомендаций, заключающихся в обеспечении достаточной влажности в помещении, где проживает ребёнок и соблюдении гигиенических мероприятий, связанных с купанием [10, 66, 111, 151, 170, 210, 223]. Ежедневно ребенок должен принимать гигиеническую ванну, которая очищает и гидратирует кожу, способствует усиленному проникновению наружных противовоспалительных и других лечебных препаратов, создает ощущение комфорта. В настоящее время появилось новое поколение смягчающих и увлажняющих средств, используемых для устранения сухости кожи у детей со среднетяжёлым течением атопического дерматита (кремовый гель для мытья Эмолиум, эмульсия для купания Эмолиум П, триактивная эмульсия Эмолиум), которые являются гипоаллергенными, не содержат консервантов, отдушек и красителей. Во время обострения атопического дерматита и при наступлении неполной клинической ремиссии целесообразно применять эмульсию для сухой кожи головы Эмолиум, шампунь фридерм-цинк, а в периоде полной клинической ремиссии – увлажняющий шампунь Эмолиум, шампунь фридерм-рН-баланс. Сразу после гигиенической ванны кожу ребёнка необходимо промокнуть полотенцем и на влажную кожу нанести смягчающие и питательные средства (Локобейс Рипея, драполен, крем Эмолиум П, специальный крем Эмолиум и триактивный крем Эмолиум [45, 115, 160, 178].

Для нормализации кровообращения и обмена веществ в очагах поражения кожи у детей со среднетяжелым атопическим дерматитом рекомендуется применять крем или мазь актовегин, дексапантенол (бепантен) [112, 113, 151]. При формировании глубоких трещин и эрозивных поражений кожи у детей с атопическим дерматитом рекомендуются средства, способствующие восстановлению кожных покровов и

регенерирующие повреждённый эпителий (гель и мазь солкосерил, декспантенол (бепантен), мази с ретинолом). При вторичном инфицировании кожи стафилококками или стрептококками пациентам со среднетяжелым atopическим дерматитом требуется назначение наружных антибактериальных лекарственных средств (пасты эритромицина или линкомицина, фузидовая кислота на кремовой основе, фукорцин, Акридерм ГЕНТА, бацитроцин). При выраженной бактериальной инфекции дополнительно подключают системные антибактериальные препараты. При присоединении грибковой инфекции у детей с atopическим дерматитом применяют различные наружные средства с противогрибковым компонентом (мазь клотримазол, кремы изоконазола (травоген), кетоконазол (низорал), натамицин (пимафуцин), для лечения вирусной инфекции используют специальные противовирусные препараты: оксолиновая мазь, ацикловир (зовиракс, виролекс).

При традиционной программе лечения детей раннего возраста с atopическим дерматитом особое значение отводится использованию медикаментов системного воздействия. Это такие препараты как блокаторы H₁-рецепторов и мембраностабилизирующие препараты, глюкокортикоиды системного действия, различные группы иммуномодулирующих препаратов, ферменты, про- и пребиотики, витамины, препараты, нормализующие вегетативные функции.

Важную роль в лечении atopического дерматита у детей играют антигистаминные препараты, как первого поколения (диметинден, хлоропирамин, хифенадин), так второго и третьего поколений (цетиризин), продолжительность курса которых составляет 2-3 недели [13, 16, 86, 151, 206]. Основная роль в механизмах развития большинства проявлений atopического дерматита отводится гистамину, что доказывает эффективность применения антигистаминных препаратов. Показаниями для применения антигистаминных препаратов у пациентов с atopическим дерматитом являются обострение клинических симптомов и выраженный зуд кожных

покровов. Значительную роль в терапии атопического дерматита играют стабилизаторы мембран тучных клеток, к ним относятся кетотифен и кромоглициевая кислота, терапевтическое действие которых направлено на торможение высвобождения медиаторов аллергии из тучных клеток и базофилов, а также стабилизацию клеточных мембран. Продолжительность курса лечения мембраностабилизирующими препаратами в среднем составляет от 1 до 6 месяцев [13, 51, 75]. В особо тяжелых случаях атопического дерматита при наличии обширных эрозивных поражений кожи пациентам может быть проведен короткий курс (от 3 до 7 дней) системных кортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон). У детей с атопическим дерматитом при наличии стойкой гипофункции щитовидной железы [96] обоснованно проведение курса левотироксина натрия (L-тироксин), а при наличии гипофункции коры надпочечников показано проведение курса лечения глицирамом [51]. Детям с атопическим дерматитом, страдающим нарушением сна и расстройством поведенческой реакции, пароксизмами мучительного кожного зуда, рекомендуется назначение курсов лечения транквилизирующими препаратами (диазепам, хлордиазепоксид), а для коррекции деятельности вегетативной нервной системы применяют глицин, платифиллин и пророксан. Для улучшения и восстановления функции органов пищеварения детям со среднетяжелым атопическим дерматитом показано восстановление ферментативного статуса (креон 10 000, панзинорм 10 000), для ускорения нормализации микрофлоры тонкого и толстого кишечника назначают курсовое лечение препаратами хилак-форте, линекс, бифидумбактерин, лактобактерин и др. [13, 51]. Повышению эффективности лечения детей, страдающих атопическим дерматитом, способствует назначение витаминных препаратов, особенно эффективно назначение им пантотената кальция (витамин В5), пиридоксина (витамин В6), пангамовой кислоты (витамин В15), токоферола ацетата (витамин Е) и ретинола ацетата (витамин А) [36, 156].

На сегодняшний день считается клинически оправданным проведение пациентам с атопическим дерматитом курсов иммуномодулирующей терапии при наличии выраженных иммунных нарушений [39, 114]. Клинически доказано, что включение тималина в комплексное лечение детей с острым инфекционно-воспалительным заболеванием легких на фоне сопутствующего атопического дерматита и увеличения вилочковой железы, способствовало более быстрому разрешению воспалительного процесса в легочной ткани, уменьшению размеров вилочковой железы, устранению признаков аллергического воспаления кожи, а также положительной динамике со стороны иммунологических параметров [47]. При использовании иммуномодулина в базисном лечении детей раннего возраста с тяжелой формой атопического дерматита отмечалось более быстрое снижение и полное исчезновение кожных проявлений патологии, наступление достаточно продолжительной клинической ремиссии, нормализация многих показателей иммунного статуса [31, 130].

В литературе представлены данные о применении в клинической практике иммуномодулятора нового поколения отечественного производства – имунофана, рассчитанного на лечение приобретенных и врождённых иммунодефицитов. Имунофан восстанавливает нарушенные параметры как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, фагоцитарную активность лейкоцитов, обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, противовоспалительным, мембраностабилизирующим, гепатопротекторным действиями, вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений [80]. По результатам исследований некоторых авторов, доказаны высокий клинический, а так же иммуномодулирующий эффекты имунофана у младенцев с тяжёлым распространённым атопическим дерматитом [28, 29, 48, 49, 50, 182].

На сегодняшний день наиболее широко используется в лечебной практике синтетический иммуномодулятор нового поколения отечественного производства – полиоксидоний. Он оказывает стимулирующее действие на

фагоциты, кооперацию Т- и В- лимфоцитов, антителообразование, повышает стабилизацию мембран клеток к цитотоксическому действию, снижает токсический эффект лекарственных веществ, стимулирует неспецифические свойства организма [122, 125, 162]. По результатам исследований некоторых авторов, доказаны положительная динамика со стороны клинической картины и иммуномодулирующий эффект при применении полиоксидония у младенцев с распространённым атопическим дерматитом при тяжелом течении заболевания [29, 49, 50, 181]. В литературных источниках встречаются сообщения о высокой эффективности отечественного иммунодепрессора тимодепрессина у детей, страдающих атопическим дерматитом [76, 148]. Он обладает иммунодепрессивным действием, ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета, обратимо снижает общее количество лимфоцитов в периферической крови, вызывает пропорциональное снижение уровня, как хелперов, так и супрессоров и спонтанную пролиферацию клеток вилочковой железы. Доказано, что использование тимодепрессина в традиционном лечении детей со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом благоприятно влияет на течение заболевания, способствует более быстрому наступлению клинической ремиссии и увеличивает её длительность.

При традиционном лечении детей со среднетяжелым атопическим дерматитом используют физиотерапевтические методы. По данным литературных источников, при лечении атопического дерматита показано использование высокоминерализованных вод в сочетании с ультрафиолетовым облучением [82], инфракрасного излучения, крайне высокочастотной терапии [120]. Одним из новых научных направлений, основанных на использовании особых свойств электромагнитных излучений при их взаимодействии с человеком, является квантовая терапия. Процедуры проводятся инфракрасным квантовым аппаратом отечественного производства «РИКТА». В нём одновременно используется импульсное инфракрасное лазерное излучение, пульсирующее широкополосное

инфракрасное излучение, пульсирующее излучение в видимой части спектра, постоянное магнитное поле. Все вышеперечисленные факторы, действуя одновременно и взаимно усиливая друг друга, обуславливают усиленный лечебный эффект [172]. Лечение аппаратом «РИКТА» характеризуется безопасностью, удобством в применении, допускается совмещение с традиционной лекарственной терапией. Установлено, что магнитоинфракрасное лазерное излучение [78, 172] оказывает безболезненное воздействие на клетки организма в биологически активных точках. В результате происходит стимуляция собственных жизненных сил, улучшается периферическое (капиллярное) кровообращение и активизируется иммунная система организма, нормализуется обмен веществ, оказывается противовоспалительное действие. В литературе имеются данные [24, 172] о терапевтической эффективности магнитного, инфракрасного лазерного излучения при нейродермите и экземе, также имеются сообщения [28, 29, 46, 51, 63, 164] о положительном влиянии магнитного, инфракрасного лазерного излучения на клинико-лабораторные показатели и состояние иммунного ответа у младенцев с распространённым тяжёлым атопическим дерматитом. В литературе также имеются публикации, свидетельствующие о высоком терапевтическом и иммуномодулирующем эффекте терапии полиоксидонием в сочетании с магнитоинфракрасным лазерным излучением младенцев с тяжелой формой распространённого атопического дерматита [92].

В комплексной терапии ряда заболеваний в настоящее время успешно применяется лечение озоном, который обладает бактерио-, фунги-, вируцидным эффектами, противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, влияет на метаболические процессы [98, 99]. На способности озона окислять соединения, содержащие двойные связи, в том числе, арахидоновую кислоту и синтезируемые из неё биологически активные вещества - простагландины, которые принимают непосредственное участие в

развитии и поддержании воспалительного процесса, основан его противовоспалительный эффект [251]. В результате постепенного поступления кислорода в зону воспаления и окисления аллоген-медиаторов, образующихся в месте повреждения ткани и участвующих в передаче ноцицептивного сигнала в центральную нервную систему, возникает обезболивающий эффект озона [237]. Восстанавливается баланс между содержанием продуктов пероксидации и уровнем антиоксидантной защитной системы, активируется антиноцицептивная медиаторная система. За счет оптимизации митохондриальной системы гепатоцитов и усиления почечной фильтрации реализуется дезинтоксикационный эффект озона [23, 119]. Бактерио-, фунгио-, вируцидное действия озона обусловлены, главным образом, его локальным повреждением плазматической мембраны клетки, окислением цитоплазматических белков, нарушением функций органелл микроорганизмов, что приводит к гибели большинства известных бактерий, вирусов и грибов [203, 251]. Оптимизация антиоксидантной системы под воздействием озонотерапии реализуется через влияние на клеточные мембраны и заключается в нормализации баланса уровня продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза), которые широко представлены в миокарде, печени, эритроцитах и других тканях [65, 214, 215]. Благодаря повышению синтеза противовоспалительных цитокинов и подавлению синтеза провоспалительных цитокинов, модулирующему влиянию на показатели фагоцитоза, гуморального и Т-клеточного иммунитета (снижение повышенных и, напротив, повышение сниженных уровней Т-лимфоцитов) проявляется иммуномодулирующий эффект озона [33, 180, 192, 193, 194, 195]. Кроме того, установлено, что в процессе лечения озоном усиливается потребление глюкозы тканями и органами, уменьшается содержание недоокисленных метаболитов в сыворотке крови, нормализуется частота дыхательных движений, увеличивается дыхательный объем и потребление кислорода клетками, что приводит к активации метаболизма

[235, 251]. Применение озона для лечебных целей характеризуется достаточным разнообразием форм, способов и дозировок. Озонотерапия используется в виде: 1) парентерального введения озонированного физиологического раствора для внутривенных инфузий; 2) энтерального введения озонокислородных смесей; 3) газации в пластиковом мешке; 4) газообразного введения озонокислородной смеси в виде подкожных, внутрикожных, внутримышечных, внутрисуставных введений; 5) малой аутогемотерапии с озонокислородной смесью; 5) большой аутогемотерапии с озонокислородной смесью; 6) внутрикишечных инсуффляций озонокислородной смеси; 7) аппликаций озонированных растительных масел и для приема внутрь [98, 99]. В литературных источниках имеются единичные публикации об эффективности применения озонотерапии при атопическом дерматите у взрослых лиц [26, 35, 70, 71, 72], при местном лечении различных форм аллергического дерматита у детей аппликациями озонированного оливкового масла [118]. По результатам исследований некоторых авторов доказаны выраженный клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты лечения озоном (местное использование озонированного оливкового масла в комплексе с ректальными инсуффляциями озонокислородной смеси) при младенческой, детской и подростковой формах атопического дерматита [18, 25, 55, 158]. Вместе с тем в литературе имеются сообщения о положительном влиянии озонотерапии на параметры противомикробной неспецифической резистентности у пациентов с детской формой среднетяжёлого атопического дерматита [53]. Тем не менее, остаётся мало изученным состояние неспецифической противомикробной резистентности у младенцев со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом и, особенно, функция Toll-подобных рецепторов, играющих ключевую роль в детекции патогенных микроорганизмов и реализации ранних механизмов врождённого иммунитета, дисфункция которых является определяющим звеном в патогенезе заболевания [30, 40, 62, 152]. Данные о влиянии озонотерапии на

параметры противомикробной неспецифической резистентности при младенческой форме среднетяжёлого атопического дерматита в литературе отсутствуют.

Таким образом, современная традиционная программа лечения детей, страдающих атопическим дерматитом, предусматривает проведение элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с бытовыми аллергенами, исключение причинно-значимых пищевых аллергенов из рациона ребенка, назначение антигистаминных препаратов, внимательного лечебного и косметического ухода за кожными покровами и рациональной терапии наружными противовоспалительными средствами, применение средств, улучшающих функцию органов пищеварения, лечение эндокринных и метаболических расстройств, применение иммуномодулирующих препаратов и магнитоинфракрасной лазерной терапии для коррекции иммунных нарушений. Вместе с тем, в последние годы появились публикации об эффективности применения озона в лечении атопического дерматита у взрослых лиц, о клиническом, иммуномодулирующем и выраженном противорецидивном эффектах озонотерапии у пациентов с младенческой, детской и подростковой формами атопического дерматита, положительном влиянии озонотерапии на показатели неспецифической противомикробной резистентности при детской форме заболевания. Однако в литературе отсутствуют данные о влиянии озонотерапии на показатели противомикробной неспецифической резистентности у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница» (главный врач А.В. Андронов), являющейся основной клинической базой кафедры педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Я.Ю. Иллек) ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, где проведены клинические наблюдения и исследования с применением лабораторных, специальных аллергологических и инструментальных методов. Иммунологический статус, неспецифическую противомикробную резистентность исследовали в иммуногематологической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Г.А. Зайцева) ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Росмедтехнологий.

2.1. Объект исследования

В период с 2011 по 2013 г. наблюдалось 65 детей (из них 43 мальчика и 22 девочки) в возрастной категории от 6 месяцев до 3 лет со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом (АД). Первую группу составили 33 ребенка с атопическим дерматитом, им проводилась традиционная программа лечения, вторая группа представлена 32 детьми, которым проводилась дополнительно озонотерапия в комплексе с традиционной терапией. Исследования одобрены локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 13-02 от 06.02.2013 г.). Лечебно-диагностические

мероприятия детей с атопическим дерматитом проводили с письменного согласия родителей.

Критерии включения: пациенты со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом от 6 месяцев до 3 лет («младенческая форма») в соответствии с рабочей классификацией, предложенной Союзом педиатров России в Научно-практической программе «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» [113]. Наблюдаемые группы пациентов с атопическим дерматитом существенно не отличались возрасту, месту фактического проживания, клинической симптоматике.

Критерии исключения: в исследование не были включены младенцы с лёгкой и тяжёлой формой атопического дерматита, пациенты со среднетяжёлым течением детской и подростковой форм атопического дерматита, а также младенцы со среднетяжёлым течением атопического дерматита, имеющие на момент наблюдения фоновые состояния, острые инфекционные процессы (ОРВИ, риниты, фарингиты и др.) или сопутствующие аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз).

2.2. Методы исследования

У детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, включенных в исследование, осуществляли клиническое наблюдение, лабораторные, инструментальные, микробиологические, аллергологические и иммунологические обследования.

Ультразвуковую диагностику, микробиологические посевы мазков с пораженных участков кожи для выявления роста стафилококка, общеклинические анализы крови, мочи, кала проводили у пациентов традиционными методами. Полученные данные у детей раннего возраста с атопическим дерматитом сравнивали с результатами 80 соматически здоровых детей той же возрастной категории [29, 51, 158, 181].

У пациентов с атопическим дерматитом в состоянии полной клинической ремиссии производили постановку кожных скарификационных проб к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам, применяя реактивы, произведенные НПО «Аллерген» (г. Ставрополь), в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Одновременно, используя гистамин и экстрагирующую жидкость, проводили контрольные пробы. По истечении 20 минут с момента проведения проб оценивали возникший при тестировании местный аллергический ответ. При развитии положительного ответа на гистамин и отрицательного ответа на экстрагирующую жидкость реакцию рассматривали как диагностически значимую в случае возникновения гиперемии и волдыря на кожных покровах в области постановки пробы (табл. 1).

Таблица 1

Оценка скарификационных проб с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами у больных атопическим дерматитом

Реакция	Условные обозначения выраженности реакции	Размеры и проявления местной реакции
Отрицательная	–	Размеры как в контроле
Сомнительная	±	Гиперемия без волдыря в месте скарификации
Слабоположительная	+	Волдырь диаметром 2-3 мм, заметен только при натягивании кожи
Положительная	++	Волдырь диаметром не более 5 мм, окружённый гиперемией
Резкоположительная	+++	Волдырь с гиперемией и псевдоподиями, диаметром более 10 мм

У всех пациентов с атопическим дерматитом до начала лечения производили забор материала с очагов пораженной кожи для определения наличия стафилококка. Для определения состояния иммунитета и неспецифической противомикробной резистентности на 1-2 день наблюдения в фазе обострения болезни и через 23-28 дней от начала терапии в фазе клинической ремиссии выявляли популяции и субпопуляции лимфоцитов (CD3- субпопуляция лимфоцитов, CD4- субпопуляция лимфоцитов, CD8- субпопуляция лимфоцитов, CD20- субпопуляция лимфоцитов) в образцах крови, подсчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8, изучали уровень иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и анти- α -стафилолизина в образцах крови, тест восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов (НСТ-тест), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и паттерн-распознающие рецепторы – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor) TLR-2 и TLR-6. Полученные результаты исследований у пациентов раннего возраста с атопическим дерматитом сопоставляли с данными 80 соматически здоровых детей этой же возрастной группы.

С целью определения уровня популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови (CD3-субпопуляций лимфоцитов, CD4- субпопуляций лимфоцитов, CD8- субпопуляций лимфоцитов и CD20- субпопуляций лимфоцитов) у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом применяли реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), где при помощи моноклональных антител ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8 и ЛТ20 проводили иммунофенотипирование. Стандартный набор реагентов Нижегородского ООО НПК «Препарат» использовался для постановки РНИФ. Результаты проведенных исследований представлены в абсолютных числах и процентах. Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 представляет собой процентное соотношение CD4- субпопуляций лимфоцитов и CD8- субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови.

Методику радиальной иммунодиффузии по G. Mancini с соавт. применяли для исследования содержания Ig A-, Ig M-, Ig G- антител в образцах крови у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом. В качестве реагентов был использован набор моноспецифических антисывороток предприятия по производству бактериальных препаратов (г. Нижний Новгород); результаты анализа выражали в г/л. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) измеряли показатель общего IgE в образцах крови у пациентов с атопическим дерматитом. При исследовании использовали реагенты ООО НПК «Препарат» (г. Нижний Новгород) в соответствии с прилагаемыми инструкциями; результаты представляли в МЕ/мл. Методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля выявляли содержание ЦИК в образцах крови у обследуемых детей; результаты представляли в единицах оптической плотности [21].

Посев материала с очагов пораженной кожи и идентификация стафилококка проводились на желтково-солевом агаре (ЖСА) в соответствии с Методическими указаниями Министерства здравоохранения СССР (приказ № 535 от 22.04.1985 г.) по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций. Уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови у детей с атопическим дерматитом выявляли с помощью реакции нейтрализации с применением стафилококкового токсина, образца стандартного анти- α -стафилолизина и эритроцитов кролика [135]; ответы исследования представляли в МЕ/мл.

У пациентов с атопическим дерматитом фагоцитарную активность нейтрофилов изучали, применяя в качестве объекта фагоцитоза частицы латекса 1,1 мкм («Sigma», США), используя метод Потаповой С.Г. с соавт. [126]; результат представляли в процентах. Подсчитывали среднее количество частиц латекса, поглощённое одним нейтрофилом. Исходя из

этого, вычисляли фагоцитарный индекс. При проведении НСТ-теста проводили активацию нейтрофилов при помощи латекса, вычисляли число клеток, регистрируя образование гранул нерастворимого диформаза [123]; ответ исследований представляли в процентах. У детей раннего возраста с атопическим дерматитом проводили исследование Toll-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-6 на проточном цитофлуориметре «EpicsXL» («BeckmanCoulterInc.», США) и изучали уровень экспрессии маркеров CD282 и CD286, произведенных в ЗАО «БиоХим-Мак Диагностика» (г. Москва), на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах; результаты исследования выражали в пл.усл.ед и процентах.

У детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом, помимо изучения клинической картины, лабораторных и иммунологических показателей, анализировали карты развития ребенка и анамнез, проводили объективный осмотр, осуществляли катamnестическое наблюдение.

Необходимо отметить, что существующие в литературе результаты по изучавшимся клинико-лабораторным и иммунным показателям у соматически здоровых детей, проживающих в различных регионах нашей страны, несколько различаются друг от друга. Вероятно, данный факт обусловлен влиянием местных внешне-средовых, экологических условий, уровня жизни, национальной принадлежностью. Исходя из выше сказанного, в качестве группы контроля нами использованы результаты исследований, полученные сотрудниками кафедры педиатрии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России и научными сотрудниками иммуногематологической лаборатории ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Росмедтехнологий у соматически здоровых детей раннего возраста, проживающих в г. Кирове и районах Кировской области РФ [29, 51, 158, 181].

2.3. Методы лечения

В зависимости от характера проводимого лечения наблюдаемые дети раннего возраста со среднетяжелым атопическим дерматитом были распределены слепым методом в 2 группы.

Первая группа страдающих атопическим дерматитом (33 ребенка) получала традиционную комплексную терапию. С родителями больных детей была проведена беседа по созданию гипоаллергенного быта, детям назначали персональную гипоаллергенную диету, лечебно-косметические средства ухода за кожей с использованием во время гигиенических процедур кремowego геля для мытья Эмолиум, а после купания – триактивного увлажняющего крема Эмолиум П, обработка поражённых участков кожи Мометазона фууроата на кремовой основе 1 раз в день, 17-20 дней, приём Цетиризина, Хилак-форте, Креона 10000 в течение 3 недель.

Вторая группа больных с атопическим дерматитом (32 ребенка) получала аналогичную программу лечения, но в комплексе с курсами озонотерапии. Поводом для включения озонокислородной смеси в традиционную программу лечения больных атопическим дерматитом явились литературные данные о высоком лечебном эффекте при ряде острых и хронических заболеваний, минимум противопоказаний к применению, отсутствие побочных реакций при правильной дозировке озона.

У детей с атопическим дерматитом курс озонотерапии заключался в ежедневном 2-х кратном смазывании озонированным высокоочищенным оливковым маслом поражённой поверхности кожи в течение 16 дней и кишечных инсуффляций озонокислородной смеси, которые проводились 1 раз в два дня - 8 процедур. Внутрикишечно озонокислородная смесь вводилась с помощью шприца Жане и соединенной с ним полихлорвиниловой трубки с наконечником. Положение больного лёжа на левом боку с согнутыми ногами в коленях. Обработанный вазелином наконечник вводился в прямую кишку на глубину примерно 2 см, и при медленном нажатии на поршень используемого шприца Жане поступала нужная доза озонокислородной смеси. Время процедуры до 1,5-2 минут.

Озонокислородную смесь получали при помощи озонатора АГОД-«Квазар» (сертификат соответствия № РОССТУ.МЕ34. В01135, соответствует требованиям нормативных документов ГОСТ Р 50267.0-92, ГОСТ Р 50444-92 (Рр-3.4), ГОСТ Р 50267.0.2005), согласно которым озон синтезируют пропусканием слабого электрического разряда через кислород (изготовитель: Конструкторское бюро измерительных приборов «Квазар», г. Нижний Новгород). Озонировали высокоочищенное оливковое масло для обработки поврежденных кожных покровов, при концентрации озона на выходе из озонатора 20 мг/мл. Барботирование 100 мл рафинированного оливкового масла составляло 15 мин. Терапевтическая доза озона, рассчитанная на метаболическое воздействие, составляет 75 мкг на 1 кг веса больного. Максимальный объем озонокислородной смеси на одну кишечную инсуффляцию вычисляли по формуле: $\frac{\text{масса тела (кг)} \times 75}{20}$. Лечение, как

правило, начинают с половинной дозы и минимального объема озонокислородной смеси, который постепенно увеличивается до требуемого. Необходимый объем озонокислородной смеси на одну кишечную инсуффляцию составлял от 20 до 50 мл, курсовая доза озонокислородной смеси в среднем составляла от 300 до 520 мл. С 1-2 дня наблюдения детей с атопическим дерматитом начинали первый курс озонотерапии, через три месяца от начала наблюдения проводили повторный курс озонотерапии. Осложнений и побочных реакций при проведении сеансов озонотерапии у пациентов второй группы не было.

2.4. Методы статистической обработки

Методом вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (δ) и средней квадратической ошибки (m), коэффициента достоверности различий между сравниваемыми величинами (p) с использованием таблицы Стьюдента-Фишера обрабатывали результаты, полученные при исследовании

лабораторных и иммунологических параметров у младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом. Оценивая взаимоотношения между сдвигами ряда иммунологических показателей, нами использовался метод корреляционного анализа. Математический подсчет цифрового материала проводили на персональном компьютере в приложении Microsoft Office Excel Mac 2011. Данные специальных исследований, проведенных в группах наблюдаемых детей с младенческой формой атопического дерматита, сравнивали между собой и с данными этих исследований у соматически здоровых пациентов.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

У наблюдаемых пациентов диагноз младенческой формы среднетяжёлого распространённого атопического дерматита формулировали на основании скрупулезного сбора анамнеза и выявления причин, приводящих к развитию заболевания, группирования клинических симптомов, отклонений лабораторных и иммунологических параметров, в соответствии с современной рабочей классификацией, в которой выделяются клинические формы согласно возрасту, стадии развития, фазы и периоды болезни, распространённость процесса на кожных покровах и тяжесть течения заболевания.

В выборке исследуемых пациентов (65 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет) со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом мальчики составляли большую долю (60%), что подтверждается литературными данными о наиболее частом развитии этого заболевания у детей мужского пола. Среди изучаемых детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом большая часть проживала в г. Кирове (97%), остальная часть (3%) проживала в других районных центрах Кировской области (г. Кирово-Чепецк и г. Орлов).

Общую группу обследуемых пациентов раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом составляли дети без сопутствующей аллергопатологии, влияющей на развитие основного заболевания и иммунологическую резистентность. Симптомы других «фоновых» и соматических заболеваний, вторичного инфицирования кожных покровов, дисбиоза кишечника в фазе декомпенсации у обследуемых

пациентов не были выявлены. Наблюдаемые младенцы со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом были проконсультированы и наблюдались аллергологом и дерматологом Кировского областного детского консультативно-диагностического центра и других детских поликлиник по месту проживания.

Большее число исследуемых пациентов (85%) были из семей служащих, а из семей рабочих- 15% пациентов. В хороших бытовых условиях проживали 83% наблюдаемых детей, а в неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях (наличие высокой влажности в жилых помещениях, проживание в общежитии, в старом деревянном доме, неблагоустроенных квартирах и др.) находились 17% детей. Животные и птицы (кошки, собаки, морские свинки, хомячки, попугаи) содержались в квартирах у 56% наблюдаемых детей с атопическим дерматитом, комнатные растения присутствовали у 63% пациентов. Вредные привычки (курение табачных изделий) отмечались у 62% отцов и 4% матерей обследуемых детей. Отягощенный анамнез (аллергический дерматит – 35%, пищевая аллергия – 30%, аллергический ринит – 25%, бронхиальная астма – 10%) выявлен у 67% матерей, дети которых болеют атопическим дерматитом. Более того, отмечались аллергические заболевания или рецидивирующие аллергические реакции у 27% бабушек и у 20% дедушек наблюдаемых детей. Таким образом, исследования многих авторов о наличии наследственной предрасположенности в отношении аллергических заболеваний у детей с атопическим дерматитом нашли подтверждение в полученных нами результатах.

Факторы, способные вызвать внутриутробную сенсибилизацию плода, выявлены из анамнеза: ранний токсикоз – у 60% беременных, поздний токсикоз – у 33% беременных, сложное течение родов – у 18% рожениц, родоразрешение оперативным путем – у 13% женщин. Во время беременности отмечались признаки железодефицитной анемии лёгкой степени тяжести у 29% матерей, острых инфекционных заболеваний (ОРВИ,

трахеит, фарингит) у 62% матерей, по поводу чего 42% из них получали антибактериальную терапию.

На естественном вскармливании находились в течение первых трёх месяцев жизни 40% наблюдаемых детей со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом. Смешанное вскармливание получали 33% пациентов, а полностью на искусственном вскармливании с первых дней или недель жизни находилось 27% исследуемых детей.

Острые респираторные заболевания перенесли 72% наблюдаемых пациентов со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом. Бронхит с обструктивным синдромом был выявлен у 22% детей со среднетяжелой формой атопического дерматита, очаговая пневмония в анамнезе наблюдалась у 12% детей с атопическим дерматитом, инфекционные заболевания кожных покровов (герпетиформные поражения, фурункулы, стрептодермия) у 32% пациентов, афтозный стоматит наблюдался у 25% исследуемых. Полученные в ходе работы результаты подтверждают данные исследований ряда авторов, которые указывают на склонность детей со среднетяжелой формой атопического дерматита к формированию вторичных инфекционных заболеваний. Кроме того, диспепсические явления, не связанные с кишечной инфекцией, наблюдаются у 27% исследуемых детей с атопическим дерматитом, что также подтверждается данными других исследований.

Появление первых симптомов болезни 71% родителей детей раннего возраста с атопическим дерматитом связывали с переводом на смешанное или искусственное вскармливание, а 11% родителей - с включением в меню продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами (морковный, клубничный и вишневый соки, куриное яйцо). Однако не могли определить вероятные причины возникновения заболевания у своих детей 9% родителей. Роль пищевой аллергии в дебюте атопического дерматита у детей подтверждают данные многих авторов и наши собственные исследования.

У обследованных детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом во время постановки кожных скарификационных аллергопроб с разнообразными аллергенами наблюдались положительные и резко- положительные результаты реакций: аллергены пыли домашней + домашнего клеща вида *Dermatophagoides* +пыли библиотечной – 38%; аллерген пыли домашней – 22%; аллергены пыли домашней + домашнего клеща вида *Dermatophagoides* – 12%; аллергены пыли домашней + домашнего клеща вида *Dermatophagoides* + пера подушки – 12%; аллерген пыли домашней + пыльцевые аллергены берёзы, сорняков, злаковых трав – 8%; аллерген пыли домашней + аллергены домашних животных (эпителий, белковые компоненты шерсти) – 8%. Представленные выше итоги проведенных исследований подтверждаются данными многих авторов, доказывающих присутствие поливалентной сенсibilизации у детей со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом.

В результате изучения анамнестических данных было выявлено, что развитие среднетяжёлого распространённого атопического дерматита у наблюдаемых детей раннего возраста возникало на фоне аллергического диатеза. Воспалительные проявления на кожных покровах проявлялись в первые три месяца жизни у 29% детей, в первые шесть месяцев жизни подобные патологические проявления фиксировались у 62% младенцев, у остальных 9% пациентов – во втором полугодии жизни.

Истинная экзема островкового характера с преобладающим поражением кожи волосистой части головы, шеи, лба, щёк, за ушными раковинами, а также везикуло-папулёзные элементы в области сгибательных поверхностей коленных и локтевых суставов, в области предплечий, на внутренней поверхности бёдер были выявлены у всех наблюдаемых нами младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом во время клинического обострения. В результате нарушения диеты, воздействия наиболее значимых этиологических пищевых факторов или присоединения

вторичной инфекции у младенцев каждые 3-4 месяца возникали обострения среднетяжелого распространенного атопического дерматита.

У исследуемых младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом во время клинического обострения наблюдалась разнообразная картина течения заболевания: двигательная гиперактивность, эмоциональная неустойчивость, беспокойный сон, пониженный аппетит. У 73% детей раннего возраста с атопическим дерматитом во время осмотра определялось среднее, гармоничное физическое развитие, телосложение по мезосоматическому типу. У 19% детей – выше среднего, дисгармоничное физическое развитие, телосложение по макросоматическому типу. У 8% больных детей – ниже среднего дисгармоничное физическое развитие, телосложение по микросоматическому типу. На выраженный кожный зуд жаловались все пациенты. На кожных покровах лба, щёк, головы, передне-латеральной поверхности шеи визуализировались микровезикулы, мелкоточечные эрозии с отделяемым экссудатом серозного характера, корочки и шелушение наблюдались у всех обследованных детей с атопическим дерматитом, лишь у 12% пациентов подобные изменения кожных покровов поражали ушные раковины и ягодицы. На внутренней поверхности бёдер, коленных и локтевых сгибах, на коже предплечий и лучезапястных суставов у детей раннего возраста с атопическим дерматитом были выявлены следы расчёсов, элементы папулёзной и везикулезной сыпи, очаги лихенификации. Красный дермографизм на неповреждённых участках кожи наблюдался у 73% детей раннего возраста с атопическим дерматитом, белый дермографизм был выявлен у оставшихся 27% младенцев. Периферические лимфатические узлы (подчелюстные, переднешейные, подмышечные) размером до 1 см., мягкой консистенции, безболезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями пальпировались у всех детей.

Патологии со стороны дыхательной системы у обследованной группы в периоде обострения заболевания не наблюдалось. Во время проведения

ультразвукового исследования органов брюшной полости у 60% детей визуализировались реактивные изменения ткани печени, у 56% младенцев – признаки функциональных нарушений желчных путей по гипотоническому типу, у 32% пациентов с младенческой формой атопического дерматита – признаки диффузных изменений ткани поджелудочной железы, что является характерными чертами проявлений аллергической патологии. Нарушений показателей в общеклиническом анализе мочи и кала у исследуемых нами младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом в момент обострения заболевания не выявлено.

В фазе полной клинической ремиссии, наступающей от начала наблюдения и лечения в среднем через $22,3 \pm 1,0$ суток, отмечалась нормализация самочувствия, аппетита, сна и улучшение общего состояния, прекращение выраженного кожного зуда и воспалительных проявлений на коже, уменьшение размеров периферических лимфатических узлов в диаметре, установление нормализации сердечных тонов. Эмоциональная неустойчивость у этих детей в периоде полной клинической ремиссии не исчезала.

В фазе обострения заболевания (табл. 2) у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом отмечалось достоверное уменьшение числа эритроцитов ($p < 0,001$), снижение уровня гемоглобина ($p < 0,001$) и понижение цветового показателя ($p < 0,001$) при отсутствии достоверного ускорения СОЭ.

Таблица 2

Параметры гемограммы
у детей раннего возраста с атопическим дерматитом ($M \pm m$)

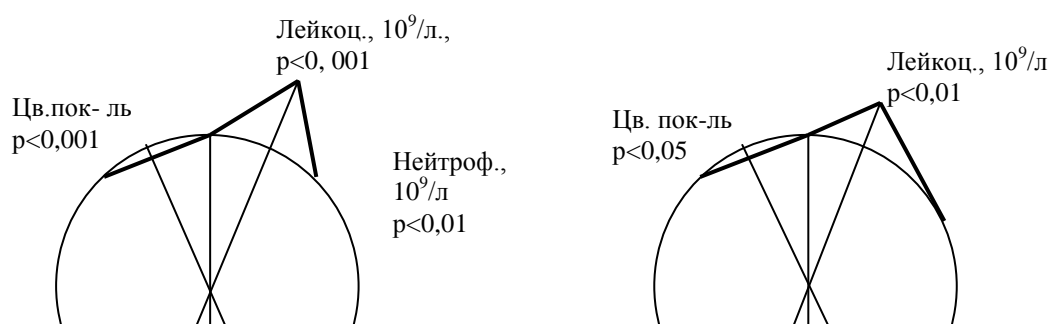
Параметры	Здоровые дети, n = 80	Больные АД, n = 65	
		фаза обострения	фаза ремиссии

Эритроциты, $10^{12}/л$	4,43±0,02	4,21±0,05*	4,36±0,15
Гемоглобин, г/л	133,50±1,00	118,98±1,52*	125,36±2,00*
Цветовой показатель	0,92±0,01	0,87±0,01*	0,87±0,02*
Лейкоциты, $10^9/л$	6,67±0,19	9,52±0,42*	7,92±0,41*
В том числе:			
нейтрофилы палочкоядерные	0,09±0,01	0,18±0,03*	0,12±0,03
нейтрофилы сегментоядерные	2,52±0,07	3,26±0,32*	2,71±0,31
лимфоциты	3,61±0,10	4,88±0,28*	4,20±0,32
моноциты	0,34±0,01	0,50±0,07*	0,41±0,06
эозинофилы	0,11±0,01	0,70±0,15*	0,48±0,05*
СОЭ, мм/ч	5,50±0,50	9,6±2,4	6,54±0,48

Прим.: «*» - $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями соматически здоровых детей

Со стороны лейкоцитарной формулы у пациентов с atopическим дерматитом в фазе обострения заболевания (табл. 2) выявлялось увеличение общего числа лейкоцитов ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$) и моноцитов ($p < 0,05$) и абсолютного числа палочкоядерных ($p < 0,01$) и сегментоядерных ($p < 0,05$) нейтрофилов, достоверное увеличение числа эозинофилов ($p < 0,001$). Во время клинической ремиссии (табл. 2) сохранялось увеличение общего числа лейкоцитов ($p < 0,01$) и абсолютного числа эозинофилов с тенденцией к уменьшению ($p < 0,001$), снижение уровня гемоглобина ($p < 0,001$) и цветового показателя ($p < 0,05$) при отсутствии достоверно значимых изменений других показателей общего анализа крови.

Изменения гемограммы у общей группы детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым atopическим дерматитом отражены на рис. 1.



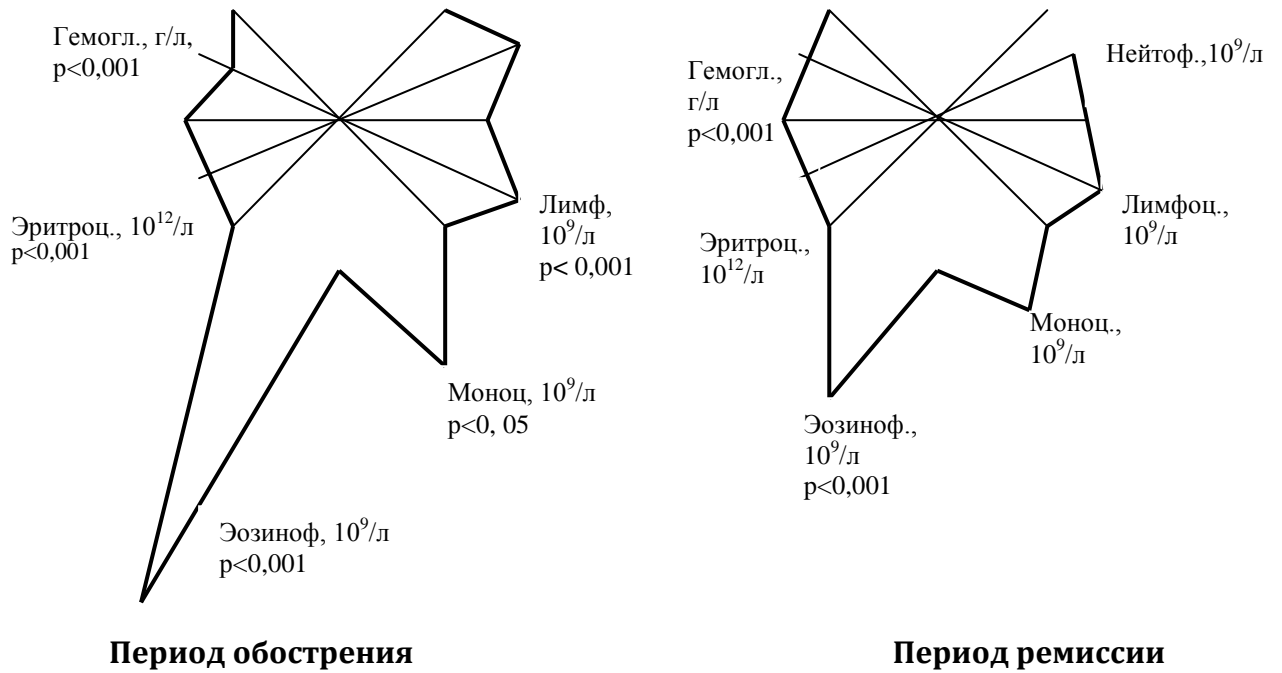


Рисунок 1. Параметры гемограммы у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

В табл. 3 представлены результаты, полученные при изучении показателей иммунного ответа у общей группы детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

Параметры иммунного ответа
у детей раннего возраста с атопическим дерматитом (M±m)

Параметры	Здоровые дети, n = 80	Больные АД, n = 65	
		фаза обострения	фаза ремиссии
CD3- субпопуляция лимф,%	64,30±1,17	56,35±1,41*	62,58±1,03
CD3-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	1,09±0,08	2,00±0,19*	2,26±0,16*
CD4- субпопуляция лимф,%	49,30±1,19	48,98±1,88	48,25±1,96
CD4- субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	0,93±0,02	0,96±0,11	1,21±0,12*
CD8- субпопуляция лимф,%	25,60±0,93	21,04±0,97*	22,89±1,11
CD8-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	0,48±0,01	0,47±0,09	0,50±0,06
ИРИ CD4/CD8	1,92±0,07	2,33±0,09*	2,10±0,06*
CD20-субпопуляция лимф,%	10,30±0,65	11,84±0,53	11,46±0,57
CD20-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,36±0,04*	0,30±0,05
Сывороточные Ig G, г/л	8,40±0,25	5,91±0,28*	7,24±0,23*
Сывороточные Ig A, г/л	0,57±0,03	0,37±0,02*	0,45±0,05*
Сывороточные Ig M, г/л	1,00±0,07	0,68±0,06*	0,81±0,05*
Сывороточные Ig E, МЕ/мл	94,00±25,90	318,39±50,72*	244,81±40,25*
ЦИК, ед.опт.пл.	0,070±0,003	0,073±0,008	0,072±0,007

Прим.: “*” – p<0,05-0,001 в сравнении с показателями соматически здоровых детей

Из табл. 3 видно, что у детей со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом во время обострения заболевания фиксировалось снижение относительного количества CD3-субпопуляций лимфоцитов (p<0,001) при повышении абсолютного числа этих клеток (p<0,001), снижение относительного числа CD8-субпопуляций лимфоцитов (p<0,001) и повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (p<0,05), повышение абсолютного числа CD20-субпопуляций лимфоцитов (p<0,001) в образцах

крови. В фазе клинической ремиссии (табл. 3) у детей раннего возраста с атопическим дерматитом регистрировалось повышение абсолютного числа CD3-субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,001$) и повышение абсолютного числа CD4-субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,05$) и абсолютного числа CD8-субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,05$) в образцах крови.

На рис. 2 представлены показатели относительного и абсолютного числа популяций и субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови у общей группы детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

Во время обострения заболевания у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом (табл. 3) наблюдалось выраженное понижение количества Ig G- ($p < 0,001$), Ig A- ($p < 0,001$) и Ig M- антител ($p < 0,001$) и резко выраженное увеличение количества общего Ig E ($p < 0,001$) в образцах крови. Во время клинической ремиссии у младенцев с атопическим дерматитом (табл. 3) также отмечалось снижение количества Ig G- ($p < 0,01$), Ig A- ($p < 0,05$) и Ig- M-антител ($p < 0,05$) при резком увеличении содержания общего Ig E ($p < 0,001$) в образцах крови, при этом отклонения отмеченных параметров были менее выраженными, чем в фазе обострения заболевания. Значимых изменений содержания ЦИК в образцах крови у младенцев с атопическим дерматитом во время обострения заболевания и клинической ремиссии (табл. 3) не наблюдалось.

На рис. 3 графически представлен уровень иммуноглобулинов основных классов в образцах крови у общей группы детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

В ходе исследования было выявлено, что у большего количества обследуемых детей (69%) обнаруживалось обсеменение кожных покровов различными штаммами стафилококка. При посевах материала с поражённых участков кожи у этих пациентов на желтково-солевой агар (ЖСА) в периоде обострения заболевания (рис. 4) чаще всего высевался *Staphylococcus aureus*

(44%), а у остальных пациентов – *Staphylococcus epidermidis* (27%), *Staphylococcus saprophyticus* (19%) или микробная ассоциация *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus saprophyticus* (10%).

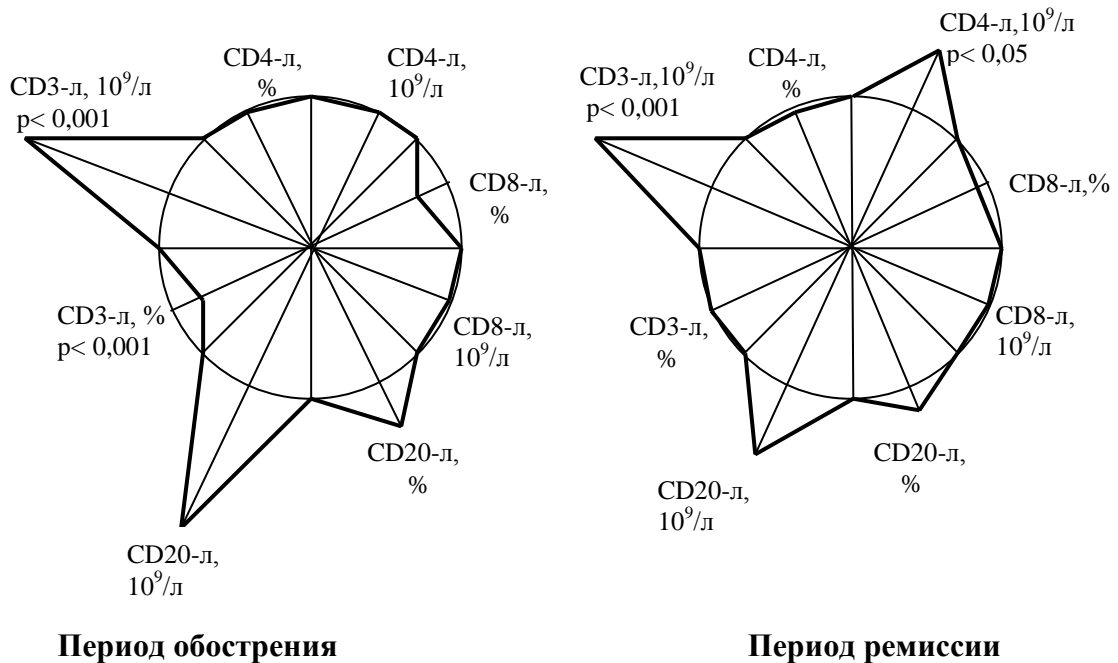


Рисунок 2. Популяции и субпопуляций лимфоцитов в образцах крови у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

В табл. 4 представлены результаты, полученные при изучении параметров неспецифической противомикробной резистентности у общей группы детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

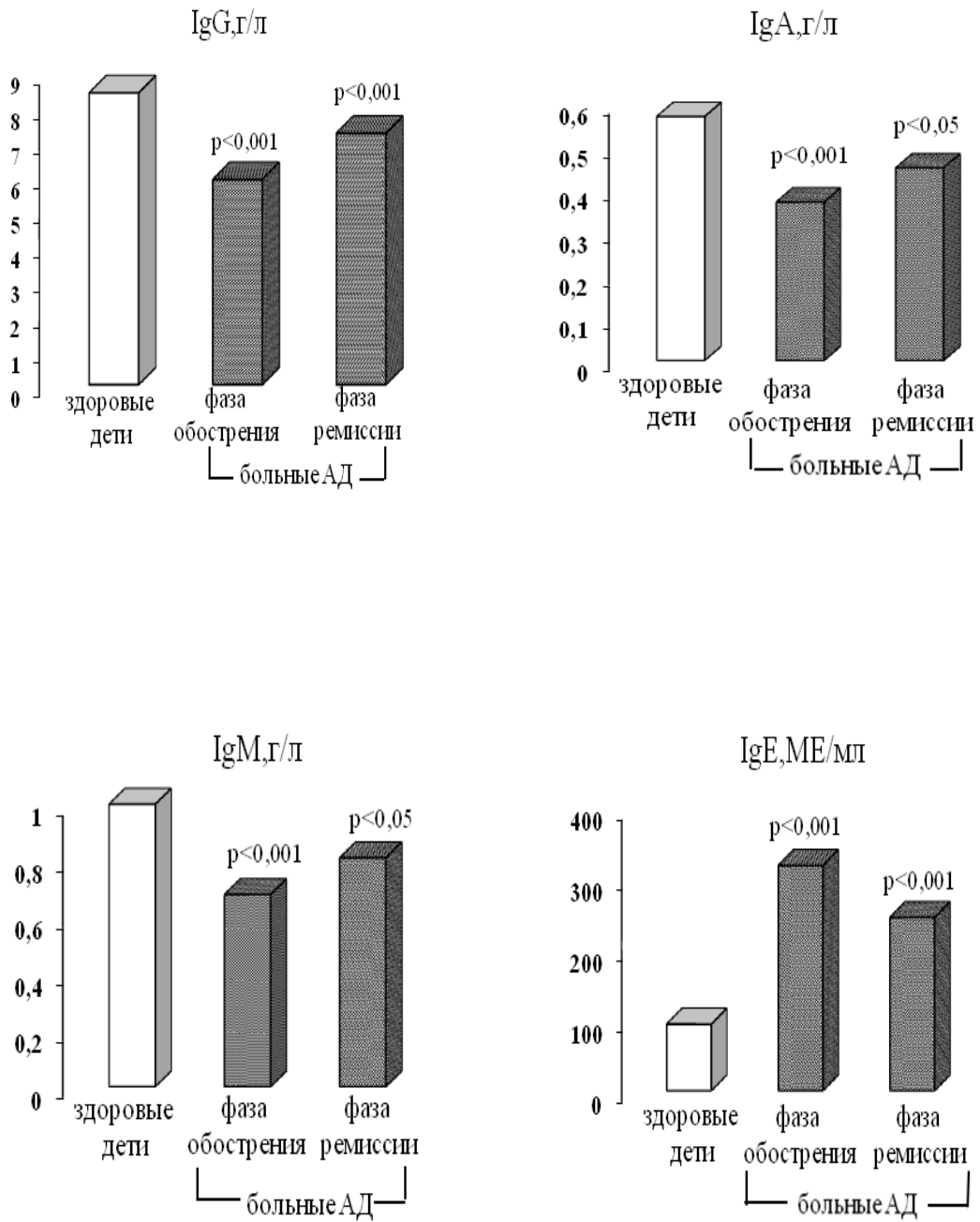


Рисунок 3. Уровень иммуноглобулинов в образцах крови у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

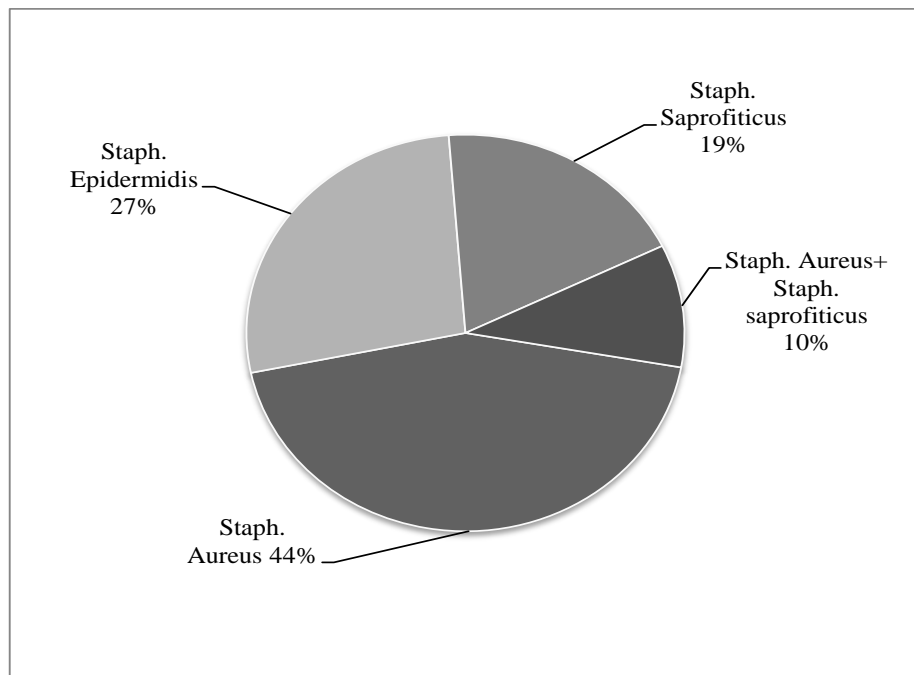


Рисунок 4. Результаты микробиологического посева с поражённых участков кожи у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

У младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом в фазе обострения заболевания регистрировалось увеличение содержания анти- α -стафилолизина ($p < 0,01$) в образцах крови, в фазе клинической ремиссии количество анти- α -стафилолизина также превышало его количество ($p < 0,05$) у соматически здоровых детей (табл. 4).

Уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови у общей группы детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом графически изображен на рис. 5.

Таблица 4

Параметры неспецифической противомикробной резистентности у детей раннего возраста с атопическим дерматитом
(M±m)

Параметры	Здоровые дети, n = 80	Пациенты с АД, n = 65	
		фаза обострения	Фаза ремиссии
Анти-α-стафилолизин, МЕ/мл	1,20±0,17	2,00±0,26*	1,73±0,21*
Показатели фагоцитоза:			
ФАН,%	73,40±1,66	59,02±2,93*	67,74±2,02*
ФИ	11,80±0,29	9,01±0,40*	10,28±0,60*
НСТ-тест	17,60±1,03	13,75±0,75*	16,47±0,62
TLR-2:			
экспрессия на лимфоцитах,%	0,11±0,01	0,12±0,02	0,24±0,09
экспрессия на лимфоцитах, пл., усл.ед.	1,67±0,06	1,75±0,17	3,01±0,28*
экспрессия на моноцитах,%	34,14±2,41	35,13±2,87	54,14±2,90*
экспрессия на моноцитах, пл., усл.ед.	1,43±0,03	1,40±0,05	1,49±0,11
экспрессия на нейтрофилах,%	0,25±0,02	0,34±0,08	1,19±0,15*
экспрессия на нейтрофилах, пл., усл.ед.	1,96±0,15	2,21±0,14	2,05±0,15
TLR-6:			
экспрессия на лимфоцитах,%	0,15±0,01	0,16±0,02	0,14±0,02
экспрессия на лимфоцитах, пл., усл.ед.	2,37±0,07	2,27±0,18	2,71±0,21
экспрессия на моноцитах,%	0,19±0,03	0,25±0,04	0,36±0,05*
экспрессия на моноцитах, пл., усл.ед.	2,32±0,06	2,23±0,20	2,85±0,24*
экспрессия на нейтрофилах,%	0,18±0,01	0,17±0,03	0,36±0,04*
экспрессия на нейтрофилах, пл., усл.ед.	1,73±0,08	1,87±0,17	2,78±0,26*

Прим.: «*» - p<0,05-0,001 в сравнении с показателями соматически здоровых детей

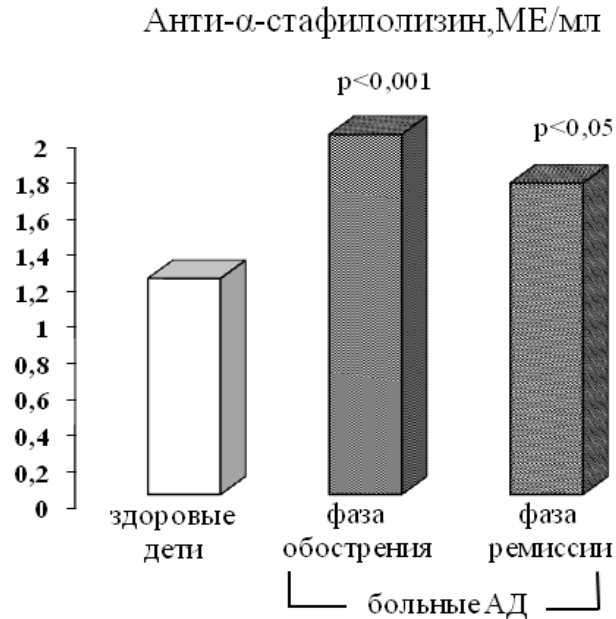


Рисунок 5. Уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови у общей группы детей раннего возраста с атопическим дерматитом

В фазе обострения заболевания у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом (табл. 4) регистрировалось достоверно выраженное понижение показателя уровня фагоцитарного индекса ($p < 0,001$), фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$). Из результатов, приведенных в табл. 4, видно, что подобные, хотя и менее значимые, изменения показателя фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,05$) и уровня фагоцитарного индекса ($p < 0,05$) фиксировались у младенцев с атопическим дерматитом и в фазе клинической ремиссии, но при этом не обнаруживалось достоверных значимых изменений НСТ-теста.

Графическое изображение показателей фагоцитоза у общей группы обследуемых детей отражено на рис. 6.

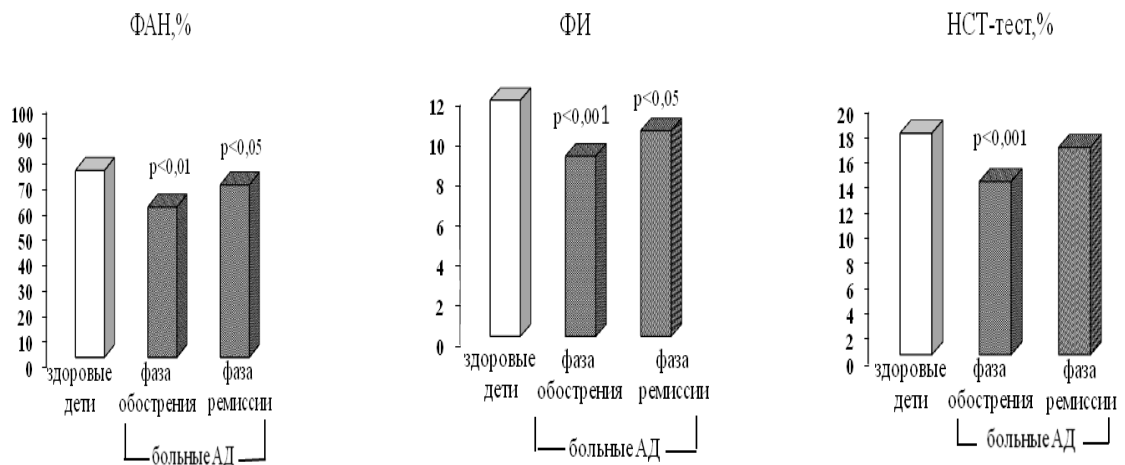


Рисунок 6. Показатели фагоцитоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

Во время обострения заболевания (табл. 4) у детей со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом не регистрировалось существенных изменений экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах. Во время клинической ремиссии у младенцев с атопическим дерматитом (табл. 4) регистрировалось повышение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на нейтрофилах ($p < 0,001$) и лимфоцитах ($p < 0,001$), увеличение относительного количества моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2 ($p < 0,001$). Одновременно у пациентов с атопическим дерматитом в фазе клинической ремиссии (табл. 4) выявлялось увеличение относительного числа нейтрофилов ($p < 0,001$) и моноцитов ($p < 0,01$), экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6, увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-6 на моноцитах ($p < 0,05$) и нейтрофилах ($p < 0,001$).

На рис. 7, 8, 9 и 10 графически представлены показатели экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на нейтрофилах,

моноцитах и лимфоцитах у общей группы детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

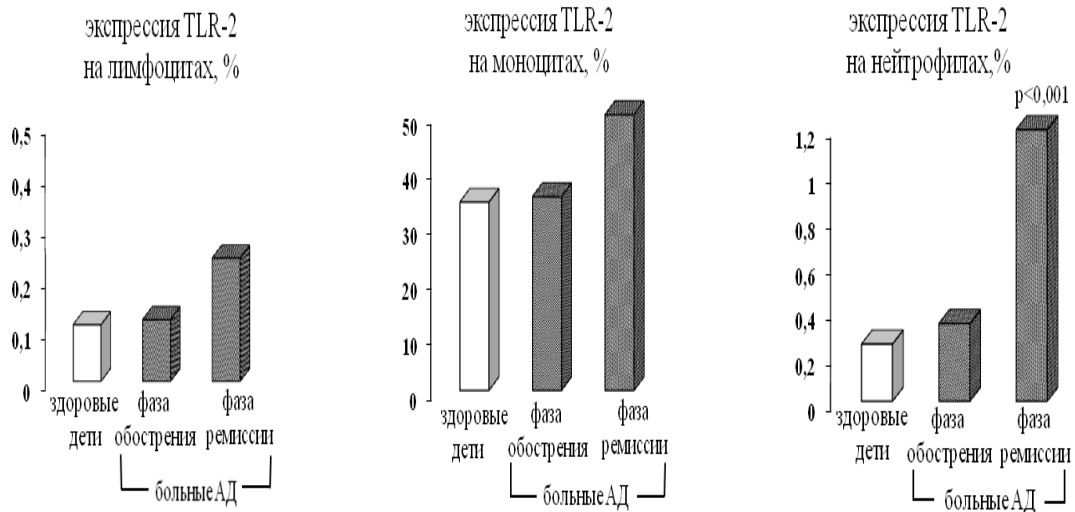


Рисунок 7. Относительное число лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2, у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

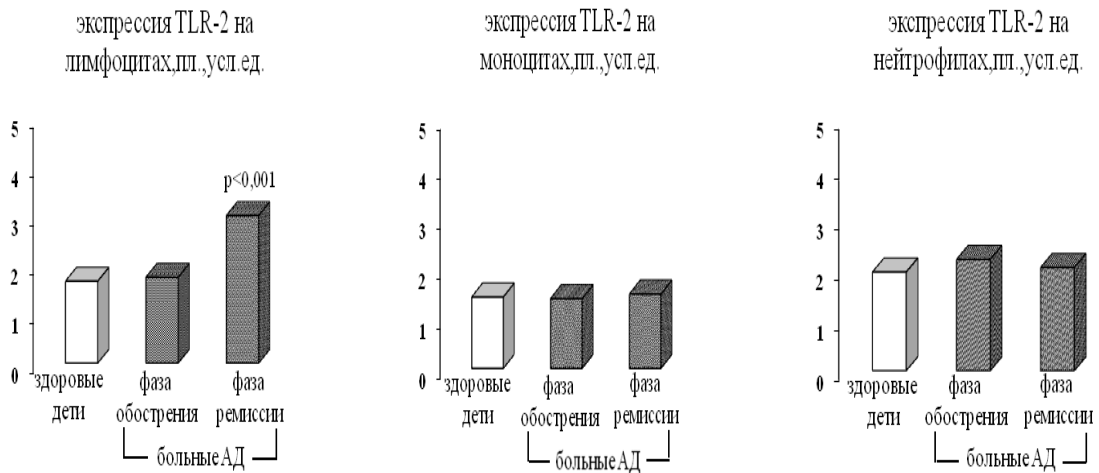


Рисунок 8. Плотность экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

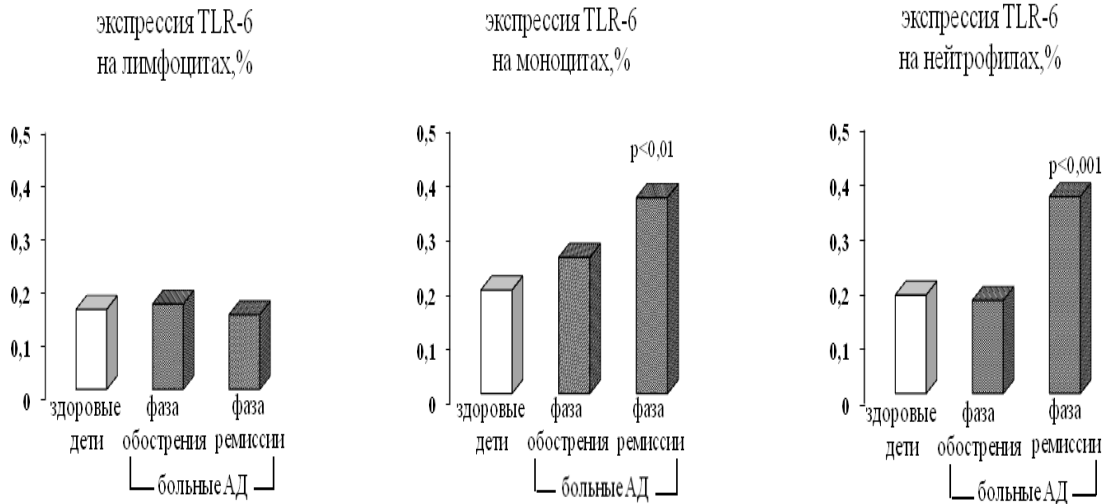


Рисунок 9. Относительное число лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6, у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

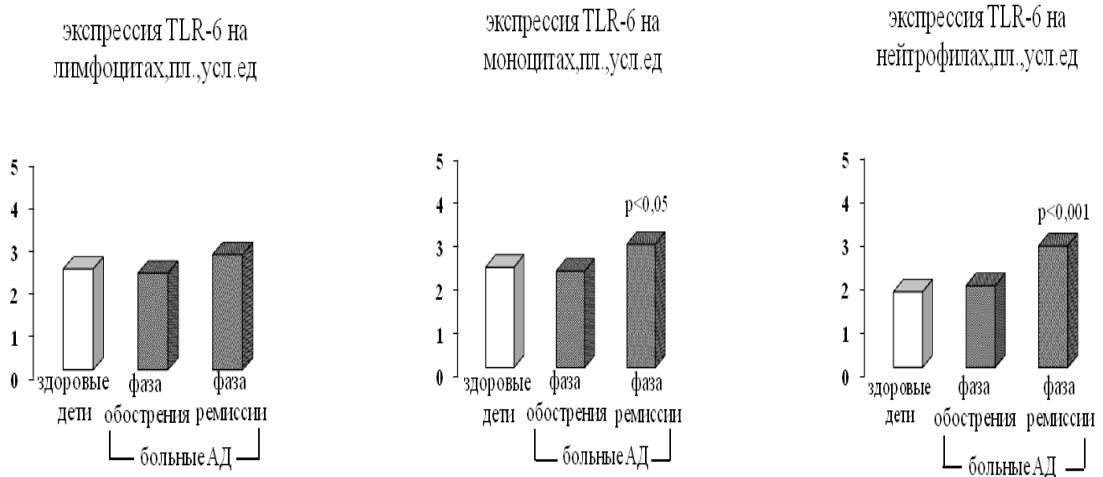


Рисунок 10. Плотность экспрессии Toll-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах у детей раннего возраста с атопическим дерматитом

В ходе собственных исследований выявлено, что среди наблюдаемых нами младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом преобладали дети мужского пола. Возникновению патологии у детей содействовали: наличие у близких родственников аллергических заболеваний, развитие у матери ранних и поздних гестозов, острых респираторных заболеваний, снижение гемоглобина у беременных в период вынашивания, гипогалактия, прекращение естественного вскармливания с добавлением в рацион ребенка молочных продуктов, неадаптированных смесей и др. Признаки аллергического диатеза регистрировались у подавляющего большинства наблюдаемых детей со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом. Первые признаки атопического дерматита у обследуемых детей были связаны с пищевой аллергией, однако, признаки поливалентной сенсибилизации организма к пылевым, эпидермальным и бытовым аллергенам наблюдались у всех пациентов. В первые три месяца жизни симптомы заболевания проявлялись у четверти детей с атопическим дерматитом, в первые шесть месяцев жизни - у большинства пациентов. В дальнейшем у всех исследуемых детей раннего возраста при обострении заболевания воспалительный процесс на кожных покровах проявлялся в виде элементов везикуло-папулёзной сыпи, явлений лихенификации с характерной локализацией, шелушением и сопровождался выраженным зудом. В фазе обострения заболевания у младенцев с атопическим дерматитом определялись эмоциональная неустойчивость, двигательная гиперактивность, нервозность, нарушение сна, изнуряющий кожный зуд, отмечался красный дермографизм, реже – белый. Во время ультразвукового исследования органов брюшной полости у большинства младенцев с атопическим дерматитом были выявлены признаки диффузных изменений структуры поджелудочной железы, дисфункция желчных путей по гипотоническому типу. У большей части обследуемых детей с атопическим дерматитом обнаруживалось обсеменение кожных покровов

стафилококком. При микробиологическом исследовании посевов с поражённых участков кожи у этих детей наиболее часто определялся золотистый стафилококк, реже высевались эпидермальные и сапрофитные стафилококки или микробная ассоциация золотистого и сапрофитного стафилококков. При анализе показателей периферической крови у обследуемых детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом в фазе обострения заболевания определялось снижение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина и цветового показателя, повышение общего числа лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в образцах крови, значительное увеличение эозинофилов. Регистрировались сдвиги показателей фагоцитоза, выраженные сдвиги уровня популяций и субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови, увеличение уровня Ig M-, Ig G-, Ig A- антител и высокое содержание общего Ig E, увеличение уровня анти- α -стафилолизина в образцах крови.

В стадии клинической ремиссии у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом основные симптомы заболевания не проявлялись, но при этом эмоциональная лабильность и красный дермографизм сохранялись. Во время клинической ремиссии у пациентов с атопическим дерматитом проявлялись изменения со стороны гемограммы, параметров иммунного статуса, уровня анти- α -стафилолизина в образцах крови, хотя отклонения указанных показателей были менее выраженными по сравнению с показателями в фазе обострения заболевания. Однако у детей раннего возраста с атопическим дерматитом в фазе клинической ремиссии выявилось усиление экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на лейкоцитах.

ГЛАВА 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОЗОНОМ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Задачей традиционной программы лечения исследуемых детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом являлась ликвидация обострения аллергического воспаления кожных покровов и других симптомов заболевания, понижение готовности организма больных к возникновению аллергической реакции и поддержание максимально возможной длительности клинической ремиссии.

Исходя из тактики проводимого лечения, а так же целей и задач настоящего исследования, всех младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом мы разделили на две группы. Первой группе исследуемых нами детей раннего возраста с атопическим дерматитом (33 пациента) проводили традиционную терапию, второй группе младенцев со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом (32 пациента) – традиционное лечение в комплексе с озонотерапией. Основными критериями для добавления озонотерапии в комплексную терапию детей с атопическим дерматитом являлось её бактерио-, фунги-, вируцидный эффекты, дезинтоксикационное, противовоспалительное, обезболивающее, иммуномодулирующее действия, оптимизация антиоксидантной системы, простота использования, минимум противопоказаний к назначению и побочных реакций при правильно подобранной дозе и методиках вводимых озонированных материалов.

Традиционная программа лечения и озонотерапия в сочетании с традиционной терапией у исследуемых групп детей способствовали нормализации общего состояния и аппетита, восстановлению сна, снижению,

а затем полному исчезновению зуда кожи и воспалительных изменений кожных покровов, сокращению и нормализации диаметра подмышечных, подчелюстных и передне-шейных лимфатических узлов (табл. 5). Через $25,1 \pm 1,1$ суток наблюдалось наступление полной клинической ремиссии у первой группы детей, получавших традиционную программу терапии, а через $19,6 \pm 0,9$ суток с первого дня лечения - у второй группы детей с атопическим дерматитом, дополнительно получавших озонотерапию в сочетании с традиционным лечением. Таким образом, у детей, которые получали озонотерапию в сочетании с традиционным лечением, достижение клинической ремиссии наблюдалось в среднем на 5,5 дней раньше, чем у детей, получавших традиционную программу терапии ($p < 0,001$).

В табл. 6 и 7 представлены результаты исследования показателей иммунологической реактивности у двух групп детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, получавших разные схемы терапии.

Согласно данным, представленным в табл. 6, видно, что у первой и второй групп младенцев во время обострения заболевания выявлялось снижение относительного ($p < 0,01$, $p < 0,001$) и повышение абсолютного числа CD3- субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,01$), снижение относительного числа CD8-субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p < 0,001$, $p < 0,001$), повышение абсолютного числа CD20-субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,01$) в образцах крови. Однако не было выявлено значимых отличий между относительным и абсолютным числом популяций и субпопуляций лимфоцитов в образцах крови у первой и второй групп младенцев со среднетяжелым атопическим дерматитом в фазе обострения заболевания.

Таблица 5

Динамика клинических симптомов при разных вариантах лечения у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом

Клинические симптомы	Сроки устранения клинических проявлений (сутки от начала лечения, $M \pm m$)	
	у группы пациенты АД, получавших традиционную программу лечения, n = 33	у группы больных АД, получавших озонотерапию в сочетании с комплексным лечением, n = 32
Нормализация общего состояния и аппетита	14,5±0,11	11,0±0,15*
Восстановление сна	12,4±0,10	11,0±0,16*
Исчезновение зуда кожи	12,6±0,10	11,2±0,14*
Исчезновение гиперемии кожи	22,5±0,14	17,5±0,19*
Устранение отёчности	14,4±0,10	13,0±0,15*
Устранение экссудации	16,5±0,10	11,0±0,14*
Устранение папулёзной сыпи	9,5±0,05	6,0±0,08*
Устранение лихенизации кожи	21,6±0,18	15,5±0,10*
Устранение сухости кожи	24,4±0,11	19,6±0,23*
Нормализация диаметра периферических лимфоузлов	24,3±0,12	20,0±0,16*

Прим.: «*» - $p < 0,001$ в сравнении с показателями у группы детей раннего возраста с атопическим дерматитом, получавших традиционную программу лечения

Неоднозначные изменения количества популяций и субпопуляций лимфоцитов в образцах крови (табл. 6) отмечались в фазе клинической ремиссии у первой и второй групп младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

У первой группы детей с атопическим дерматитом, получавших традиционную программу терапии (табл. 6), во время клинической ремиссии регистрировалось снижение относительного числа CD3-субпопуляции лимфоцитов ($p < 0,01$) при повышении абсолютного числа этих клеток ($p < 0,001$), повышение относительного числа CD4-субпопуляции лимфоцитов ($p < 0,01$), снижение относительного числа CD8-субпопуляции лимфоцитов ($p < 0,01$) и повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p < 0,01$), повышение абсолютного числа CD20-субпопуляции лимфоцитов ($p < 0,05$) в образцах крови. У второй группы младенцев со среднетяжелым атопическим дерматитом, получавших традиционное лечение в комплексе с озонотерапией (табл. 6), в фазе клинической ремиссии регистрировалось лишь повышение абсолютного числа CD3-субпопуляции лимфоцитов ($p < 0,001$) и абсолютного числа CD4-лимфоцитов ($p < 0,01$) в образцах крови. Вместе с тем уровень прочих лимфоцитарных клеток в образцах крови у них достоверно не различался от уровня этих клеток у соматически здоровых детей.

Графическое изображение содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в образцах крови у первой и второй групп младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом представлено на рис. 11 и 12.

Таблица 6

Популяции и субпопуляции лимфоцитов в образцах крови у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом при разных вариантах лечения (M±m)

Параметры	Здоровые дети, n = 80	Фаза обострения заболевания		Фаза клинической ремиссии	
		1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32	1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32
CD3-субпопуляция лимф, %	64,30±1,17	57,22±1,322*	53,48±1,51*	59,88±0,96*	65,28±1,11
CD3-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	1,09±0,08	1,98±0,21*	2,02±0,17*	2,01±0,18*	2,52±0,14*
CD4-субпопуляция лимф, %	49,30±1,19	49,45±1,93	48,52±1,83	48,24±1,82	48,25±2,11
CD4-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	0,93±0,02	0,94±0,13	0,98±0,09	1,11±0,08*	1,32±0,15*
CD8-субпопуляция лимф, %	25,60±0,93	21,44±1,12*	20,65±0,82*	22,11±0,85*	23,68±1,37
CD8-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	0,36±0,01	0,46±0,05	0,49±0,04	0,48±0,05	0,52±0,07
ИРИ CD4/CD8	1,92±0,07	2,31±0,07*	2,35±0,10*	2,18±0,08*	2,03±0,05
CD20-субпопуляция лимф, %	10,30±0,60	12,11±0,45	11,58±0,62	11,72±0,67	11,20±0,48
CD20-субпопуляция лимф, 10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,35±0,03*	0,38±0,06*	0,33±0,05*	0,28±0,06

Прим.: “*” – p<0,05-0,001 в сравнении с параметрами соматически здоровых детей

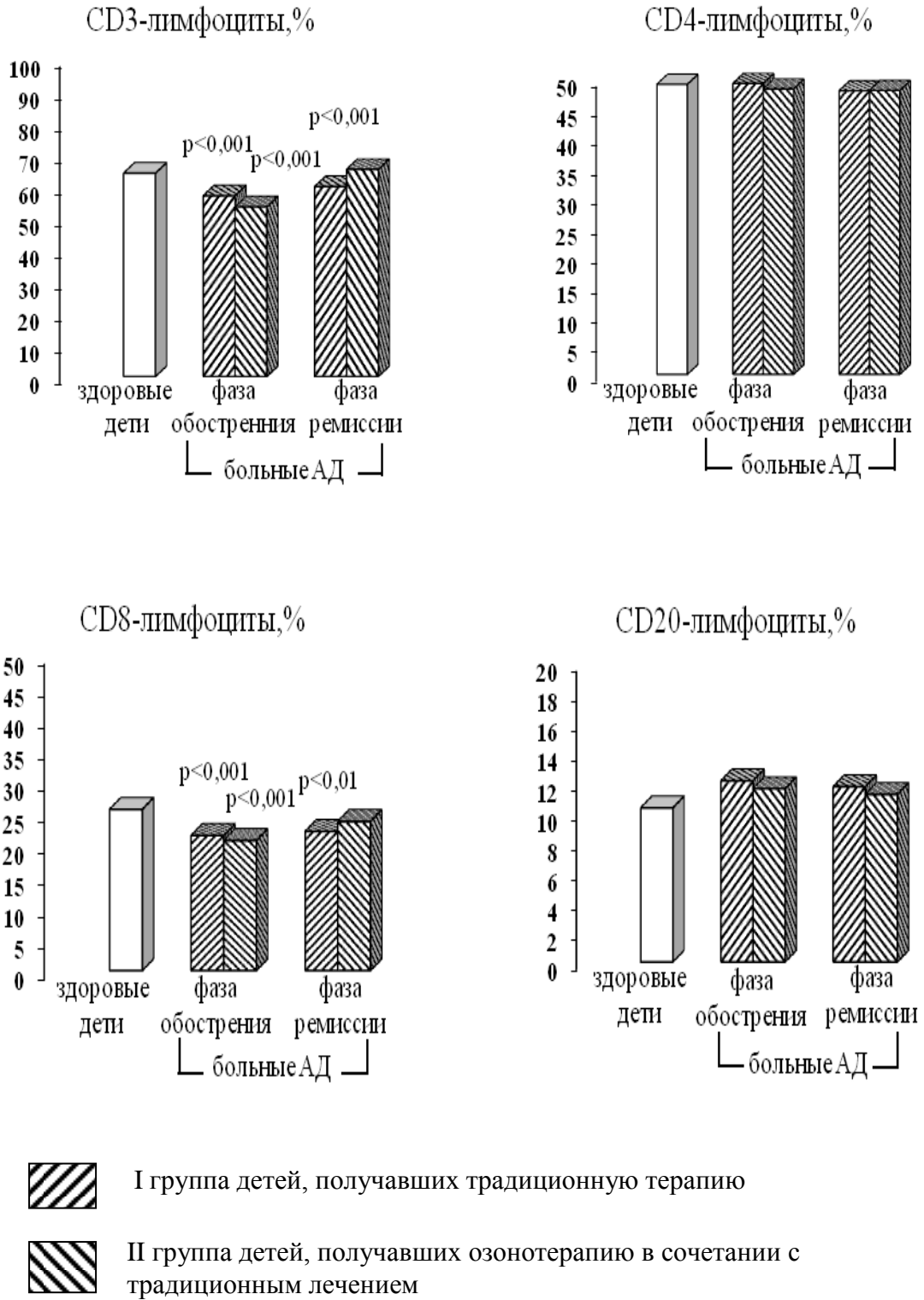


Рисунок 11. Относительное число CD3-, CD4-, CD8- и CD20-клеток в образцах крови в первой и второй группах детей раннего возраста с атопическим дерматитом

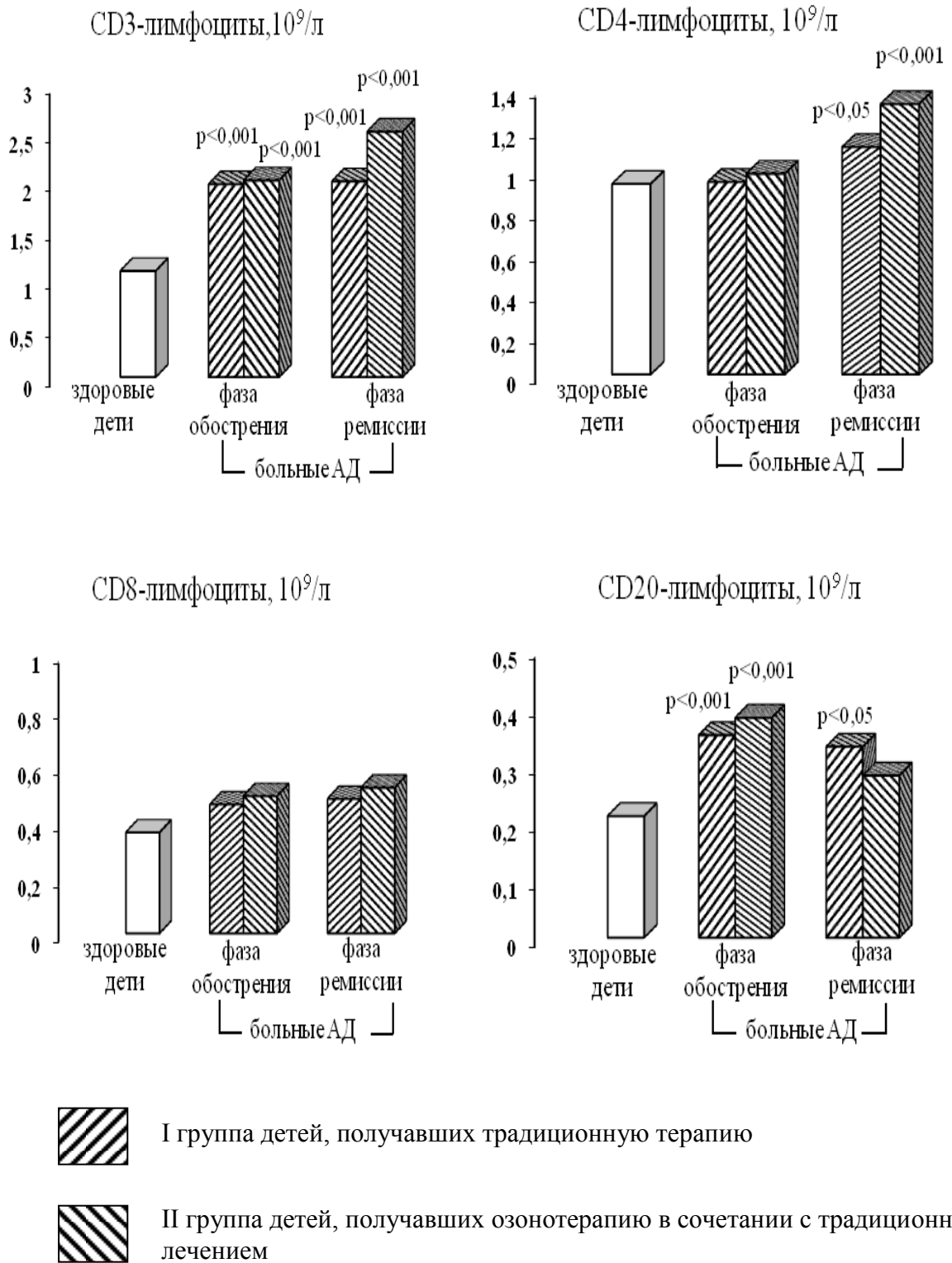


Рисунок 12. Абсолютное число CD3-, CD4-, CD8- и CD20-клеток в образцах крови в первой и второй группах детей раннего возраста с атопическим дерматитом

В фазе обострения заболевания (табл. 7) у первой и второй групп младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом регистрировалось понижение уровня сывороточных Ig G ($p < 0,001$, $p < 0,001$), Ig A ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и Ig M ($p < 0,001$, $p < 0,001$), значимое увеличение уровня общего Ig E ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в образцах крови.

В фазу клинической ремиссии у первой группы детей с атопическим дерматитом, получавших традиционную программу терапии (табл. 7), также наблюдалось уменьшение количества сывороточных Ig G ($p < 0,001$), Ig A ($p < 0,01$) и Ig M ($p < 0,001$) при достоверно значимом увеличении содержания общего Ig E ($p < 0,001$) в образцах крови, в то время как у второй группы младенцев с атопическим дерматитом, получавших озонотерапию в сочетании с традиционным лечением, в фазе клинической ремиссии (табл. 7) регистрировалось лишь увеличение количества общего Ig E ($p < 0,001$) в образцах крови. Не выявлено статистически достоверных различий уровня ЦИК в образцах крови у первой и второй групп младенцев с атопическим дерматитом (табл. 7) во время клинической ремиссии и обострения заболевания. Содержание Ig G, Ig M, Ig A, Ig E в сыворотке крови у первой и второй групп больных представлено на рисунке 13.

В табл. 8 и 9 представлены результаты, выявленные при изучении показателей неспецифической противомикробной резистентности у двух групп младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, получавших разные схемы терапии.

В первой и второй группах обследуемых детей (табл. 8) во время обострения заболевания регистрировалось увеличение количества анти- α -стафилолизина в сыворотке крови ($p < 0,01$, $p < 0,02$), понижение значений фагоцитарного индекса ($p < 0,001$, $p < 0,001$), понижение уровня фагоцитарной активности нейтрофильных клеток ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Достоверно значимых отличий между количеством анти- α -

стафилолизина в образцах крови и параметрами фагоцитоза у первой и второй групп младенцев с атопическим дерматитом в фазе обострения заболевания не выявлено. Во время наступления клинической ремиссии у первой группы детей раннего возраста с атопическим дерматитом, получавших традиционную программу терапии (табл. 8), наблюдалось увеличение количества анти- α -стафилолизина в образцах крови ($p < 0,01$), уменьшение значения показателей фагоцитоза (фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,01$), уменьшение уровня индекса фагоцитоза ($p < 0,001$) и теста восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов ($p < 0,05$), одновременно с тем у второй группы младенцев с атопическим дерматитом, получавших озонотерапию в сочетании с традиционным лечением (табл. 8), уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови и параметры фагоцитоза достоверно не имели отличия от этих параметров у соматически здоровых детей.

Уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови, значения показателей фагоцитоза (постановка НСТ- теста, индекса фагоцитоза и фагоцитарной активности нейтрофилов) у первой и второй групп детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом изображены на рис. 14 и 15.

Таблица 7

Содержание циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов в образцах крови у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом при разных вариантах лечения ($M \pm m$)

Параметры	Здоровые дети, n = 80	фаза обострения заболевания		фаза клинической ремиссии	
		1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32	1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32
Сывороточные IgG- антитела, г/л	8,40±0,25	5,56±0,27*	6,27±0,28*	6,28±0,18*	8,21±0,30
Сывороточные IgA- антитела, г/л	0,57±0,03	0,38±0,03*	0,36±0,02*	0,41±0,04*	0,49±0,06
Сывороточные IgM- антитела, г/л	1,00±0,07	0,65±0,06*	0,71±0,05*	0,70±0,04*	0,92±0,05
Сывороточные IgE- антитела, МЕ/мл	94,00±25,90	325,11±50,21*	311,22±51,24*	284,51±48,32*	205,11±32,18*
ЦИК, ед.опт.пл.	0,070±0,003	0,068±0,007	0,073±0,008	0,072±0,009	0,073±0,005

Прим.: «*» - $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями соматически здоровых детей

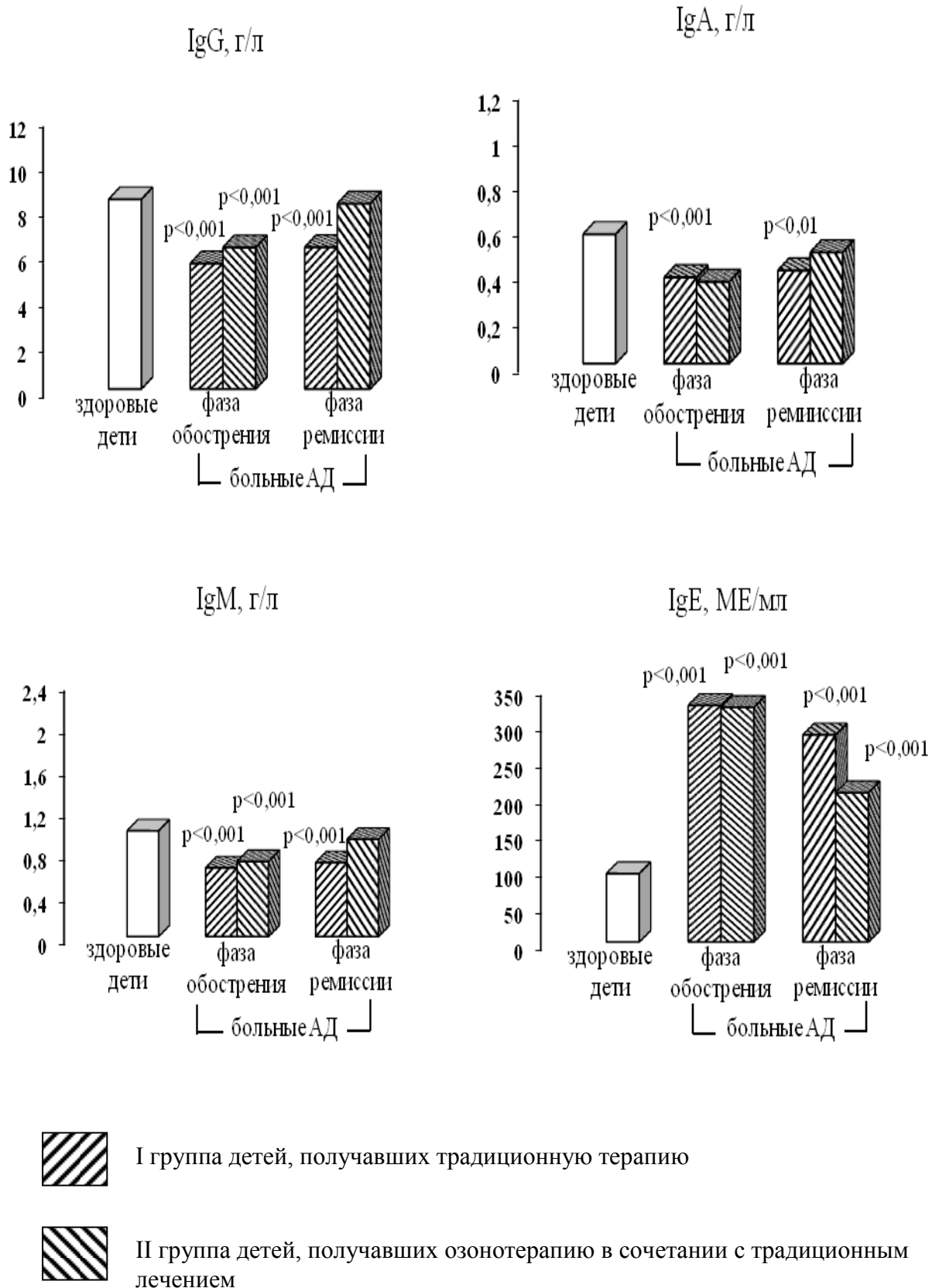


Рисунок 13. Количество иммуноглобулинов в образцах крови в первой и второй группах детей раннего возраста с атопическим дерматитом

Таблица 8

Уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови и значения фагоцитоза у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом при разных вариантах лечения ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети, n = 80	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32	1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32
Анти- α -стафило- лизин, МЕ/мл	1,20 \pm 0,17	2,02 \pm 0,25*	1,99 \pm 0,28*	1,98 \pm 0,23*	1,46 \pm 0,20
ФАН, %	73,40 \pm 1,66	57,84 \pm 3,11*	60,21 \pm 2,75*	64,11 \pm 2,98*	71,38 \pm 1,45
ФИ	11,80 \pm 0,29	9,25 \pm 0,33*	8,78 \pm 0,47*	8,98 \pm 0,25*	11,58 \pm 0,36
НСТ-тест, %	17,60 \pm 1,03	14,25 \pm 0,88*	13,25 \pm 0,62*	14,72 \pm 0,72*	18,23 \pm 0,52

Прим.: "*" – $p < 0,005-0,001$ в сравнении с показателями соматически здоровых детей

Анти- α -стафилолизин, МЕ / мл

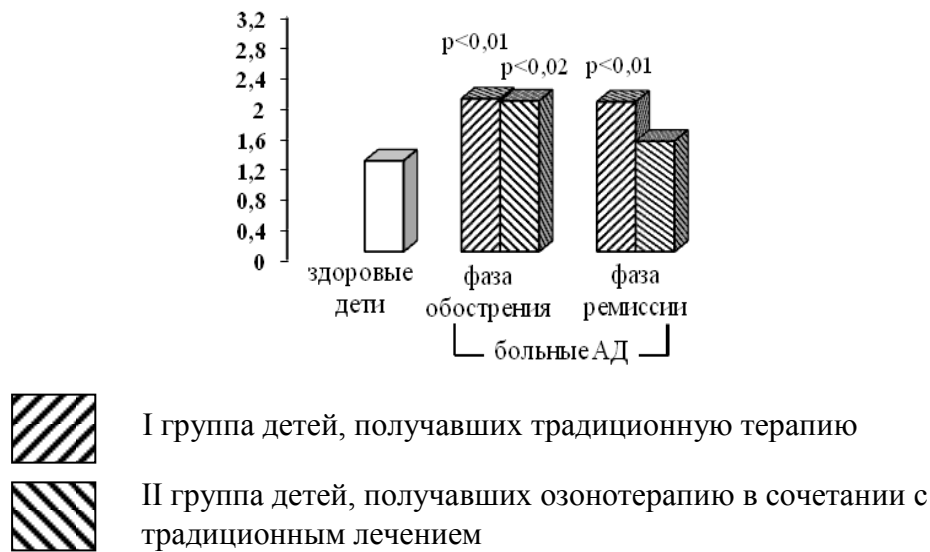


Рисунок 14. Уровень анти- α -стафилолизина в образцах крови у первой и второй групп детей раннего возраста с атопическим дерматитом

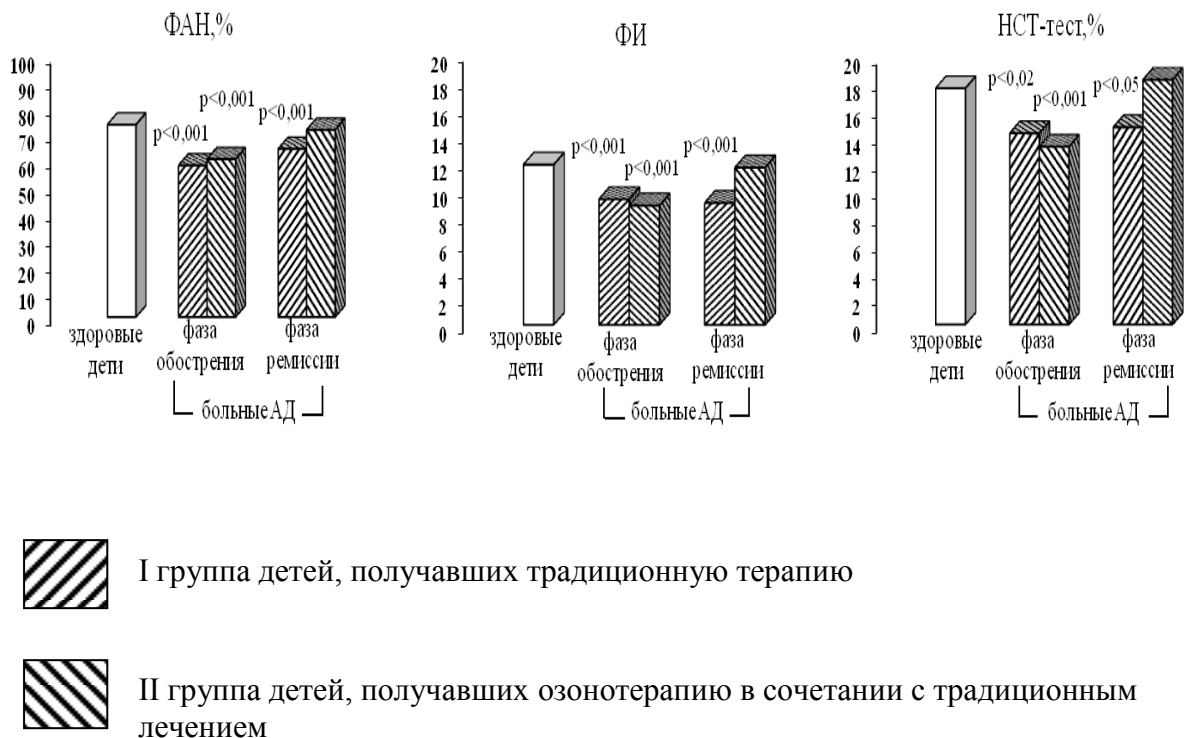


Рисунок 15. Значения фагоцитоза у первой и второй групп детей раннего возраста с атопическим дерматитом

В первой и второй группах пациентов раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом в фазе обострения достоверных отличий относительного числа лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2 и Toll-подобные рецепторы-6, а также плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на указанных лейкоцитарных клетках не наблюдалось (табл. 9). В фазе клинической ремиссии в первой группе пациентов (табл. 9) отмечалось увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах ($p < 0,001$), повышение относительного числа моноцитов ($p < 0,001$) и относительного числа нейтрофилов ($p < 0,001$), экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2, и повышение относительного числа нейтрофилов ($p < 0,01$), экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6. Во второй группе пациентов (табл. 9), в фазе клинической ремиссии было отмечено увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах ($p < 0,001$) и моноцитах ($p < 0,001$), повышение относительного числа лимфоцитов ($p < 0,05$), относительного числа моноцитов ($p < 0,001$) и относительного числа нейтрофилов ($p < 0,001$), экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2. В тоже время, у второй группы младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, получавших озонотерапию в сочетании с традиционным лечением (табл. 9), во время клинической ремиссии констатировалось повышение относительного числа моноцитов ($p < 0,001$) и относительного числа нейтрофилов ($p < 0,001$), экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6, а также увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах ($p < 0,001$), моноцитах ($p < 0,001$) и нейтрофилах ($p < 0,001$).

На рис. 16, 17, 18 и 19 графически изображены результаты, полученные при изучении экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах у первой группы младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом,

Таблица 9

Экспрессия Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом при разных вариантах лечения (M±m)

Показатели	Здоровые дети, n = 80	Фаза обострения заболевания		Фаза клинической ремиссии	
		1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32	1-я группа пациентов АД, n = 33	2-я группа пациентов АД, n = 32
Экспрессия TLR-2					
на лимф.,%	0,11±0,01	0,11±0,01	0,14±0,02	0,20±0,08	0,29±0,09*
на лимф.,пл.,у.ед.	1,67±0,06	1,82±0,18	1,69±0,16	3,00±0,29*	3,02±0,27*
на мон.,%	34,14±2,41	36,88±2,97	33,38±2,78	50,86±3,27*	57,43±2,54*
на мон.,пл.,у.ед.	1,43±0,03	1,50±0,07	1,31±0,04	1,54±0,19	1,45±0,12
на нейт.,%	0,25±0,02	0,38±0,08	0,30±0,08	0,98±0,13*	1,41±0,17*
на нейт.,пл.,у.ед.	1,96±0,15	2,14±0,18	2,28±0,10	2,02±0,17	2,09±0,14
Экспрессия TLR-6					
на лимф.,%	0,15±0,01	0,14±0,03	0,18±0,02	0,11±0,02	0,17±0,01
на лимф.,пл.,у.ед.	2,37±0,07	2,43±0,24	2,11±0,12	1,98±0,21	3,45±0,20*
на мон.,%	0,19±0,03	0,26±0,05	0,24±0,02	0,28±0,05	0,45±0,04*
на мон.,пл.,у.ед.	2,32±0,06	2,28±0,16	2,18±0,25	2,39±0,21	3,31±0,27*
на нейт.,%	0,18±0,01	0,19±0,04	0,16±0,01	0,30±0,04*	0,33±0,03*
на нейт.,пл.,у.ед.	1,73±0,08	1,87±0,21	1,88±0,13	2,07±0,26	3,49±0,26*

Прим.: «*» - p<0,05-0,001 в сравнении с показателями соматически здоровых детей

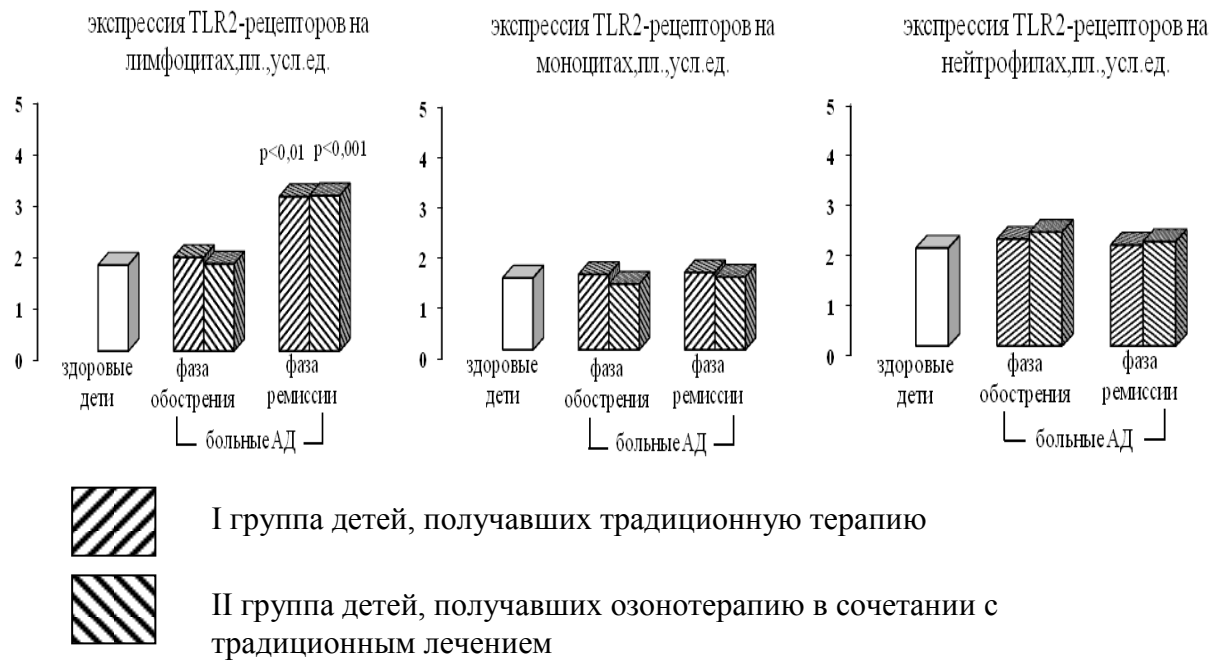


Рисунок 16. Плотность экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах у первой и второй групп детей с атопическим дерматитом

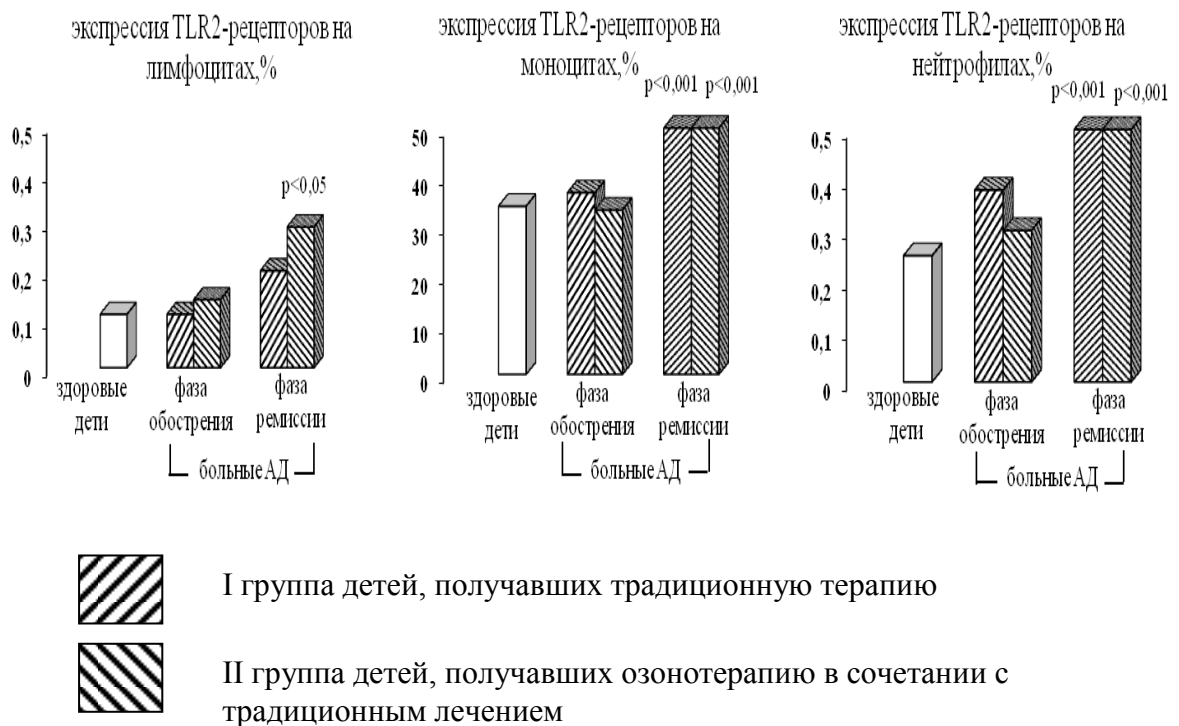


Рисунок 17. Относительное число лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2, у первой и второй групп детей с атопическим дерматитом

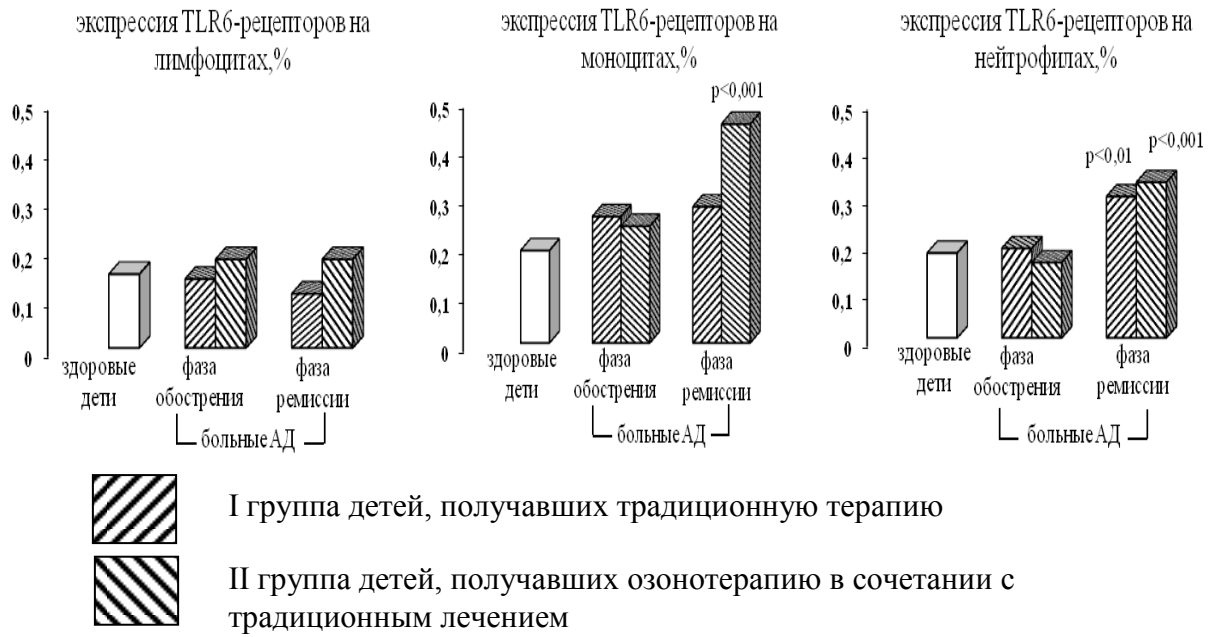


Рисунок 18. Относительное число лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6, у первой и второй групп пациентов с атопическим дерматитом

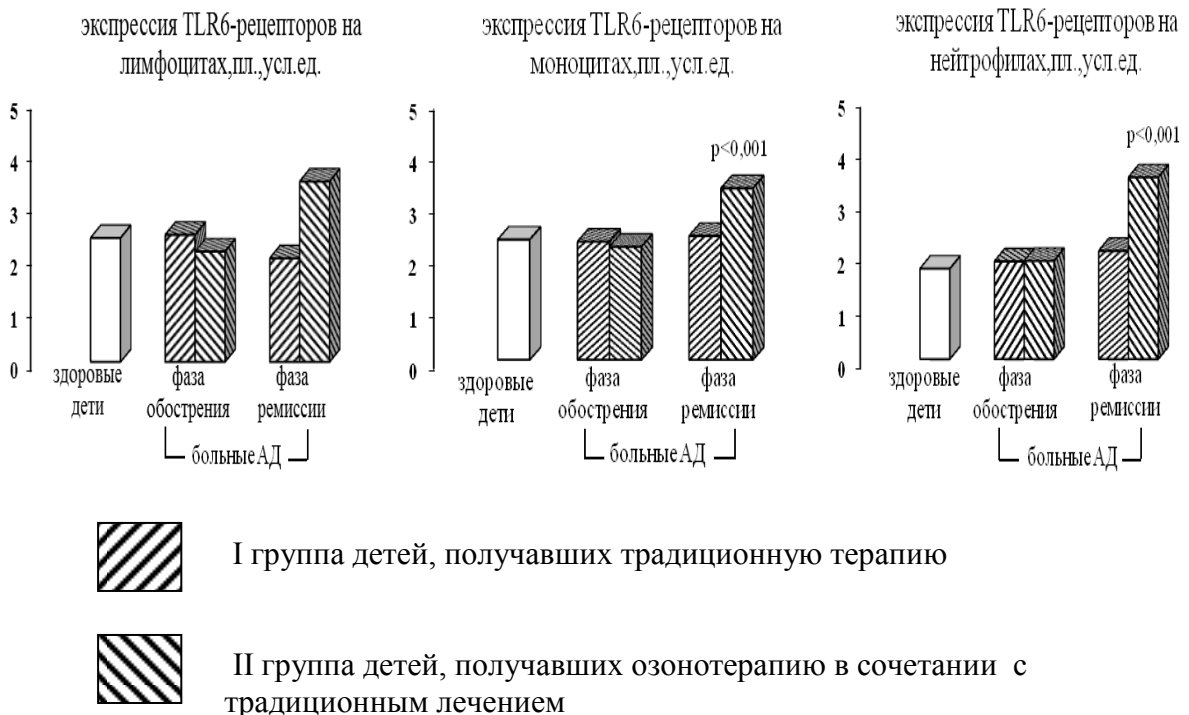


Рисунок 19. Плотность экспрессии Toll-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах у первой и второй групп детей с атопическим дерматитом

получавших традиционную программу терапии, и у второй группы младенцев, получавших озонотерапию в комплексе с традиционным лечением. Для наглядности клинической эффективности традиционной программы терапии и комплексного лечения в сочетании с озонотерапией и воздействия этих методов лечения на показатели иммунологической реактивности и неспецифической противомикробной резистентности у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом представим два примера из числа собственных исследований и клинических наблюдений.

Клинический пример №1

Н. Олег, 1 год 10 месяцев, поступил на приём с жалобами на тревожный сон, плохой аппетит, беспокойство, капризность, появление высыпаний на коже. Из анамнеза: у матери ребёнка аллергический дерматит с детства. Ребёнок от второй беременности, первая беременность была прервана медицинским абортom по желанию матери. Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии, по поводу чего мать получала лечение в стационаре. Роды на 38 неделе, естественные, не осложнённые. Масса тела при рождении 3800 г, длина тела 50 см, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ, ребенок выписан на 5-е сутки. До 4 месяцев находился на грудном вскармливании, после чего получал смешанное вскармливание (адаптированные молочные смеси). В возрасте 1 года был госпитализирован в стационар с диагнозом бронхит с обструктивным синдромом. Изменения на коже у ребёнка, со слов матери, стали появляться в возрасте 4 месяцев после введения в рацион питания молочных смесей. Позднее сыпь на коже отмечалась у мальчика после введения антибиотиков. Рецидивы заболевания возникали каждые 2-4 месяца. Объективно: состояние ребёнка удовлетворительное, тревожный, капризничает. Телосложение правильное, питание повышенное. Отмечается

экзема островкового характера на коже лица, шеи и волосистой части головы, ягодиц; на коленных и локтевых сгибах и внутренней поверхности бёдер – папулёзная сыпь с лихенизацией. На коже имеются следы расчёсов, выявляется красный дермографизм. Периферические лимфоузлы: затылочные и шейные до 2 см в диаметре, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, мягкой консистенции. Носовое дыхание не затруднено, в лёгких пуэрильное. Пульс 110 в 1 минуту, тоны сердца ритмичные, ясные. Печень выступает от края рёберной дуги на 1,5 см, консистенция- мягкая, селезёнка не пальпируется. Диурез и стул без особенностей. Диагноз: atopический дерматит, среднетяжёлое течение, распространённый, с преобладанием пищевой аллергии, период обострения. Иммунограмма от 04.10.2012 г.: CD3-субпопуляция лимф – 67%, $2,04 \times 10^9/\text{л}$, CD4- субпопуляция лимф – 46%, $0,45 \times 10^9/\text{л}$, CD8-субпопуляция лимф – 35%, $0,37 \times 10^9/\text{л}$, CD20-субпопуляция лимф – 17%, $0,23 \times 10^9/\text{л}$; классы иммуноглобулинов: ЦИК – 0,077 ед. опт. пл., Ig G – 5,3 г/л; Ig A – 0,2 г/л; Ig M – 0,45 г/л; Ig E – 429 МЕ/мл; анти- α -стафилолизин – 2 МЕ/мл, ФАН – 52%, ФИ – 7,6, НСТ-тест – 9%, экспрессия TLR-2: на лимфоцитах – 0,02%, 4,33 пл., усл. ед., на моноцитах – 29,0%, 1,17 пл., усл.ед., на нейтрофилах – 0,16%, 2,16 пл., усл. ед., экспрессия TLR-6: на лимфоцитах – 0,05%, 2,14 пл., усл. ед., на моноцитах – 0,08%, 2,28 пл., усл.ед., на нейтрофилах – 0,28 пл., усл. ед. Пациенту было назначено лечение в виде элиминационной диеты, наружно - противовоспалительная терапия и применение лечебных косметических средств (смазывание поражённых участков кожи Мометазона фууроатом на кремовой основе, купания с применением кремовой эмульсии для мытья Эмолиум и триактивным кремом Эмолиум П). Лекарственная терапия (курсы лечения Цетиризином, Хилак-форте, Креоном10000). На фоне проводимого лечения у мальчика наблюдалась положительная динамика с улучшением самочувствия, уменьшением и исчезновением кожного зуда и воспалительных изменений кожных покровов, нормализацией размеров периферических узлов и наступлением клинической

ремиссии через 28 суток от начала лечения. Иммунограмма от 28.10.2012 г.: CD3- субпопуляций лимф – 68%, $1,65 \times 10^9$ /л, CD4- субпопуляций лимф – 51%, $0,79 \times 10^9$ /л, CD8- субпопуляций лимф – 37%, $0,54 \times 10^9$ /л, CD20- субпопуляций лимф – 15%, $0,32 \times 10^9$ /л, ЦИК – 0,064 ед.опт.пл.; Ig G – 4,7 г/л; Ig A – 1,7 г/л; Ig M – 1,9 г/л; Ig E – 253 МЕ/мл; анти- α -стафилолизин – 1,9 МЕ/мл, ФАН – 76%, ФИ – 11%, НСТ-тест – 19%, экспрессия TLR-2: на лимфоцитах – 0,03%, 1,01 пл.усл.ед., на моноцитах – 49,2%, 1,2 пл.усл.ед., на нейтрофилах – 0,02%, 1,59 пл.усл.ед., экспрессия TLR-6: на лимфоцитах – 0,03%, 1,33 пл.усл.ед., на моноцитах – 0,1%, 4,22 пл.усл.ед., на нейтрофилах – 0,02%, 2,05 пл.усл.ед.

Клинический пример №2

Ж. Ждан, 2 года 6 месяцев, поступил на приём с жалобами на сухость кожи, появление высыпаний на лице, разгибательных и сгибательных поверхностях локтевых, лучезапястных суставов, сопровождающихся интенсивным зудом, нарушающим сон ребёнка, снижение аппетита, раздражительность. Из анамнеза стало известно, что ребёнок от первой беременности, на фоне водянки беременных на сроке 20-22 недели, гипохромной анемии лёгкой степени тяжести. Роды срочные, не осложненные. При рождении масса тела 3760 г, рост – 54 см, оценка по шкале Апгар – 7-9 баллов. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ, в периоде ранней адаптации наблюдалась гипоксико-ишемическая энцефалопатия I степени, синдром угнетения, кандидоз слизистых и кожи. Выписан со второго этапа выхаживания на 18 сутки под наблюдение участкового педиатра и невролога. Мальчик получал грудное вскармливание до 5 месяцев. Первые признаки заболевания в виде высыпаний на коже у ребенка появились в возрасте 2 месяцев после нарушения диеты матерью. Указанные явления быстро купировались после назначения фенистила и кальция глюконата. В

последующем обострения атопического дерматита отмечались после введения различных блюд прикорма, особенно во втором полугодии жизни. В дальнейшем рецидивы заболевания возникали каждые 3-4 месяца. В анамнезе у мальчика перенесенные частые ОРЗ, по поводу которых он наблюдался в группе часто болеющих детей, в возрасте 7 месяцев он перенёс очаговую пневмонию с бронхообструктивным синдромом. Наследственностьотягощена: у папы нейродермит. При осмотре – общее состояние мальчика ближе к удовлетворительному, ребёнок активный, но тревожный. Телосложение правильное, питание умеренное. На лице отмечается продольная суборбитальная складка (линия Денни-Моргана), за ушными раковинами – микротрещины. Кожные покровы сухие, в области щёк и подбородка мелкие эрозии на фоне гиперемированной кожи, на тыле кистей, коже верхних и нижних конечностей, живота – везикуло-папулёзные элементы с явлениями лихенизации. Периферические лимфоузлы (затылочные, подчелюстные, передне- и заднешейные) увеличены до размеров горошины, мягкие, б/болезненные при пальпации, между собой и окружающими тканями не спаянные. Сердечные тоны ритмичные, выслушивается функциональный систолический шум на верхушке. При поверхностной пальпации живот мягкий, б/б, печень пальпируется у края рёберной дуги, мягкой консистенции. Стул, со слов мамы, оформленный, диурез сохранен.

Диагноз: атопический дерматит, младенческая форма, распространённый, среднетяжёлое течение, с преобладанием пищевой аллергии, период обострения. Иммунограмма от 10.07.2012г.: CD3- субпопуляций лимф – 68%, $3,84 \times 10^9/\text{л}$, CD4-субпопуляций лимф – 32%, $1,31 \times 10^9/\text{л}$, CD8-субпопуляций лимф – 24%, $1,02 \times 10^9/\text{л}$, CD20-субпопуляций лимф – 5%, $0,31 \times 10^9/\text{л}$; классы иммуноглобулинов Ig G – 5,4 г/л; Ig A – 0,3 г/л; Ig M – 0,6 г/л; Ig E – 489 МЕ/мл; ЦИК – 0,115 ед.опт.пл., анти- α -стафилолизин – 2,4 МЕ/мл, ФАН – 54%, ФИ – 6,9, НСТ-тест – 5%, экспрессия TLR-2: на лимфоцитах – 0,01%, 1,01 пл.усл.ед., на моноцитах – 20,1%, 1,14 пл.усл.ед.,

на нейтрофилах – 0,02%, 1,58 пл.усл.ед., экспрессия TLR-6: на лимфоцитах – 0,01%, 1,1 пл.усл.ед., на моноцитах – 0,01%, 1,02 пл.усл.ед., на нейтрофилах – 0,15%, 2,26 пл.усл.ед. Пациенту было назначена гипоаллергенная диета, наружная противовоспалительная терапия с применением лечебных косметических средств (смазывание поражённых участков кожи кремом Мометазона фууроатом, купания с использованием кремовой эмульсии для купания Эмолиум, а после купания триактивного увлажняющего крема Эмолиум П, лекарственная терапия (курсы лечения Цетиризином, Хилак-форте, Креоном10000). Кроме того, больному проводился курс лечения озоном (аппликации поражённых областей кожи озонированным оливковым маслом, 3 раза в день в течение 15 дней, ректальные инфузии озонокислородной смеси, максимальным объемом 52мл через день, всего 8 сеансов). На фоне проведенного традиционного лечения в сочетании с озонотерапией состояние ребенка значительно улучшилось, отмечалась нормализация сна и улучшение аппетита, уменьшение и исчезновение кожного зуда, экзематозно-везикулёзных высыпаний на коже, уменьшение размеров лимфоузлов и наступление клинической ремиссии через 20 суток от начала терапии. Иммунограмма от 30.07.2012 г.: CD3-субпопуляций л – 69%, $1,86 \times 10^9$ /л, CD4- субпопуляций л – 39%, $0,72 \times 10^9$ /л, CD8-субпопуляций л – 29%, $0,53 \times 10^9$ /л, CD20-субпопуляций л – 8%, $0,23 \times 10^9$ /л; классы иммуноглобулинов Ig G – 10 г/л.; Ig A – 0,96 г/л.; Ig M – 0,8 г/л.; Ig E – 224 МЕ/мл.; ЦИК – 0,082 ед.опт.пл.; анти- α -стафилолизин – 1,1 МЕ/мл, ФАН – 72%, ФИ – 9,4, НСТ-тест – 16%, экспрессия TLR-2: на лимфоцитах – 0,41%, 5,08 пл.усл.ед., на моноцитах – 62,5%, 1,28 пл.усл.ед., на нейтрофилах – 2,38%, 3,19 пл.усл.ед. экспрессия TLR-6: на лимфоцитах – 0,17%, 1,58 пл.усл.ед., на моноцитах – 0,11%, 1,2 пл.усл.ед., на нейтрофилах – 0,42%, 2,26 пл.усл.ед.

Данные, представленные выше, свидетельствуют о том, что у ребёнка со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом из первого

случая, получавшего традиционную программу терапии, в периоде клинической ремиссии сохранялись сдвиги показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности. У второго ребёнка, получавшего комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, имело место более быстрое наступление клинической ремиссии, во время которой отмечалась нормализация большинства параметров иммунного ответа и противомикробной неспецифической резистентности.

По результатам катамнестического наблюдения было установлено, что в первой группе младенцев со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, получавших традиционную программу терапии, через $4,3 \pm 0,2$ месяца от наступления клинической ремиссии снова развивались симптомы аллергического воспаления кожи в виде островковой экземы, сыпи папулёзного характера, интенсивного зуда кожи. После нарушения диеты, контакта с причинно-значимыми аллергенами или воздействия сопутствующей инфекции у пациентов этой группы возникало обострение заболевания. Во второй группе детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, у которых совместно с традиционным лечением проводились два курса лечения озоном с перерывом в три месяца между ними, в течение $14,5 \pm 0,3$ месяцев не констатировалось клинических проявлений обострения заболевания. Следовательно, длительность клинической ремиссии у детей во второй группе, получавших традиционное лечение в комплексе с двумя курсами озонотерапии, по сравнению с длительностью клинической ремиссии у пациентов в первой группе, получавших только традиционную терапию, продолжительнее в три раза ($p < 0,001$).

Из выше сказанного следует, что более быстрое наступление клинической ремиссии и длительное ее сохранение обеспечивало включение озонотерапии в традиционную схему лечения детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

На рис. 20 графически изображена длительность полной клинической ремиссии в первой и второй группах пациентов раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

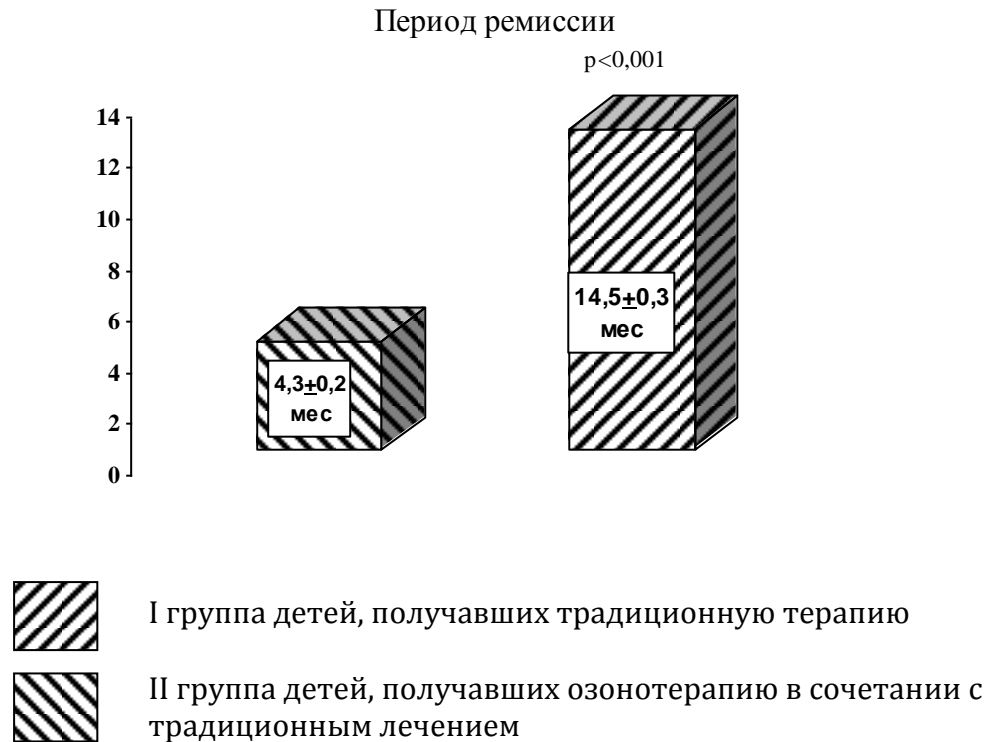


Рисунок 20. Продолжительность клинической ремиссии у детей раннего возраста со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом при разных вариантах лечения

Во время клинической ремиссии у пациентов второй группы, получавших традиционное лечение в комплексе с озонотерапией, в сравнении с детьми первой группы, получавших только традиционную программу терапии, констатировалось возвращение к норме многих показателей иммунологической реактивности и неспецифической противомикробной резистентности, достоверно значимое увеличение функциональной активности Toll-подобных рецепторов. Применение через 3

месяца повторного курса медицинской озонкислородной смеси у второй группы пациентов с atopическим дерматитом приводило к полной клинической ремиссии и сохранению ее на протяжении трех месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день вопросу атопического дерматита в младенческом возрасте уделяется пристальное внимание. Высокую заболеваемость атопическим дерматитом неразрывно связывают с отягощенной наследственностью в отношении аллергической патологии, неизменно повышающейся сенсibilизацией населения, на которую влияет частое применение разнообразных препаратов бытовой химии, интенсивным использованием пестицидов и нитратов в сельском хозяйстве, неконтролируемым использованием лекарственных препаратов, в частности антибиотиков, воздействием факторов промышленного загрязнения на организм будущей матери, плода и ребёнка, неблагоприятным течением беременности, ранним переводом на смешанное или искусственное вскармливание, включением в меню продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами и др. Дети с атопическим дерматитом склонны к последующему развитию бронхиальной астмы, ослаблению барьерной функции кожи и слизистых, в связи, с чем имеется тенденция к вторичному инфицированию и усугублению воспалительного процесса в очагах, обсемененности кожных покровов *S. aureus*, нарушению обмена веществ, дисбалансу нервной, эндокринной и пищеварительной систем, выраженным изменениям иммунологической реактивности, которые способствуют формированию заболевания и хронизации процесса.

Современная традиционная программа лечения детей, страдающих атопическим дерматитом, предусматривает проведение элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с бытовыми аллергенами, исключение причинно-значимых пищевых аллергенов из рациона ребенка, назначение антигистаминных препаратов, лечебного и косметического ухода за кожей и рациональной терапии наружными противовоспалительными средствами, применение препаратов, улучшающих

функцию органов пищеварения, иммуномодуляторов нового поколения, лечение эндокринных и метаболических расстройств. В результате ранее проведенных исследований показана эффективность лечения озоном, который обладает бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, противовоспалительным, дезинтоксикационным, обезболивающим, иммуномодулирующим, антиоксидантным эффектами, активирует метаболические процессы. По данным некоторых авторов, имеются сведения о положительном эффекте лечения озоном атопического дерматита у взрослых пациентов, иммуномодулирующем и противорецидивном эффектах озонотерапии при младенческой, детской и подростковой стадии атопического дерматита, положительном влиянии озонотерапии на неспецифическое звено антимикробной резистентности при детской форме атопического дерматита.

В то же время недостаточно исследованными остаются параметры неспецифической противомикробной резистентности и, особенно, состояние Toll-подобных рецепторов, играющих ключевую роль в детекции патогенных микроорганизмов и реализации ранних механизмов врождённого иммунитета, дисфункция которых является определяющим звеном в патогенезе атопического дерматита. В литературе отсутствуют данные о влиянии озонотерапии на показатели неспецифической противомикробной резистентности у детей раннего возраста со среднетяжелым распространенным атопическим дерматитом.

Анализ представленных выше данных специальной литературы побудил нас провести исследования клинических проявлений, лабораторных показателей, состояния иммунологической реактивности, неспецифической противомикробной резистентности и Toll-подобных рецепторов, изучить влияние озонотерапии на указанные параметры при распространённом среднетяжёлом атопическом дерматите у детей раннего возраста.

В выборке исследуемых пациентов (65 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет) раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим

дерматитом мальчики составляли большую долю (60%). Отягощенная наследственность в отношении аллергической патологии отмечалась у всех пациентов. Сформировать внутриутробную сенсибилизацию плода могли перинатальные факторы (ранний и поздний токсикоз, сложное течение родов, родоразрешение оперативным путем, железодефицитная анемия, острые респираторные заболевания, трахеит, фарингит, антибактериальная терапия), ранний перевод на смешанное или искусственное вскармливание, включение в меню продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами (морковный, клубничный и вишневый соки, куриное яйцо), воздействие на организм ребёнка бытовых аллергенов и прочее. По анамнестическим данным, у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом отмечались признаки аллергического диатеза, воспалительные проявления на кожных покровах, перенесенные острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей, проявления дисбиоза кишечника. Пищевая аллергия и признаки поливалентной сенсибилизации организма отмечены у всех наблюдаемых детей раннего возраста со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом. Воспаление кожи аллергического характера у большинства наблюдаемых нами детей (91%) появлялось уже в первые шесть месяцев жизни, во втором полугодии жизни - у остальных детей. В результате нарушения диеты, контакта с причинно-значимыми аллергенами или острых инфекционных заболеваний обострения атопического дерматита у наблюдаемых детей возникали каждые 3-4 месяца.

В фазе обострения у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом отмечались эмоциональная лабильность, гиперактивность, беспокойный сон, нарушение аппетита. У всех пациентов наблюдался выраженный кожный зуд, выявлялась гиперемия островкового характера на коже лица, шеи, волосистой части головы. Обнаруживалась папулезная сыпь с характерной локализацией в области сгибов лучезапястных, локтевых и коленных суставов, предплечий, на

медиальной поверхности бёдер, участки лихенизации кожи со следами расчёсов, красный (73%) и белый (27%) дермографизм на непоражённых участках кожных покровов. У детей раннего возраста с распространённым атопическим дерматитом отмечалась лимфаденопатия, проявляющаяся увеличением подчелюстных, переднешейных, подмышечных лимфоузлов. Во время проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости у 60% наблюдаемых детей в фазе обострения заболевания визуализировались реактивные изменения ткани печени, у 56% – признаки дисфункции желчных путей по гипотоническому типу, у 32% - признаки диффузных изменений ткани поджелудочной железы.

У 69% наблюдаемых детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом выявлялось обсеменение кожных покровов стафилококком. При микробиологических посевах с поражённых участков кожи у данных пациентов в фазе обострения заболевания в 44% случаев высевался *Staphylococcus aureus*, в 27% случаев – *Staphylococcus epidermidis*, в 19% случаев – *Staphylococcus saprophyticus*, а в 10% случаев – микробная ассоциация *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus saprophyticus*.

Изменения гемограммы в фазе обострения заболевания у обследуемых детей проявлялись в уменьшении числа эритроцитов, снижении уровня гемоглобина и цветового показателя, повышении общего содержания лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, выраженном увеличении числа эозинофилов. Во время обострения заболевания у наблюдаемых детей регистрировались изменения параметров Т - клеточного звена иммунитета (снижение относительного уровня CD3-субпопуляций лимфоцитов при повышении абсолютного числа этих клеток, снижение относительного числа CD8-субпопуляций лимфоцитов в образцах крови, повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8) и В - клеточного звена иммунитета (повышение абсолютного числа CD20-субпопуляций лимфоцитов, понижение содержания сывороточных Ig G-, Ig A- и Ig M-

антител, высокий уровень общего Ig E в образцах крови). Одновременно, у пациентов раннего возраста со среднетяжёлым распространённым atopическим дерматитом во время обострения заболевания наблюдались изменения неспецифической противомикробной резистентности, выражающиеся в повышении количества анти- α -стафилолизина в образцах крови, снижении НСТ-теста, уровня фагоцитарной активности нейтрофилов, значений фагоцитарного индекса. Достоверных изменений экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и Toll-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым atopическим дерматитом в периоде обострения заболевания не обнаруживалось.

Принимая во внимание имеющиеся тесные функциональные взаимоотношения между некоторыми звеньями иммунной системы, нами проведен корреляционный анализ отдельных параметров иммунной системы у наблюдаемых детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым atopическим дерматитом. Проведенный анализ позволил установить, что в фазе обострения заболевания у них отмечалась корреляция между увеличением абсолютного числа CD3-субпопуляций лимфоцитов и снижением уровня Ig G- антител ($r = -0,76$, $p < 0,01$), между увеличением абсолютного числа CD3- субпопуляций лимфоцитов и уменьшением показателя фагоцитарной активности нейтрофилов ($r = -0,71$, $p < 0,01$), между повышением абсолютного числа CD20-субпопуляций лимфоцитов и гиперпродукцией общего Ig E ($r = +0,68$, $p < 0,02$).

В фазе клинической ремиссии у наблюдаемых детей со среднетяжёлым распространённым atopическим дерматитом клинические симптомы заболевания отсутствовали, но сохранялись эмоциональная неустойчивость, сниженный уровень гемоглобина и цветовой показатель, повышение общего числа лейкоцитов и абсолютного числа эозинофилов в образцах крови. Наряду с этим, у детей раннего возраста с atopическим дерматитом в фазе клинической ремиссии выявлялись сдвиги показателей иммунного ответа и

неспецифической противомикробной резистентности, выражающиеся в повышении абсолютного числа CD3-субпопуляций лимфоцитов и CD4-субпопуляций лимфоцитов, увеличении ИРИ, понижении уровня сывороточных Ig G-, Ig A-, Ig M, гиперпродукции общего Ig E, повышении содержания анти- α -стафилолизина, снижении параметров фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса в образцах крови. Вместе с тем, в фазе клинической ремиссии у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом констатировались увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2, увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах, повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6.

В зависимости от характера проводимого лечения наблюдаемые дети со среднетяжелым распространённым атопическим дерматитом были распределены в две группы. Первой группе детей (33 пациента) назначали традиционную программу лечения. С родителями детей проводили беседу по созданию гипоаллергенных условий быта, назначали индивидуальную диету с исключением причинно-значимых пищевых аллергенов из рациона ребенка, лечебный и косметический уход за кожей с использованием во время купаний кремовой эмульсии Эмолиум, а после купания – Эмолиум П (триактивный крем), обработку пораженных участков кожных покровов Мометазона фуроатом на кремовой основе (1 раз в день в течение 17-20 дней), приём Цетиризина, Хилак-форте, Креона 10000 в течение 3 недель. Второй группе детей с атопическим дерматитом (32 пациента) проводили аналогичную программу лечения, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Курс лечения озоном заключался в проведении внутрикишечных инфузий озонокислородной смеси, которые проводили через день (всего 8 сеансов), озонированное оливковое масло

наносили на поражённую поверхность кожи (2 раза в день по 30 минут в течение 15 дней). С 1-2 дня наблюдения детей с атопическим дерматитом начинали первый курс озонотерапии, через три месяца от начала наблюдения проводили повторный курс лечения озоном. Осложнений и побочных реакций при проведении сеансов озонотерапии не отмечалось во второй группе пациентов.

В обеих группах детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом в результате проводимого лечения отмечались нормализация самочувствия, аппетита, сна и улучшение общего состояния, прекращение выраженного кожного зуда и воспалительных проявлений на коже, уменьшение периферических лимфатических узлов в диаметре. Через $25,1 \pm 1,1$ суток наблюдалось наступление полной клинической ремиссии у детей первой группы, получавших традиционную программу терапии, а через $19,6 \pm 0,9$ суток с первого дня лечения - у детей второй группы, получавших озонотерапию в сочетании с традиционным лечением. Таким образом, у детей, которые получали озонотерапию в сочетании с традиционным лечением, достижение клинической ремиссии наблюдалось в среднем на 5,6 дней раньше, чем у детей, получавших традиционную программу терапии.

Полученные данные свидетельствуют, что в фазе клинической ремиссии у младенцев со среднетяжелым атопическим дерматитом, получавших традиционную программу лечения, и у детей, получавших традиционное лечение в сочетании с озонотерапией, регистрировались неоднозначные изменения параметров иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности, функциональной активности Toll-подобных рецепторов.

В фазе клинической ремиссии у первой группы пациентов отмечалось снижение относительного числа при увеличении абсолютного числа CD3-субпопуляции лимфоцитов, повышение абсолютного числа CD4-субпопуляции лимфоцитов, снижение относительного числа CD8-

субпопуляции лимфоцитов, повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, повышение абсолютного числа CD20-субпопуляции лимфоцитов, снижение значения показателей фагоцитоза (постановка НСТ- теста, индекса фагоцитоза и фагоцитарной активности нейтрофилов), увеличение содержания анти- α -стафилолизина, уменьшение содержания сывороточных Ig G-, Ig A-, Ig M и гиперпродукция общего Ig E в образцах крови. А так же у этой группы детей в периоде клинической ремиссии отмечалось увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6, повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6.

Иные изменения показателей иммунного ответа, неспецифической противомикробной резистентности и Toll-подобных рецепторов констатировались в фазе клинической ремиссии во второй группе детей раннего возраста с атопическим дерматитом, получавших традиционное лечение в комплексе с озонотерапией. У детей данной группы регистрировалось повышение абсолютного числа CD3-субпопуляции лимфоцитов и CD4-субпопуляции лимфоцитов, гиперпродукция общего Ig E при нормализации содержания иммуноглобулинов остальных классов, содержания других лимфоцитарных клеток в сыворотке крови и анти- α -стафилолизина, параметров фагоцитарной активности. А так же, у данной группы детей регистрировалось увеличение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах и моноцитах, увеличение относительного числа лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-2, повышение плотности экспрессии Toll-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, повышение относительного числа моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы-6, что свидетельствует о выраженной стимуляции функции паттерн-распознающих рецепторов,

играющих ключевую роль в распознавании патогенов, внедряющихся в барьерные ткани человека, и активации системы врождённого иммунитета.

Симптомы обострения болезни в группе детей раннего возраста с атопическим дерматитом, получавших традиционную программу лечения, фиксировались приблизительно спустя $4,3 \pm 0,2$ месяца от начала клинической ремиссии. В группе младенцев с атопическим дерматитом, которым совместно с традиционной терапией были дополнительно проведены два курса лечения озоном с перерывом в три месяца между ними, симптомов обострения атопического дерматита не выявлялось в течение $14,5 \pm 0,3$ месяцев.

Таким образом, у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом были изучены факторы, которые могли способствовать возникновению и развитию атопического дерматита, его клинические симптомы, динамика параметров иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности. Результаты, полученные в ходе клинических наблюдений и специальных исследований, позволили установить, что традиционная программа терапии приводила к наступлению относительно короткой клинической ремиссии, во время которой у этих детей сохранялись выраженные изменения показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности. Включение озона в традиционную терапию детей раннего возраста с атопическим дерматитом способствовало наступлению продолжительной клинической ремиссии в более короткие сроки, нормализации большинства показателей иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности, выраженной стимуляции функции Toll-подобных рецепторов.

Данные, полученные в результате собственных клинических наблюдений и исследований, доказывают высокую эффективность традиционного лечения в комплексе с озонотерапией у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом.

ВЫВОДЫ

1. В периоде обострения среднетяжёлого распространённого атопического дерматита у детей раннего возраста отмечаются отклонения в гемограмме, свойственные аллергическому процессу, изменения функциональной активности Т - звена иммунного ответа и снижение уровней Ig G-, Ig A-, Ig M- антител и гиперпродукция Ig E, изменения неспецифической противомикробной резистентности (повышение содержания анти- α -стафилолизина, снижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста); достоверных изменений экспрессии TLR-2 и TLR-6 на лейкоцитарных клетках не обнаруживалось.

2. В фазе клинической ремиссии у детей раннего возраста с атопическим дерматитом, получавших традиционную программу терапии, сохраняются изменения показателей Т- звена иммунного ответа, сниженный уровень IgG-, IgA-, Ig M- антител, гиперпродукция Ig E, неспецифической противомикробной резистентности (увеличение содержания анти- α -стафилолизина, снижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста), обнаруживаются признаки функциональной активности Toll-подобных рецепторов (подъём плотности экспрессии TLR-2 на лимфоцитах и моноцитах, повышение относительного числа моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих TLR-2, повышение относительного числа нейтрофилов, экспрессирующих TLR-6).

3. При сочетании озонотерапии с традиционным лечением у детей с атопическим дерматитом в периоде клинической ремиссии регистрировались лишь незначительные изменения параметров иммунного ответа, нормализация содержания анти- α -стафилолизина в крови и показателей фагоцитоза, признаки высокой функциональной активности Toll-подобных рецепторов (подъём плотности экспрессии TLR-2 на лимфоцитах и

моноцитах, повышение относительного числа лимфоцитов моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих TLR-2, увеличение плотности экспрессии TLR-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих TLR-6).

4. Проведение пациентам раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом двух курсов озонотерапии в сочетании с традиционным лечением приводит к увеличению продолжительности клинической ремиссии в три раза в сравнении с больными раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, получавших традиционную программу лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном клинико-лабораторном обследовании детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом рекомендуется определять в динамике параметры Т- и В- клеточного звена иммунного ответа, уровень анти- α -стафилолизина, показатели активности фагоцитоза и экспрессию TLR-2, TLR-6 на лейкоцитарных клетках в качестве маркеров степени активности аллергического воспалительного процесса и объективной оценки эффективности проводимого лечения.

2. В качестве показателей обострения, у детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом, рекомендуется использовать выявленные изменения параметров иммунного ответа и неспецифической противомикробной резистентности: уменьшение относительного числа CD3-субпопуляции лимфоцитов при увеличении абсолютного числа CD3-субпопуляции лимфоцитов, уменьшение относительного числа CD4-субпопуляции лимфоцитов и повышение ИРИ, увеличение абсолютного числа CD20-субпопуляции лимфоцитов, снижение

уровней IgG-, IgA-, Ig M- антител, гиперпродукция общего Ig E, снижение активности фагоцитов (ФАН, ФИ и НСТ-тест), повышение уровня анти- α -стафилолизина.

3. Целесообразно включать в традиционную программу терапии детей раннего возраста со среднетяжёлым распространённым атопическим дерматитом курсы лечения озоном, учитывая его высокую эффективность, доступность, отсутствие побочных эффектов и осложнений. Начальный курс традиционного лечения в сочетании с озонотерапией следует начинать в фазе обострения заболевания, второй курс – через три месяца от начала первого курса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов А.С. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни/ А.С. Агафонов, В.А. Ревякина// Лечащий врач.-2011. - №1. - С.8-12.

2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: пер с англ.: практическое руководство/ под ред. Р. Петерсона. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 733 с.

3. Андреев О.Н. Функциональные нарушения моторики органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом/ О.Н. Андреев, А.А. Коваленко, Н.М. Наринская, В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий, С.В. Бельмер// Детская больница. - 2001. - №2 (44). - С.48-50.

4. Акатова А.А. Распространённость и особенности течения аллергических болезней у детей в условиях экологического состояния города Перми: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09/ Акатова Алевтина Анатольевна. – М., 1996. - 26 с.

5. Акимова С.Л. Атопический дерматит у детей/ С.Л. Акимова// Вестник МАПО/ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. - СПб: Нева-Центр, 2004. - №5 (200405). - С.4.
6. Александиева З.А. Факторы риска развития атопического дерматита/ З.А. Александиева// Аллергология и иммунология. - 2012. - Т.13. - №1.-С.14.
7. Альбанова В.И. Негормональные наружные препараты в лечении атопического дерматита у детей/ В.И. Альбанова// Российский медицинский журнал. - 2003. - №3.- С.37-39.
8. Антропов Ю.Ф. Психическое состояние и нейрофизиологические особенности детей с атопическим дерматитом/ Ю.Ф. Антропов, В.А. Балабанова// Детская больница. - 2005. - №2 (20). - С.31-37.
9. Аршба С.К. Возможности коррекции нарушений биоценоза у детей с атопическим дерматитом и сопутствующими функциональными нарушениями пищеварительной системы/ С.К. Аршба, З.Н. Дзагоева, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнева// Педиатрическая фармакология. - 2011. - Т.8. - №5. - С.114-117.
10. Балаболкин И.И. Раннее лечение детей с атопией/ И.И. Балаболкин// Педиатрия. - 2005. - №2. - С.56-58.
11. Балаболкин И.И. Наружное лечение атопического дерматита у детей/ И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк, Е.Ю. Капустина// Педиатрия. - 2007. - Т.86. - №2. - С.93-98.
12. Балаболкин И.И. Патогенез аллергических болезней у детей/ И.И. Балаболкин// В кн.: Детская аллергология; под общ. ред. Баранова А.А., И.И. Балаболкина И.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С.69-104.
13. Балаболкин И.И. Фармакотерапия аллергических болезней у детей/ И.И. Балаболкин, А.В. Ляпунова, Л.С. Намазова// В кн.: Детская аллергология; под общ. ред. Баранова А.А., И.И. Балаболкина И.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С.121-137.

14. Баранов А.А. Детская аллергология/ А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 688 с.
15. Баранов А.А. Аллергология и иммунология/ А.А. Баранов, Р.М. Хаитов. – М.: Союз педиатров России, 2008. - 248 с.
16. Баранов А.А. Атопический дерматит /А.А. Баранов// В кн.: Клинические рекомендации. Педиатрия; под общ. ред. А.А. Баранова.- 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С.33-58.
17. Батыршина С.В. Современный подход к построению алгоритмов диагностики атопического дерматита/ С.В. Батыршина, Л.А. Хаертдинова// Практическая медицина. - 2009. - №37. - С.27-31.
18. Бебякина Н.С. Клинико-иммунологические особенности и совершенствование терапии при детской форме атопического дерматита: дис. ...канд. мед. наук : 14.01.08/ Бебякина Наталия Сергеевна. - Киров, 2013. - 106 с.
19. Безрукова Д.А. Современные аспекты прогнозирования атопического дерматита у детей/ Д.А. Безрукова, Н.А. Степина// Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т.6. - №2. - С.22-26.
20. Белан Э.Б. Атопический дерматит у детей: пре- и перинатальные факторы риска/ Э.Б. Белан, Л.К. Гавриков, А.С. Касьянов, Н.А. Хлынова, Т.Л. Садчикова, М.В. Гуров// Российский аллергологический журнал. - 2012. -№2. - С.19-22.
21. Белокрыницкий Д.В. Методы клинической иммунологии/ Д.В. Белокрыницкий// В кн.: Лабораторные методы исследования в клинике; под общ. ред. Меньшикова В.В. - М.: Медицина, 1987. - С.277-311.
22. Боткина А.С. Обоснование хронофармакологического подхода к лечению детей с атопическим дерматитом/ А.С. Боткина, Е.В. Неудахин, Н.Г. Короткий, Н.К. Василенко// Детская больница. - 2006. - №3 (25). - С.55-56.
23. Бояринов Г.А. Озонотерапия боевой хирургической травмы: методические рекомендации/ Г.А. Бояринов, С.П. Перетягин, С.Н. Горбунов. - Нижний Новгород, 2002. - 32 с.

24. Ваисов А.Ш. Клиника и патоморфоз экземы и нейродермита при магнитоинфракрасной лазерной терапии/ А.Ш. Ваисов// Лазерная медицина.- 1997. - №1. - С.23-25.

25. Васильева Ю.А. Терапевтический эффект озона при детской форме тяжёлого атопического дерматита: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08/ Васильева Юлия Анатольевна. - Киров, 2013. - 114 с.

26. Ведерникова С.В. Клиническая эффективность озонотерапии у пациентов с различными вариантами течения атопического дерматита/ С.В. Ведерникова, М.М. Кохан// Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. - №3. - С.52-58.

27. Вельтищев Ю.Е. Этиология и патогенез экопатологии у детей/ Ю.Е. Вельтищев, А.Д. Царегородцев, А.А. Викторов, И.М. Османов// В кн.: Экологическая педиатрия; под общ. ред. Ю.Е. Вельтищева. – М.: Триада, 2011. - С.82-89.

28. Высотина А.В. Эффективность иммуномодулирующей и магнитоинфракрасной лазерной терапии при тяжёлом атопическом дерматите у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09/ Высотина Анна Владимировна. - Киров, 2007. - 121 с.

29. Галанина А.В. Иммуногенетические параметры, изменения клинико-лабораторных показателей и их коррекция при атопическом дерматите у детей раннего возраста: дис. ... док. мед. наук: 14.01.08/ Галанина Алена Васильевна. - Киров, 2008. - 202 с.

30. Ганковская Л.В. Что должен знать клиницист о роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе заболеваний человека?/ Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук// Труды XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2011. – Т. 1 - С.65-78.

31. Гариб Ф.Ю. Иммуномодулин – новый перспективный иммунокорректор/ Ф.Ю. Гариб. - Ташкент, 1999. - 18 с.

32. Горюнова М.М. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом: дис. ...

канд. мед. наук: 14.01.08/ Горюнова Марина Михайловна. - СПб, 2011. - 117 с.

33. Гречканев Г.О. Метод лечения воспалительных заболеваний нижних отделов половых органов у женщин/ Г.О. Гречканев, О.В. Качалина// Материалы научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». - Нижний Новгород, 2003. - С.128-129.

34. Гречканев Г.О. Озонотерапия в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин/ Г.О. Гречканев, О.В. Качалина, Т.С. Качалина// Материалы научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». - Нижний Новгород, 2000. - С.106-108.

35. Григорян Н.С. Современные патогенетические подходы к терапии атопического дерматита// Н.С. Григорян, Н.С. Кочергин, И.В. Кошелева// Практическая медицина. - 2011. - №2 (49). - С.31-35.

36. Громов И.А. Опыт применения поливитаминов в комплексном лечении атопического дерматита/ И.А. Громов// Педиатрическая фармакология. - 2008. - Т.5. - №1. - С.76-78.

37. Делягин В.М. Атопический дерматит у детей. Современные концепции патогенеза и терапии. Руководство для практических врачей/ Делягин, А.Г. Румянцев: М.: МАКС Пресс. - 2004. - 68 с.

38. Дергач В.В. Иммунотропная терапия при атопическом дерматите у детей: сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности/ В.В. Дергач// Российский журнал кожных и венерических болезней. -2007. - №2. - С.27-30.

39. Дергач В.В. Эффективность базисной терапии и её влияние на цитокиновый статус детей, больных атопическим дерматитом/ В.В. Дергач, Л.М. Матвиенко// Фундаментальные исследования. - 2012. - №5. - С.16-21.

40. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология/ Г.Н. Драник. - 3-е изд., доп. - Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006. - 482 с.

41. Дюбкова Т.П. Современные представления о патогенезе атопического дерматита у детей/ Т.П. Дюбкова// Медицинские новости. - 2006. - №12. - С.27-33.

42. Емельянов А.В. Глюкокортикостероиды и ингибиторы кальционеврина для местного применения в современной стратегии лечения атопического дерматита/ А.В. Емельянов// Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т.5. - №4. - С.87-91.

43. Жадан И.Ю. Оптимизация лечебно-профилактических мероприятий при атопическом дерматите у детей/ И.Ю. Жадан, И.В. Витенко, И.А. Боранова// Здоровоохранение Российской Федерации. - 2011. - №5. - С.56.

44. Зайцева О.В. Атопический дерматит – взгляд педиатра/ О.В. Зайцева// Консилиум медикум. Приложение. Педиатрия. - 2006. - №1. - С.41-46.

45. Знаменская Л.Ф. Эффективность применения наружных средств косметической линии Эмолиум в комплексной терапии больных атопическим дерматитом/ Л.Ф. Знаменская, М.В. Сергеева// Педиатрия. - 2011. - Т.90. - №3. - С.110-114.

46. Иллек Я.Ю. Вопросы диагностики и лечения атопического дерматита у детей раннего возраста. Актовая речь к Дню Академии/ Я.Ю. Иллек. - Киров, 2004. - 20 с.

47. Иллек Я.Ю. Клинико-иммунологическое обоснование применения тималина у детей с бронхопневмонией, протекающей на фоне аллергического диатеза и тимомегалии/ Я.Ю. Иллек, А.Т. Арифходжаев, К.И. Тургунов// Материалы 3-й научной конференции «Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства и гинекологии». - Киров, 1994. - С.99-100.

48. Иллек Я.Ю. Имунофан в комплексном лечении детей с аллергическим диатезом/ Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Н.П. Леушина, Г.В. Соловьёва// Педиатрия. - 1999. - №2. - С.71-73.

49. Иллек Я.Ю. Влияние иммуномодуляторов нового поколения (имунофан и полиоксидоний) на клинические проявления и состояние иммунитета при тяжёлом атопическом дерматите у детей раннего возраста/ Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Н.В. Швецова, А.В. Галанина, Н.А. Ковязина, Н.А. Федосимова, О.В. Шутова// Нижегородский медицинский журнал. - 2004. - №3. - С.172-176.

50. Иллек Я.Ю. Терапевтический эффект имунофана и полиоксидония при тяжёлом течении атопического дерматита у детей раннего возраста/ Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина, Н.В. Швецова, О.В. Шутова, Н.А. Федосимова, Н.А. Ковязина, Е.Ю. Тарасова, Н.П. Леушина// Экология человнка. - 2005. - №2. - С.29-32.

51. Иллек Я.Ю. Атопический дерматит у детей раннего возраста: монография/ Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина. - 2-е изд. доп. - Киров: Областная типография, 2007. - 124 с.

52. Иллек Я.Ю. Атопическая бронхиальная астма у детей: монография / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Н.Г. Муратова. - 2-е изд. доп.- Киров: Областная типография, 2008. - 160 с.

53. Иллек Я.Ю. Состояние противомикробной резистентности у детей с атопическим дерматитом, получавших озонотерапию/ Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, А.В. Галанина, Е.А. Федяева, Е.В. Сусллова, В.В. Кузнецова, Т.Н. Рыбакова// Аллергология и иммунология. - 2013. - Т.14. - №3. - С.202.

54. Иллек Я.Ю. Состояние неспецифической противомикробной резистентности и её коррекция озоном при атопическом дерматите у детей/ Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Е.В. Сусллова, Е.А. Федяева, В.В. Кузнецова, Т.Н. Рыбакова// Сборник научных трудов «Теоретические и прикладные исследования в области естественных и гуманитарных наук». - Прокопьевск, 2013. - С.7-11.

55. Иллек Я.Ю. Влияние озонотерапии на клинико-иммунологические показатели при атопическом дерматите у подростков/ Я.Ю. Иллек, Е.В. Сусллова, А.В. Галанина, В.В. Кузнецова, Н.П. Леушина, И.Ю. Мищенко, О.Г.

Сизова, Е.Ю. Тарасова// Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т.30. - №3. - С.46-52.

56. Катина М.М. Осложнённые формы атопического дерматита у детей: клинико-иммунологические особенности/ М.М. Катина, Е.А. Потрохова, О.В. Антонов// Педиатрия. - 2010. - Т.89. - №4. - С.32-35.

57. Катина М.М. Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты/ М.М. Катина, Е.А. Потрохова, О.В. Антонов, Е.Г. Грибовская// Педиатрия. - 2012. - Т.91. - №2. - С.107-110.

58. Каюмова Л.Н. Генетические и эпигенетические факторы развития некоторых иммунозависимых дерматозов/ Л.Н. Каюмова, А.Б. Ханбабян, С.А. Брускин, Н.Г. Кочергин, О.Ю. Олисова// Доктор. Ру. - 2013. - №4 (82). - С.40-46.

59. Кениксфест Ю.В. Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения атопического дерматита у детей/ Ю.В. Кениксфест// Клиническая дерматология и венерология. - 2004. - №1. - С.40-42.

60. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике/ А.А. Кишкун. - М.: МИА, 2006. – 540 с.

61. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом/ под ред. А.А. Кубановой. - М.:ДЭКС - Пресс, 2010. - 40 с.

62. Ковязина Н.А. Клинический и иммуномодулирующий эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии при тяжёлом течении атопического дерматита у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09/ Ковязина Наталья Анатольевна. - Киров, 2005. - 104 с.

63. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник/ Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - 640 с.

64. Кондюрина Е.Г. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции/ Е.Г. Кондюрина// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2004. - №1. - С.39-44.

65. Контрощикова К.Н. Перекисное окисление липидов при коррекции гипоксических состояний физико-химическими факторами/ К.Н. Контрощикова: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04/ Контрощикова Клавдия Николаевна. – СПб., 1992. - 30 с.

66. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей: специфическая гигиена и дерматологический уход/ Н.Г. Короткий// Русский врач. - 2008. - №2. - С.24-28.

67. Короткий Н.Г. Наружная терапия атопического дерматита/ Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов// Консилиум медикум. Приложение. Дерматология. - 2006. - С.16-19.

68. Короткий Н.Г. Опыт применения адвантана при лечении атопического дерматита у детей/ Н.Г. Короткий, А.В. Таганов, И.Л. Шимановский// Педиатрия. - 2000. - №5. - С.75-78.

69. Корюкина И.П. Особенности и современная диагностика аллергических заболеваний у детей/ И.П. Корюкина, Л.А. Головская Л.А., А.А. Акатова, М.Н. Репецкая. - Пермь: Изд-во Пермской государственной медицинской академии, 1997. - 124 с.

70. Кошелева И.В. Озонотерапия в комплексном лечении экземы/ И.В. Кошелева, О.Л. Иванов// Материалы 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Нижний Новгород. - 2000. - С.109-110.

71. Кошелева И.В. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии: методические рекомендации № 2003/84 / И.В. Кошелев, О.Л. Иванов, В.А. Виссарионов. – Москва. - 2004. - 32 с.

72. Криваткин С.Л. Озон в дерматологии: миф и реальность/ С.Л. Криваткин, Е.В. Криваткина// Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии». - Нижний Новгород. - 1998. - С.125-127.

73. Кудрявцева А.В. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у детей/ А.В. Кудрявцева, Л.К. Катосова, И.И. Балаболкин, В.Г. Асеева// Педиатрия. - 2003. - №6. – С.33-37.

74. Кудрявцева А.В. Современные аспекты патогенеза atopического дерматита у детей/ А.В. Кудрявцева // Российский аллергологический журнал. - 2011. - №5. - С.48-57.

75. Куликова О.Д. Эффективность антигипоксантной терапии при atopическом дерматите у детей/ О.Д. Куликова// Русский врач. - 2005. - №5. - С.41-44.

76. Кунгуров Н.В. Новые технологии дифференцированного применения тимодепрессина в терапии больных псориазом и atopическим дерматитом: пособие для врачей / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Н.Н. Филимонова, Ю.В. Кениксфест, Е.В. Гришаева. - Екатеринбург, 2009. - 36 с.

77. Куртасова Л.М. Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных atopическим дерматитом/ Л.М. Куртасова, Н.А. Шакина, Ю.В. Задорова// Аллергология. - 2005. - №1. - С.35-39.

78. Куссельман А.И. Квантовая терапия в педиатрии. Методическое пособие для врачей/ А.И. Куссельман, А.П. Черданцев, С.И. Кудряшов. - М.: ЗАО «МИЛТА-ПКП ГИТ». - 2002. - 182 с.

79. Ларькова И.А. Atopический дерматит: этиология, клиника, лечение/ И.А. Ларькова, Л.Д. Ксензова// Консилиум медикум. Приложение. Педиатрия. - 2011. - №1. - С.60-65.

80. Лебедев В.В. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней/ В.В. Лебедев, Т.М. Шепелева, О.Г. Степанов, А.В. Тутельян, В.В. Доминина. - М.: ПРАМИНКО, 1998. - 198 с.

81. Лебедев К.А. Иммуная недостаточность (выявление и лечение)/ К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М.: Медицинская книга, 2003. - 443 с.

82. Лузгина Н.Г. Эффективность лечения атопического дерматита природными высокоминерализованными водами в сочетании с УФО/ Н.Г. Лузгина, О.В. Потапова, В.А. Шкурупий// Русский врач. - 2006. - №4.- С.59-62.

83. Лусс Л.В. Пищевая аллергия: проблемы диагностики и терапии/ Л.В. Лусс// Лечащий врач. - 2003. - №3. - С.12-20.

84. Луткова Т.С. Распространённость атопического дерматита у школьников г. Чебоксары по результатам первой фазы программы «ISAAC»/ Т.С. Лузгина// Эскулап. - 2005. - №3. - С.30-33.

85. Мазанкова Л.Н. Патогенетическое значение изменений микробиоценоза кишечника при атопическом дерматите у детей/ Л.Н. Мазанкова, Н.В. Матюнина, Е.В. Новосад// Пластическая хирургия и косметология. - 2012. - №2. - С.241-244.

86. Макарова И.В. Актуальные вопросы лечения и профилактики аллергических заболеваний/ И.В. Макарова// Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т.4. - №4. - С.33-36.

87. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для практических врачей/ И.В. Макарова. – СПб.: МЕД МАСС МЕДИА, 2005. - 76 с.

88. Маланичева Т.Г. Атопический дерматит у детей - основные принципы лечения/ Т.Г. Маланичева, С.Н. Денисова, С.Н. Вахрамеева// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т.57. - №3. - С.81-89.

89. Маланичева Т.Г. Эффективность диетотерапии при атопическом дерматите у детей грудного возраста/ Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, С.Н. Денисова// Педиатрия. - 2010. - Т.89. - №5. - С.101-105.

90. Маланичева Т.Г. Особенности диетотерапии при атопическом дерматите у детей с сочетанным поражением кожи, слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida*/ Т.Г.

Маланичева// Вопросы охраны материнства и детства. - 2007. - Т.52. - №5. - С.59-63.

91. Маланичева Т.Г. Атопический дерматит у детей - современные особенности течения и диагностики/ Т.Г. Маланичева, С.Н. Денисова, С.Н. Вахрамеева// Российской вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т.57. - №2. - С.115-123.

92. Мамедова С.М. Клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты полиоксидония и магнитоинфракрасной лазерной терапии при тяжёлом атопическом дерматите у детей раннего возраста: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09/ Мамедова Севиндж Миртаги гызы. - Киров, 2006. - 108 с.

93. Маменко М.Е. Функциональное состояние щитовидной железы у детей с атопическим дерматитом/ М.Е. Маменко, Л.М. Белецкая, М.В. Щербакова// Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». Украина, Львов, 2012. - С.214.

94. Манкевич Р.Н. Функциональное состояние щитовидной железы и психологические особенности детей и подростков, страдающих атопическим дерматитом/ Р.Н. Манкевич, Ю.Д. Коваленко, О.В. Синица, Л.М. Беляева// Здравоохранение. - 2004. - №6. - С.13-16.

95. Маркин А.В. Значение носительства *Candida albicans* детьми с атопическим дерматитом/ А.В. Маркин// Проблемы медицинской микологии. - 2002. - Т.4. - №2. - С.36-39.

96. Маркова Т.А. Опыт применения левотироксина натрия в комплексном лечении аллергических заболеваний у детей, проживающих в условиях йодного дефицита/ Т.А. Маркова// Детская больница. - 2004. - №1 (15). - С.36-39.

97. Матковская Т.В. Увеличение тимуса у детей/ Т.В. Матковская. - Томск: Изд-во Томского государственного университета, 1991. - 152 с.

98. Масленников О.В. Руководство по озонотерапии/ О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, И.А. Грибкова. - 2-е изд., перераб. и доп. - Нижний Новгород: Вектор-ТиС, 2008. - 326 с.

99. Масленников О.В. Руководство по озонотерапии/ О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, Б.Е. Шахов. - 3-е изд., перераб. и доп. - Нижний Новгород: Вектор-ТиС, 2012. - 332 с.

100. Мацук О.Н. Роль гастроинтестинальной пищевой аллергии при atopическом дерматите у детей/ О.Н. Мацук// Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2005. - Т.4. - №2. - С.58-62.

101. Мачарадзе Д.Ш. Роль пищевой аллергии при atopическом дерматите у детей/ Д.Ш. Мачарадзе// Педиатрия. - 2004. - №4. - С.64-71.

102. Мачарадзе Д.Ш. Atopический дерматит у детей/ Д.Ш. Мачарадзе. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2007. - 384 с.

103. Мачарадзе Д.Ш. Atopический дерматит - некоторые особенности диагностики/ Д.Ш. Мачарадзе// Российский аллергологический журнал. - 2012. - №2. - С.35-44.

104. Микульчик Н.В. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и характеристика иммунологических показателей у детей школьного возраста с atopическим дерматитом/ Н.В. Микульчик, Л.М. Беляева, Е.Ю. Кирильчик, Р.Н. Манкевич// Медицинская панорама. - 2003. - №1. - С.22-24.

105. Микульчик Н.В. Иммунологические и гормональные нарушения у детей и подростков, страдающих atopическим дерматитом/ Н.В. Микульчик, Е.Ю. Кирильчик, Ю.Д. Коваленко// Медицинская панорама. - 2004. - №2. - С.12-15.

106. Минаева Н.В. Atopический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика: методические рекомендации/ Н.В. Минаева, И.П. Корюкина - Пермь: Изд-во Пермской государственной медицинской академии, 2007. - 32 с.

107. Мокроносова М.А. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита// Российский аллергологический журнал. - 2004. - №1. - С.58-61.

108. Муратова Н.Г. Клинико-иммунологический статус и варианты его коррекции при различной тяжести течения атопической бронхиальной астмы у детей: дис. ...док. мед. наук: 14.00.09; 14.00.36/ Муратова Наталья Геннадьевна. - Киров, 2007. - 238 с.

109. Намазова Л.С. Атопический дерматит/ Л.С. Намазова, Н.И. Вознесенская, А.Г. Сурков// Лечащий врач. - 2006. - №4. - С.72-78.

110. Намазова Л.С. Распространённость аллергических заболеваний у детей в федеральных округах Российской Федерации/ Л.С. Намазова// Справочник педиатра. - 2007. - №8. - С.13-17.

111. Намазова Л.С. Атопический дерматит у детей – проблемы и решения/ Л.С. Намазова, Н.И. Вознесенская, Л.П. Мазитова// Русский медицинский журнал. - 2006. - Т.14. - №19 (Мать и дитя) - С.1374-1379.

112. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». – М.: МФОЗМиР, 2000. - 80 с.

113. Научно-практическая программа Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребёнка «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика».- М.: Союз педиатров России, 2004. - 45 с.

114. Немыкина О.Е. Оптимизация лечения атопического дерматита с помощью иммунотерапии/ О.Е. Немыкина, Н.Б. Егорова, Б.В. Щербакова, Е.А. Курбатова, И.Б. Семёнова, В.Н. Ефремова, И.М. Грубер Б.Ф. Семёнов// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. -№4. - С.53-57.

115. Одинаева Н.Д. Значение эмоленов в наружной терапии атопического дерматита и сухости кожи у детей/ Н.Д. Одинаева, Г.В. Яцык// Педиатрия. - 2011. - Т.90. - №4. - С.104-107.

116. Пенкина Н.И. Особенности и методы коррекции микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом/ Н.И. Пенкина, А.М. Ожегов, И.И. Баоаболкин, Р.М. Загратдинова// Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2006. - №1. - С.12-14.

117. Пенкина Н.И. Распространенность, факторы риска и течение атопического дерматита у детей: дис. ...док. мед. наук: 14.00.09; 14.00.36/ Пенкина Надежда Ильинична. - Ижевск, 2006. - 324 с.

118. Переделкина О.В. Местное лечение различных форм аллергического дерматита у детей аппликациями озонированного растительного масла/ О.В. Переделкина, Ю.И. Ровда, Я.В. Юнкина, Л.Н. Купрашевич// Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №3. - С.27-31.

119. Перетягин С.П. Механизмы лечебного действия озона при гипоксии/ С.П. Перетягин// Материалы 1-й Всероссийской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине» - Нижний Новгород, 1992. - С. 4-5.

120. Перминова Е.В. КВЧ-терапия и инфракрасное излучение в комплексном лечении детей, страдающих атопическим дерматитом/ Е.В. Перминова, Т.Д. Гриднева// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2002. - №2. - С.24-25.

121. Перламутров Ю.Н. Особенности течения атопического дерматита у детей, постоянно проживающих в условиях антропогенного загрязнения/ Ю.Н. Перламутров, Д.Е. Ключников// Вестник дерматологии и венерологии. - 2011. - №5. - С.102-107.

122. Петров Р.В. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия/ Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов, Б.В. Пинегин// Иммунология. - 2000. - №5. - С.24-28.

123. Петров Р.В. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и

врачей практического здравоохранения/ Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин// Иммунология. – 1992. - №6. - С.51-62.

124. Петрова Г.А. Принципы наружной кортикостероидной терапии аллергодерматозов/ Г.А. Петрова// Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т.4. - №5. - С.92-94.

125. Пинегин Б.В. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизмы действия и клиническое применение/ Б.В. Пинегин, А.С. Сараф. - М.: Изд. дом Константа, 2000. - 84 с.

126. Потапова С.Г. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием частиц латекса/ С.Г. Потапова, Н.В. Хрустинов, Н.В. Ремизова, Г.И. Козинец// Проблемы гематологии и переливаия крови. - 1977. - №2. - С.58-59.

127. Прохоренков В.И. Ферментативная активность лимфоцитов периферической крови у детей при атопическом дерматите/ В.И. Прохоренков, Л.М. Куртасова, А.А. Савченко, А.Б. Чесноков, А.Р. Шмидт// Вестник дерматологии и венерологии. - 2005. - №5. - С.19-23.

128. Пустобаева М.С. Изменения уровня кортизола в сыворотке крови у детей Ставропольского края, страдающих атопическим дерматитом/ М.С. Пустобаева, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденёва, Т.В. Соловьёва// Аллергология и иммунология. - 2012. - Т.13. - №1. - С.14-15.

129. Пыцкий В.И. Типы продукции специфического IgE и их уровень к разным классам аллергенов в сыворотке крови детей, больных атопическим дерматитом/ В.И. Пыцкий, Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, О.Е. Ищенко// Аллергология и иммунология. - 2003. - Т.4. - №3. - С.122-124.

130. Рахманова Л.К. Особенности клинико-иммунологического течения, иммунотерапия и профилактика диатезов (аллергический, лимфатический, нервно-артритический) у детей: дис. ...док. мед. наук: 14.00.09/ Рахманова Лола Каримовна. - Ташкент, 2002. - 302 с.

131. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей – роль современных наружных средств в комплексной терапии/ В.А. Ревякина// Консилиум медиком. Приложение. Педиатрия. - 2008. - №1. - С.53-57.

132. Ревякина В.А. Клинико-иммунологические особенности пищевой аллергии у детей с атопическим дерматитом/ В.А. Ревякина, Т.Б. Сенцова, О.Ю. Моносова, И.В. Ворожко, С.Н. Денисова, Е.Ю. Березина// Вопросы детской диетологии. - 2012. - Т.10. - №3. - С. 27-30.

133. Ревякина В.А. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей/ В.А. Ревякина, Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.В. Деева, Ф.И. Петровский, С.В. Бычкова, Т.Г. Голосова, Н.В. Казакевич, Д.С. Коростовцев, В.Р. Липина, И.В. Сидоренко, Н.А. Смирнов, Б.А. Черняк// Аллергология. - 2006. - №1. - С.1-9.

134. Ревякина В.А. Результаты катаристического наблюдения за детьми с атопическим дерматитом/ В.А. Ревякина, К.Г. Шарапова, Е.Ю. Березина, А.И. Зотова, О.Ю. Маносова// Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». Украина, Львов, 2012. - С.282.

135. Резепов Ф.Ф. Методические указания по определению анти-альфа-стафилолизина в сывороточных препаратах крови человека и животных/ Ф.Ф. Резепов, Л.В. Минакова, А.А. Уланова, Н.В. Смирнова. - Москва, 1984.- 20 с.

136. Репецкая М.Н. Сравнительная оценка эффективных методов выявления аллергии у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09/ Репецкая Марина Николаевна. - Пермь, 1995. - 21 с.

137. Репецкая М.Н. Клинико-лабораторная характеристика осложнённых и неосложнённых форм атопического дерматита у детей/ М.Н. Репецкая, Ю.Н. Маслов, Е.В. Шайдуллина// Уральский медицинский журнал. - 2011.-№2. - С.105-108.

138. Ретюнский К.Ю. Нервно-психические расстройства у детей с atopическим дерматитом/ К.Ю. Ретюнский, И.В. Соколова// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина.- 2011. - Т.4.- № 3. - С.30-34.

139. Ройт А. Иммунология/ А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - М.: Мир, 2000. - 592 с.

140. Рудницкий С.В. Клинико-иммунологические особенности и эндокринные нарушения у детей с atopическим дерматитом: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09/ Рудницкий Сергей Владиславович, Киров, 2000.-112 с.

141. Рудницкий С.В. Эндокринные нарушения при atopическом дерматите/ С.В. Рудницкий, Я.Ю. Иллек// Пермский медицинский журнал. - 2002. - №1. - С.82-86.

142. Садикова Т.Е. Клинико-патогенетические варианты atopического дерматита у детей/ Т.Е. Садикова, И.И. Балаболкин// Российский педиатрический журнал. – 2011. - №6. - С.18-23.

143. Самойликов П.В. IgE- и IgG-аутореактивность у детей с atopическим дерматитом/ П.В. Самойликов, В.Б. Гервазиева, С.А. Кожевников// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - Т.57. - №1. - С.97-103.

144. Сенцова Т.Б. Клиническое значение субклассов иммуноглобулина G в развитии atopического дерматита у детей раннего возраста/ Т.Б. Сенцова, С.Н. Денисова, М.Ю. Белицкая, И.Я. Конь// Вопросы практической педиатрии. - 2001. - Т.6. - №1. - С.10-14.

145. Сенцова Т.Б. Особенности цитокинового статуса у детей раннего возраста с atopическим дерматитом/ Т.Б. Сенцова, С.Н. Денисова, М.Ю. Белицкая// Российский аллергологический журнал. - 2011. - №6. - С.33-41.

146. Сенцова Т.Б. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при atopическом дерматите у детей/ Т.Б. Сенцова// Российский педиатрический журнал. - 2002. - №5. - С.8-12.

147. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: руководство для врачей/ Ю.В. Сергеев. – М.: Медицина для всех, 2002. - 183 с.
148. Сидоренко О.А. Эффективность иммуносупрессивной терапии атопического дерматита у детей/ О.А. Сидоренко, Н.Г. Короткий// Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2008. - №4. - С.65-67.
149. Сидоренко О.А. Роль психоэмоциональных нарушений при атопическом дерматите у детей/ О.А. Сидоренко // Педиатрическая фармакология. - 2008. - Т.5. - №2. - С.54-56.
150. Сизова В.Ю. Состояние вегетативной регуляции и изменение геодинамики у детей, больных атопическим дерматитом, оценка адекватности терапии: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.08/ Сизова Валентина Юрьевна. - Волгоград, 2011. - 115 с.
151. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита/ Г.И. Смирнова. - М.: Изд-во Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, 2006. - 132 с.
152. Снарская Е.С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов/ Е.С.Снарская// Лечащий врач. - 2012. - №4. - С.29-33.
153. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра». - М.: Союз педиатров России, 2004.- 94 с.
154. Сормолотова И.Н. Показатели иммунитета и качества жизни при атопическом дерматите у школьников Забайкалья: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.08/ Сормолотова Ирина Николаевна. – Москва, 2014. - 23 с.
155. Студеникин М.Я. Экология и здоровье детей/ под общ. ред. М.Я. Студеникина, А.А. Ефимовой. – М: Медицина, 1998. - 384 с.
156. Субботина С.А. Лечение витаминами больных атопией: риск или оправданная необходимость?/ О.А. Субботина, М.А. Субботина, С.А. Саламатова, М.Ю. Танасева// Педиатрия. - 2004. - №2. - С.95-97.

157. Таран Н.Н. Подходы к диетотерапии пищевой аллергии и детей раннего возраста/ Н.Н. Таран, Т.А. Филатова, М.В. Зейгарник, О.Ю. Моносова, И.В. Ворожко, Е.Ю. Березина// Вопросы практической педиатрии.-2011. - Т.6. - №3. - С.79-83.

158. Тарбеева О.Н. Иммунные нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.08/ Тарбеева Ольга Николаевна. – Киров, 2012. - 102 с.

159. Тихомиров А.А. Атопический дерматит у детей – стратегия и тактика рациональной фармакотерапии/ А.А. Тихомиров, Н.Г. Короткий// Вопросы практической педиатрии. - 2001. - Т.6. - №2. - С.58-62.

160. Тихомиров А.А. Рациональная наружная терапия атопического дерматита у детей с применением современных эмульгентов/ А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий// Педиатрия. - 2011. - Т.90. - №6. - С.96-100.

161. Тренева М.С. Диетотерапия при атопическом дерматите у детей/ М.С. Тренева// Российский медицинский журнал. - 2006. - №2. - С.29-32.

162. Феденко Е.С. Применение полиоксидония у больных атопическим дерматитом/ Е.С. Феденко, М.И. Варфоломеева, Т.В. Латышева// Лечащий врач. - 2001. - №4. - С.52-54.

163. Феденко Е.С. Системный подход в лечении атопического дерматита/ Е.С. Феденко// Лечащий врач. - 2003. - №3. - С.36-41.

164. Федосимова Н.А. Влияние магнитоинфракрасной лазерной терапии на гомеостаз пищеварительных ферментов и состояние иммунитета при младенческой форме тяжёлого атопического дерматита: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09/ Федосимова Наталья Александровна. - Киров, 2006. - 136 с.

165. Флек Е.В. Ассоциации HLA-антигенов у больных атопическим дерматитом с разными вариантами течения болезни/ Е.В. Флек, Н.Н. Свечникова, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков// Медицинская иммунология.- 2002. - Т.4. - №4-5. - С.629-632.

166. Флуер Ф.С. Влияние энтеротоксинов *Staphylococcus aureus* и *epidermidis* на течение атопического дерматита у детей/ Ф.С. Флуер, А.В. Кудрявцева, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, В.Я. Прохоров, Е.Ю. Вертиева// Педиатрия. - 2009. - №2(87). - С. 43-48.

167. Хаертдинова Л.А. Анализ структуры микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом/ Л.А. Хаертдинова, Э.Н. Мингазоева, Н.И. Глушко, Т.Г. Маланичева// Казанский медицинский журнал. - 2005. - №6.- С.489-490.

168. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология: руководство для врачей/ под общ. ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 624 с.

169. Хаитов Р.М. Распространённость симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов по критериям ISAAC/ Р.М. Хаитов, Л.В. Лусс, Т.У. Аринова, И.В. Лысыкова, Н.И. Ильина// Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 1998. - №9. - С.58-59.

170. Хамаганова И.В. Комплексное лечение атопического дерматита/ И.В. Хамаганова// Клиническая дерматология и венерология. - 2007. - №3. - С.87-89.

171. Хачатрян А.П. Новый взгляд на атопический дерматит у детей/ А.П. Хачатрян// Вопросы детской диетологии. - 2007. - Т.5. - №3. - С.76-77.

172. Хейфец Ю.Б. Методические рекомендации по применению магнитоинфракрасного лазерного аппарата «РИКТА»/ Ю.Б. Хейфец.- М.: ЗАО «МИЛТА-ПКП ГИТ». - 2002. - 275 с.

173. Хлгатын С.В. Аллергические заболевания, ассоциированные с загрязнением окружающей среды/ С.В. Хлгатын, В.М. Бержец, Н.С. Петрова, И.М. Прищепа, В.А. Фёдорова, Л.А. Гищурина, И.С. Кропотова// Материалы 8-го Международного конгресса по иммунореабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть». - Канны, 2002. - С.51.

174. Чистяков Г.М. Значение морфологических показателей эозинофилов при атопическом дерматите у детей/ Г.М. Чистяков, А.А.

Чебуркина, Б.А. Ружицкая// Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии». - Ярославль, 1997. - С.132-133.

175. Шайдуллина Е.В. Новые возможности в лечении атопического дерматита у детей/ Е.В. Шайдуллина// Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т.28. - №1. - С.22-26.

176. Шамов Б.А. Динамика распространённости симптомов атопического дерматита у детей/ Б.А. Шамов, Л.А. Хаертдинова, А.Г. Шамова// Казанский медицинский журнал.-2006.-Т.28.-№1.-с.22-26.

177. Шамов Б.А. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей/ Б.А. Шамов, Т.Г. Маланичева, С.Н. Денисова. – Казань: Медицина, 2010. - 327 с.

178. Шамов Б.А. Эффективность средств базового ухода за кожей Эмолиум в терапии атопического дерматита у детей/ Б.А. Шамов// Педиатрия. - 2011. - Т.90. - №5. - С.134-137.

179. Шахмейстер И.Я. Новые возможности в лечении аллергических и воспалительных дерматозов с помощью наружного препарата глюкокортикоидной природы метилпреднизолона ацепоната – адвантана/ И.Я. Шахмейстер, Н.Л. Шимановский// Вестник дерматологии и венерологии.-1999. - №2. - С.51-53.

180. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин: дис.канд.мед.наук: 14.00.01/ Шахова Наталия Михайловна. - Иваново, 1996. - 114 с.

181. Швецова Н.В. Влияние иммуномодулирующей терапии полиоксидонием на показатели иммунитета при атопическом дерматите у детей раннего возраста: дис.канд.мед.наук: 14.00.09/ Швецова Наталья Владимировна. - Киров, 2002. - 131 с.

182. Шутова О.В. Эффективность иммуномодуляторов нового поколения в коррекции ферментных и иммунных изменений при

атопическом дерматите у детей: дис.канд.мед.наук: 14.00.09/ Шутова Ольга Валентиновна. - Киров, 2006. - 133 с.

183. Якушева М.В. Экология и заболеваемость детей бронхиальной астмой и атопическим дерматитом/ М.В. Якушева, М.В. Сергеева// Аллергология и иммунология. - 2008.- Т.9. - №3. -С .205.

184. Абек Д. Болезни кожи у детей (перевод с немецкого)/ Д. Абек, В. Бургдорф, Х. Кремер: М.: Медицинская литература, 2007.- 160 с.

185. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?/ A. De Benedetto et al.// J. Invest. Dermatol. - 2009. - Vol. 129. - № 1. - P. 14-30.

186. Atopic dermatitis in children: clinical picture and diagnosis// EBM Guidelines. - 2000.

187. Baker B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis/ B.S. Baker// Clin. Exp. Immunol. - 2006. - Vol. 145. - № 2. - P. 5-11.

188. Barnes P.J. Airway epithelial receptors/ P.J. Barnes// Eur. Respir. Rev.- 1994. - №4. - P.23.

189. Bardina E.J. Immunoglobulin E - (IgE) and non- IgE reactions in the pathogenesis of atopic eczema / dermatitis syndrome (AEDS) / E.J. Bardana // J. Allergy. - 2004. - Vol. 59 - № 78. - P. 25-29.

190. Bieber T. Mechanisms of disease atopic dermatitis/ T. Bieber// N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol.358 - №14. – P.1483-1494.

191. Bjorksten B. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Western Europe/ B. Bjorksten, D. Dumitrasku, T. Foucard, N. Khetsutiaani, R. Khaitov// Eur.Resp.J.-1997. - №10. - P.743-749.

192. Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: Indication of interferon on human leucocytes/ V. Bocci, L. Paulesu// Haematologic. - 1990. - Vol.75. - P.510-515.

193. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone/ V. Bocci// Areapprais. I.-Int. -Med. -Res. - 1994.- Vol.5-6. - №22 (3). - P.131-144.

194. Bocci V. Immunologische Aspekte/ V. Bocci.-Ozon-Handbuch-Grundlagen-Prevention-Therapie, ecomed Landsberg. - 1995. - 120 p.

195. Bocci V. Ozone as bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today/ V. Bocci// *Jornal of Biological Regulators and Homeostatic Agents.*-1997. - Vol.10.-№ 2-3. - P.31-53.
196. Boguniewicz M. Atopic dermatitis/ M. Boguniewicz, P. Schmid-Grendelmeier, D. Leung// *J. Allergy. Clin. Immunol.* - 2006. – Vol. 118. - P.185
197. Boguniewicz M. Recent insights into atopic dermatitis and infections for management of infectious complications/ M. Boguniewicz, D.Y. Leung// *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. - Vol. 125. - № 1. - P. 4-13.
198. Braun-Farlander L. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in population of Swiss school children visiting the school health services/ L. Braun-Farlander, B. Wuthrich, M. Jassner// *Pediatr. Allergy. Immunol.* - 1997. - Vol.8. (2). - P.75-82.
199. Brinkman L. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patients after allergen inhalation challenge/ L. Brinkman, M.M. Aslander, J.A.M. Raaijmakers// *Clin. Exper. Allergy.* - 1997. - Vol.27. - P.1043-1051.
200. Brook I. Secondary bacterial infections complicating skin lesions / I. Brook // *J. Med. Microbiol.* - 2002. - Vol. 5. - № 10. - P. 808-812.
201. Bunikoski R. Evidens for a disease promoting effect of *Staphylococcus aureus* derived exotoxins in atopic dermatitis/ R. Binikowski, M.E. Mielke, H. Skarabis, M. Worm// *J. Clin. Immunol.* - 2000. - Vol. 105 (4). - P.814-819.
202. Burks A./ *ICON: Food allergy*// A. Burks, M. Tang, S. Sicherer et al.// *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2012. - Vol. 129. - P. 906 - 920.
203. Carpendale M.T. There a Role for Medical Ozone in the Treatment of HIV and Associated Infections / M.T. Carpendale J. Griffiths// *Ozone in the Medicine. Proceedings Eleventh Ozone World Congress.* - San Francisco,1993.-P.1-45.
204. Caubet J.-Ch. Evaluation of food Allergy in patients with atopic dermatitis/ J.-Ch.Caubet, M. Boguniewicz, Ph. Eigenmann// *J. Allergy. Clin. Immunol: In Practice.* - 2013. - Vol. 1. - P.22-28.
205. Cocco R.R. Mutational analisis of major, sequential IgE-binding epitopes in alpha s1-casein, a major cows milk allergen/ R.R. Cocco, K.M. Jä-

rvinen, H.A. Sampson, K. Beyer// J. Allergy. Clin. Immunol. - 2003. - Vol. 112. - №2 - P.433-437.

206. Correale C.E. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment/ C.E. Correale, C. Walker, L. Murphy// Am. Family Phys. - 1999. - Vol. 60. - №4. - P.1191-1197.

207. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical immunology / C.A. Akdis et al.// Am. Acad. Allergy Asthma Immunol. - 2006. - Vol. 118. - P. 152169.

208. Elias P.M. Abnormal skin barrier in the aetiopathogenesis of atopic dermatitis/ P.M. Elias, M. Schmutz // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. - 2009. - Vol. 9. - № 5. - P. 437-446.

209. Ellis C. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies/ C. Ellis, T. Luger, D. Abeck et al.// Br. J. Dermatol. - 2003. – Vol. 148(63) – P.3-10.

210. Hanifin J. M. Epidemiology of Atopic dermatitis/ J. M. Hanifin // Immunol. Allergy Clin NA. - 2002. - Vol. 22. - P.1-24.

211. Hashiro M. Anxiety, depression and polychromatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal control and among groups of severity/ M. Hashiro, M. Okumara// J. Derm. Science. - 1997. - Vol.14.- №1. - P.63-67.

212. Immune regulation in atopic dermatitis/ C.A. Akdis et al.// Curr. Opin. Immunol. 2000. - Vol. 12. - № 6. - P. 641-646.

213. Kiken D.A. Atopic dermatitis in children. Part 1: epidemiology, clinical features, and complications/ D.A. Kiken, N.V. Silveberg// Cutis. - 2006. - Vol. 78. - № 4. - P.241-247.

214. Kontorschikova C.N. Physico-chemical properties of ozonated isotonic sodium chloride solution/ C.N. Kontorschikova, S.P. Peretyagin, I.P. Ivanova// Proceeding of 12th World Congress of the International Ozone Association.- France, 1995. - P.237-240.

215. Kontorschikova C.N. Ozone as a regulator of physiological processes in the organism/ C.N. Kontorschikova, I.E. Okrut, J.R. Yefremenko// Proceeding of the 15th World Congress of the International Ozone Association.-London, 2001. - P.242-252.
216. Kristal L. Atopic dermatitis in infants and children/ L. Kristal, P.A. Klein // *Pediatr. Clin. North Am.* 2000. - Vol. 47. - P. 877-896.
217. Кроучук Д.П. Детская дерматология (перевод с английского)/ Д.П. Кроучук, А.Дж. Манчини. - М.: Практическая медицина, 2010. - 287 с.
218. Leung D.Y. Pathogenesis of atopic dermatitis/ D.Y. Leung// *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1999. - Vol.104. - P.99-108.
219. Leung D.Y. Atopic dermatitis: new insight and opportunities for therapeutic intervention/ D.Y. Leung// *J. Allergy Clin. Immunol.*- 2000. - Vol. 105. - P.860-876.
220. Leung D.Y. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis/ D.Y. Leung, N. A Soter // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2001. - Vol. 44. - P.1-12.
221. Lewis-Jones M.S. The infants dermatitis quality of life index/ M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finaly, P.J. Dykes// *Br. J. Dermatol.* - 2001. - Vol. 144. - P.104-110.
222. Lin Y.T. Comparizon of serum IgE antibodies to sthapylococcal enterotoxins between atopic children with and without atopic dermatitis/ Y.T. Lin, Y.W. Hwang, M.J. Tsay// *Allergy.* - 2000. - Vol.55. - №7.- P.641-646.
223. Loden M. Role of topical emollients and moisturizes in the treatment of dry skin barrier disorders/ M. Loden// *Am. J. Clin. Dermatol.* - 2003. - Vol. 4(11). - P.771-788.
224. Masako I. Th1/Th2 balance from the peripheral blood in infantile patients with atopic dermatitis/ I. Masako// *J. Jap. Pediatr. Soc.* - 2003. - Vol. 107. - №5. - P. 757-762.
225. Matsuda K. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis/ K. Matsuda, T. Katsunuma, YIikura et al. // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* - 2000. - Vol. 85(1). - P. 35-39.

226. Matsui K. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and non-lesional skin of without atopic dermatitis patients/ K. Matsui, A. Nisnikawa, H. Suto// Microbiol.Immunol. - 2000. - Vol. 44(11). - P. 945-947.

227. Morhin B. Prevalence of atopic dermatitis subject in Mexico City/ B. Morhin, G. Lopes, C. Barlosa// J. Allergy Clin. Immunol. International suppl.- 1997. - P. 13.

228. Moreno Lopes G. Atopic dermatitis/ G. Lopes Moreno// Allergol. Immunol. Clin. - 2000. - Vol. 15. - P. 279-295.

229. Morar N. The genetics of atopic dermatitis/ N. Morar et al.// J. Allergy Clin. Immunol. - 2006. - Vol. 118. - P. 24-34.

230. Niebuhr M. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism/ M. Niebuhr et al.// Allergy - 2008. - Vol. 63. - №6. - P.728-734.

231. Novak N. Atopic dermatitis: From new pathophysiologic insights to individualized therapy/ N. Novak, D. Simon// Allergy. - 2011. - Vol. 66. - №7. - P. 830-839.

232. Novembre E. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood/ E. Novembre, A. Verucci// Allergy. - 2001. - Vol. 57. - P.105-108.

233. Ong P.Y. The infectious aspects of atopic dermatitis/ P.Y. Ong, D.Y. Leung// Immunol. Allergy Clin. North Am. 2010. - Vol. 30. - № 3. - P. 309-321.

234. Pawancar R. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме (под ред. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской) / R. Pawancar, G.W. Canonica, S.T. Holgate, R.F. Lockey: М.: Медицина-Здоровье. - 2011. - 12 с.

235. Pina J.C. Application of Ozone in Patients with Keratitis/ J.C. Pina, Y. Mapolon, M. Palma// 2nd International Symposium on Ozone Applications.- Havana. - 1997. - P.32.

236. Ricci G. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis/ G. Ricci, A. Patrizi, F. Specchia et al. // Br. J. Dermatol. - 2000. - Vol. 143. - №2. - P.379-384.

237. Riva-Sanseverino E. Kniegelenkerkrankungen/ E. Riva-Sanseverino, P. Castellacci.-Ozon-Handbuch-Grundlagen-Prevention-Therapie, ecomed Landsberg.-1996.-140 p.

238. Ruzica T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update/ Int. J. Clin. Pract. - 2006. – Vol. 60. - №1. - P.85-92.

239. Saeki M. HLA and atopic dermatitis with hing serum IgE levels/ M. Saeki, S. Kuwata, M. Nakagava, T. Eton, Y. Shibata// Allergy Clin. Immunol. - 1994. - Vol. 94. - №3. - P.575-583.

240. Schäfer T. Epidemiology of atopic eczema in the general population/ T. Schäfer, D. Vieluf, A. Nienhaus// J. Allergy Clin. Immunol. International. – 1997(4). - P.1661-1667.

241. Schultz-Larsen F. Epidemiology of atopic dermatitis/ F. Schultz-Larsen, J.M. Hanifin// Immunol. Allergy Clin. North Am. 2002. - Vol. 22. - № 1. - P. 1-24.

242. Simpson E.L. Atopic dermatitis/ E.L. Simpson, J.M. Hanifin// J. Am. Acad. Dermatol. - 2005. - Vol. 5 - №1. - P.115-128.

243. Smethurs D. Atopic eczema/ D Smethurs, S. Macfarlane// J Clinical Evidence. - 2002. - P.1185-1803.

244. Согласительный отчёт группы PRACTALL Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии «Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых». Эскулап - 2006. - №4. - С.56-61.

245. Согласительный отчёт группы PRACTALL Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии «Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых». Клиническая дерматология и венерология. - 2007. -№1. -С.46-53.

246. Spergel J.M. Atopic dermatitis and the atopic marsh/ J.M. Spergel, A.S. Paller// Allergy Clin. Immunol. - 2003. - Vol. 112 (6) - P.118-127.

247. Stevart A. The effect of seasons-of-response to ISAAC questions about asthma, rhinitis and eczema in childhood/ A. Stevart, I.N. Asher, T. Clayton// Int. J. Epidemiol. - 1997.- Vol. 26. - P. 126-136.

248. Strachan D. Worldwide variation in prevalence of symptom of allergic rhinoconjunctivitis in children: International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)/ D. Strachan, B. Sibbald, S. Weiland// Pediatr. Allergy Immunol. - 1997. - №5. - P.161-176.

249. Williams H.C. Epidemiology of atopic dermatitis/ H.C. Williams// Clin. Exp. Dermatol. - 2000. - Vol. 25. - №7. - P.522-529.

250. Wollenberg A. Atopic dermatitis from the genes to skin lesions/ A. Wollenberg// Allergy. - 2000. - Vol. 55. - №3. - P.205-213.

251. Viebahn-Haesnler R. The Use of Ozone in Medicine/ R. Viebahn-Haesnler. - Heidelberg, K.F.Haug Publishers. - 1999. - 227 p.