

На правах рукописи

Кострыкина

Людмила Николаевна

Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей

14.00.09– педиатрия
14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2007

Работа выполнена на кафедре детских болезней Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно - медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ»

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Шабалов Николай Павлович

Доктор медицинских наук, профессор Самцов Алексей Викторович

Официальные оппоненты:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Эрман Лев Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор Рознатовский Константин Игоревич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится 8 октября 2007 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д208.087.03 ГОУ ВПО

«Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, ауд. № 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава» (194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16).

Автореферат разослан 07 сентября 2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Чухловина М.Л.

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Атопический дерматит (АД) – самое распространенное воспалительное заболевание кожи у детей. В структуре аллергических заболеваний ведущее место принадлежит АД и составляет 50-75%. По данным эпидемиологических исследований в разных странах АД страдают от 10 до 28% детей. (Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа, 2000).

В настоящее время изучению патогенеза АД посвящено большое число работ, иммунопатологические процессы, вовлеченные в патогенез АД, хорошо изучены, однако эффективность терапии этого заболевания у ряда детей недостаточна. Возможно, это связано со значительной, но мало изученной ролью бактериальных инфекций кожи у детей, страдающих АД. Наибольшее внимание уделяется изучению роли *Staphylococcus aureus* в поддержании хронического воспаления кожи при АД у детей, особенно его тяжелых форм, резистентных к традиционной терапии.

Известно, что белок *S. aureus*, в частности, его энтеротоксиновый суперантиген, способен обострять и поддерживать кожное воспаление, стимулировать активацию Т-клеток и макрофагов, выступая в качестве дополнительного триггера. Длительная экспозиция антигенов *S. aureus* стимулирует Т-клетки к продукции аллергенспецифических IgE-антител, дегрануляции тучных клеток, эозинофильной инфильтрации, что усиливает хроническое аллергическое воспаление.

До настоящего времени не существует единого мнения о клинической и прогностической значимости носительства мультирезистентных штаммов *S. aureus*, нет четких рекомендаций по особенностям терапии АД с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей, в связи с этим, большой интерес представляет изучение роли бактериального инфекционного фактора у детей с АД.

Цель исследования

На основании изучения особенностей формирования и течения атопического дерматита у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей дать рекомендации по совершенствованию тактики лечения больных АД.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamnestические факторы риска развития рецидивирующих бактериальных инфекций кожи у детей с АД.
2. Определить бактериологический спектр колонизации очагов поражения кожи у детей с АД.

3. Проанализировать особенности клинического течения АД у детей с носительством резистентных штаммов *S. aureus*.
4. Оценить иммунологические показатели у детей с АД, протекающим с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи.
5. Определить показания к назначению эффективной наружной антибактериальной терапии в сочетании с иммуномодулирующей терапией у детей больных АД с носительством мультирезистентных штаммов *S. aureus*.

Научная новизна работы

Установлено, что у больных АД с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей по сравнению с пациентами, страдающими АД без склонности к бактериальному инфицированию кожи, имеются анамнестические данные, указывающие на более частые бактериальные, грибковые, персистирующие вирусные инфекции у матерей во время беременности; чаще встречаются инфекции респираторного, желудочно-кишечного тракта у детей в раннем возрасте; чаще выявляются очаги хронической инфекции в носоглотке и полости рта, хронические гастродуодениты.

Показано, что АД у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей, особенно при высеве резистентных штаммов *S. aureus*, протекает тяжелее, чем у детей, не склонных к инфицированию кожи.

Установлено, что у детей с анамнестическими указаниями на рецидивирующие бактериальные инфекции кожи даже при отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса выявлена высокая плотность колонизации пораженных участков кожи *S. aureus*, что должно учитываться при назначении наружной терапии.

Установлено, что сочетание атопического и инфекционного поражения кожи сопровождается достоверно более высоким уровнем общего иммуноглобулина Е, наличием дисфункции макрофагально-фагоцитарной системы и более выраженной эозинофилией по сравнению с АД без инфекции.

Определены показания к назначению эффективной наружной антибактериальной терапии в сочетании с иммуномодулирующей у больных АД с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей.

Практическая значимость

Использование выявленных анамнестических факторов риска рецидивирующих инфекций кожи и подлежащих тканей позволяют прогнозировать риск инфицирования детей с АД *S. aureus* и в связи с этим разработать и внедрить методы профилактики и реабилитации.

Проведение микробиологического исследования степени колонизации пораженной кожи позволяет своевременно диагностировать носительство

вирулентных штаммов *S. aureus* и проводить комплексную терапию АД, которая улучшает результаты лечения.

Показана возможность использования в оценке степени тяжести АД показателя титра обсемененности мультирезистентными штаммами *S. aureus*, особенно в случаях сочетания с другими атопическими заболеваниями (бронхиальная астма и аллергический ринит).

Показана высокая терапевтическая эффективность наружного применения Бактробана в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Ликопид у детей с АД, протекающим с повторными эпизодами бактериальных инфекций кожи.

Положения, выносимые на защиту

1. Бактериальные инфекции кожи и подлежащих тканей являются частой сопутствующей патологией у детей с АД. Большую роль в возникновении рецидивирующих бактериальных инфекций кожи у детей больных АД играют выявленные факторы семейной отягощенности по бактериальным инфекциям кожи, и бактериальные, грибковые и персистирующие вирусные инфекции у матерей во время беременности.

2. У детей с АД в сочетании с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи выявлены очаги хронической инфекции в иммунокомпетентных органах.

3. Наиболее значимой причиной возникновения рецидивирующих бактериальных инфекций кожи является колонизация кожного покрова *S. aureus*. У детей с АД в сочетании с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи, особенно при высеве резистентных штаммов *S. aureus*, АД протекает тяжелее, чем у детей, не склонных к инфицированию кожи и ассоциирован с достоверно более повышенным уровнем общего иммуноглобулина Е, наличием дисфункции макрофагально-фагоцитарной системы и эозинофилией.

4. При анамнестическом и клиническом выявлении бактериальных инфекций кожи у детей с АД терапию целесообразно начинать с наружного применения Бактробана в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Ликопид.

Внедрение результатов исследования

Метод комбинированного лечения АД у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи внедрен в практику работы клиники детских болезней ВМедА. По материалам исследования опубликовано 5 работ, в том числе одна в рецензируемом научном журнале, рекомендуемом ВАК Минобразования РФ.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены в июне 2005 года на юбилейной российской научной конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век», посвященной 140-летию кафедры детских болезней Военно-медицинской академии и 120-летию со дня рождения выдающегося русского

педиатра – профессора Михаила Степановича Маслова, на заседаниях Санкт-Петербургского общества детских врачей в 2005, 2007 годах, на научно-практической конференции молодых ученых ВМедА, секция дерматологии в 2005 году и VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении» в апреле 2007 года.

Личный вклад автора

Автором составлена программа исследования. Разработана стандартизированная карта анамнестических факторов, влияющих на формирование рецидивирующих бактериальных инфекций кожи у детей, больных АД, которая включала в себя 25 признаков. Проведены осмотры больных с объективной оценкой степени тяжести АД на момент осмотра с использованием шкалы SCORAD (доля личного участия 100%). Выполнены бактериологические посевы на селективную среду из очагов поражения кожи у детей с АД (доля личного участия 100%). Математически - статистическая обработка результатов исследований проведена на кафедре медицинской статистики ВМедА (доля личного участия 90%). Анализ, интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены самостоятельно автором на 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 2 фотографиями, 12 рисунками и 14 таблицами. Список литературы содержит 188 источников, в том числе 89 - иностранных.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе клиники детских болезней Военно-Медицинской Академии в период с 2000 по 2004 год. В изучаемой группе (табл.1) было 119 детей в возрасте от 1 года до 16 лет, мальчиков- 55, девочек- 64.

Таблица 1.

Распределение пациентов по возрасту и полу

Пол	Возраст		
	1-3 года	3-12 лет	12-16 лет
Мальчики	22	30	3
Девочки	20	33	11
Всего	42	63	14

При анализе возрастного состава отмечено преобладание детей в возрасте от 3 до 12 лет.

Диагноз формировали в соответствии с рекомендациями научно-практической программы – «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», 2000г. Все дети, включенные в исследование, находились в периоде обострения заболевания.

Для решения поставленных задач исследования больные по клиническим признакам были разделены на группы.

В 1 группу отнесены больные с АД, у которых данные клинического осмотра на момент взятия на учет, опрос родителей и ретроспективный анализ медицинской документации указывал на частые бактериальные инфекции кожи и подлежащих тканей (рецидивирующий фурункулез, абсцедирование, импетиго, фолликулит, рожистое воспаление, микробная экзема, рецидивирующий ячмень век).

Во 2 группу отнесены пациенты с АД, не имевшие клиничко - анамнестических данных о рецидивирующих инфекциях кожи и подлежащих тканей.

Методы исследования

Анамнестический.

Для изучения клиничко - анамнестических особенностей заболевания проводили ретроспективную оценку медицинской документации: выписные справки из родильного дома (учетная форма № 113 у), амбулаторные карты (учетная форма № 112), выписные справки из стационаров и клиничко-диагностических центров.

Опрос матерей пациентов проводили по специально разработанной карте – опроснику. Большое внимание уделяли анализу генетического анамнеза по аллергическим заболеваниям и АД. Анализ генетического анамнеза проводили путем составления в повторных беседах с родственниками родословных минимум в трех поколениях. Анализ анамнеза был проведен путем заполнения и оценки разработанной нами стандартизированной карты - опросника, которая включала в себя 25 признаков. При сборе анамнеза у родителей ребенка и анализе его особенностей, нами выявлены факторы (признаки), включенные в модель прогноза вероятности развития инфекционных процессов кожи у детей с АД.

Клинический метод.

Оценка степени тяжести АД проводилась по системе SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis).

При клиническом обследовании ребенка изучалось состояние различных органов и систем, анализировалась частота встречаемости очагов хронической инфекции лор - органов, полости рта, желудочно - кишечного тракта.

Микробиологический метод.

Посев с очагов поражения кожи производился на селективную среду с определением титра *S. aureus* и его чувствительности к 18 антибактериальным препаратам. За массивную степень колонизации кожи *S. aureus* мы приняли 10^5 и более колониеобразующих единиц на 1 см^2 кожи (КОЕ на 1 см^2). Исследование проведено врачом-микробиологом Волковым И.И. на кафедре микробиологии ВМедА (заведующий кафедрой - доктор медицинских наук, профессор В. Б. Сбойчаков).

Методы изучения состояния иммунной системы.

Было исследовано содержание общего и специфических IgE с пищевыми, бытовыми, пыльцевыми и грибковым аллергенами. Исследования проводились в клиничко-диагностическом центре ЗАО «АлкорБио» к.м.н. Е.В. Зуевой в лаборатории иммунологии. Ряду пациентов проведены кожные скарификационные пробы.

Оценка состояния иммунологической реактивности организма включала изучение количественных и функциональных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Определение количества Т-лимфоцитов проводилось методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (определение общего числа лимфоцитов, определение процентного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов - CD3 (+) и двух основных субпопуляций- хелперов CD4 (+) и киллеров/супрессоров CD8 (+).

Реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) периферической крови является одним из методов определения функционального состояния Т-системы иммунитета. РТМЛ с ФГА и КОН-А проведена в модификации В.Х. Хавинсона.

Определение иммуноглобулинов проведено методом радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al. 1965) с использованием антииммунологических сывороток института вакцин и сывороток им. Гамалеи (Москва). Исследования проведены в ЦКДЛ ВМедА.

Метод статистической обработки данных.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакет программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Результаты исследований и их обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Все пациенты, включенные в исследование (в соответствии с критериями включения) находились в периоде обострения заболевания, при этом клинических признаков бактериального и вирусного поражения кожи у них не определялось, а именно морфологических элементов, представленных гнойными корочками, пустулами, везикулами, отсутствовали признаки

лабораторной активности воспалительного процесса по результатам клинического анализа периферической крови.

Распределение пациентов по степени тяжести АД в соответствии со шкалой SCORAD в зависимости от возраста и пола представлено в табл. 2.

Таблица 2.

Степень тяжести АД в зависимости от возраста и пола.

Степень тяжести АД	Возраст					
	1 – 3 года		3 - 12 лет		12 – 16 лет	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Легкая	1	0	2	2	1	0
Средне-тяжелая	18	17	24	27	2	10
Тяжелая	3	3	4	4	0	1
Всего	22	20	30	33	3	11

В целом по группе обследованных детей преобладало средне-тяжелое течение АД. Аналогичная тенденция прослеживалась у девочек 12-16 лет.

Распределение пациентов по группам в соответствии с данными анамнеза заболевания.

Распределение пациентов на группы (основную и группу сравнения) было проведено путем сбора и изучения анамнеза заболевания со слов родителей и пациентов с последующим анализом данных. Ответы на вопросы анкеты и служили основанием для включения пациентов в основную группу (1 группа) – 72 человека или в группу сравнения (2 группа)– 47 человек.

Состав обследованных групп по возрасту и полу представлен в табл. 3.

Таблица 3.

Состав обследованных групп по возрасту и полу

Группа	Возраст						Всего
	1-3 года		3-12 лет		12-16 лет		
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
1 группа	11	12	19	20	3	7	72
2 группа	11	8	11	13	0	4	47
Всего	22	20	30	33	3	11	119

Средний возраст пациентов в 1 группе составил 6,7 лет, во второй группе- 5,7 лет. Группы были сравнимы по возрасту и полу.

Анамнестические факторы риска.

При изучении наследственной отягощенности учитывалось наличие аллергических заболеваний кожи, лор-органов, бронхолегочной системы, системных аллергических реакций, признаков пищевой непереносимости. Данные отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям

№	Признак	Частота %		p
		I группа	II группа	
1.	Отягощенность семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям по линии матери	53,5±5,92	57,4±7,21	>0,05
2.	Отягощенность семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям по линии отца	66,2±5,61	61,7±7,09	>0,05
3.	Отягощенность семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям по обеим линиям.	58,8%	41,2%	>0,05

Из данных таблицы следует, что у больных обеих групп высока наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, причем почти у половины больных, наследственность отягощена по обеим линиям. Достоверно различимых данных между двумя группами получено не было.

При анализе родословных детей с АД преобладает частота семейной отягощенности по атопическому дерматиту (у 67,6% детей 1 группы, у 51,1% детей 2 группы), различия значимы с надежностью 93% ($p=0,07$).

Мы проанализировали частоту семейной отягощенности по рецидивирующим инфекционным заболеваниям кожи (хронический фурункулез, рецидивирующие стафилострептодермии, фолликулит, рожистое воспаление, абсцедирование, микробная экзема, рецидивирующий ячмень век), и по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Полученные данные представлены в табл. 5.

Таблица 5.

Семейная отягощенность по инфекционным заболеваниям кожи и заболеваниям желудочно - кишечного тракта

№	Признак	Частота %		p
		1 группа	2 группа	
1.	Отягощенность семейного анамнеза по инфекциям кожи	65,7±5,67	38,3±7,09	0,0034
2.	Отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям ж.к.т.	76,4±5,14	70,2±6,67	0,45
3.	Отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям гепато-билиарной системы	40,9±6,05	19,1±5,74	0,01

Получены достоверные различия высокой частоты отягощенной наследственности по бактериальным инфекциям кожи и подлежащих тканей и по заболеваниям гепато - билиарной системы у детей 1 группы. Отмечается высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта в семьях исследуемых детей.

Большую роль в формировании различной патологии играют особенности перинатального периода. Проанализировав характер течения беременности, мы получили данные, представленные в табл. 6.

Таблица 6.

Особенности течения беременности и периода грудного вскармливания

№	Признак	Частота %		p
		1 группа	2 группа	
1.	Перенесенные острые и/или обострения хр. инфекционных заболеваний во время беременности	87,1±4,00	65,2±7,02	0,004
2.	Осложненное течение беременности (гестозы)	67,6±5,55	58,7±7,26	0,32
3.	Несбалансированное питание матери во время беременности и в период лактации	59,2±5,83	66,0±6,91	0,45
4.	Соблюдение элиминационной диеты во время беременности и в период лактации	19,7±4,72	23,4±6,18	0,63
5.	Антибактериальная терапия во время беременности и в период лактации	50,0±5,89	31,9±6,80	0,04

В обеих группах высока частота перенесенных острых и /или обострений хронических инфекционных заболеваний у матерей во время беременности, таких как острые респираторно-вирусные инфекции, хронические рецидивирующие герпетические инфекции, различные инфекционные заболевания урогенитального тракта, в том числе, кандидозный вульвовагинит, ангины или обострение хронических заболеваний бронхо-легочной системы, острые и хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, протекающие с интоксикацией и /или диареей.

Показано, что инфекционные заболевания у матери во время беременности, кормления грудью и проведение курсов антибактериальной терапии достоверно чаще отмечены у матерей пациентов 1 группы.

Уточнение данных анамнеза позволили нам отметить, что многие матери не только не соблюдали гипоаллергенные диеты во время беременности и лактации, но получали несбалансированное и недостаточное питание. Многие из них указывают на недостаточное потребление овощей, фруктов, белковых продуктов, злоупотребление консервированными продуктами, содержащими ксенобиотики.

Отмечается высокая частота обострений аллергических заболеваний у матерей во время беременности (у 35,7% матерей детей 1 группы и у 40% матерей детей 2 группы).

Мы проанализировали особенности течения заболеваний у детей первого года жизни, длительность грудного вскармливания, возраст введения коровьего молока, возраст манифестации АД до года, нарушения функций желудочно - кишечного тракта, применение системной антибактериальной терапии детям в возрасте до года. Полученные данные представлены в табл. 7.

Таблица 7.

Особенности течения заболеваний в раннем возрасте

№	Признак	Частота, %		P
		1 группа	2 группа	
1.	Бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки до года	51,4±5,89	10,6±4,50	0,00001
2.	Бактериальные инфекции кожи в периоде новорожденности	34,7±5,61	29,8±6,67	0,57
3.	Первые проявления АД до 1 года	91,7±3,26	87,2±4,87	0,43
4.	Длительность грудного вскармливания, месяцы	7,21 ±0,78	6,57 ±0,82	0,58
5.	Неустойчивый стул до года	97,2±1,94	78,7±5,97	0,00097
6.	Возраст введения коровьего молока, месяцы	5,24 ±0,58	4,59 ±0,47	0,41
7.	Клинические признаки непереносимости пищевых продуктов	95,8±2,35	100±0,00	0,07
8.	Непереносимость лекарственных препаратов	50,7±5,93	44,7±7,25	0,52
9.	Применение системной антибактериальной терапии по поводу инфекционных заболеваний	69,4±5,43	38,3±7,09	0,0007

Инфекционные заболевания кожи в периоде новорожденности документированы примерно у одной трети пациентов в обеих группах. Как правило, представлены везикулопустулезом, паронихиями, омфалитом, инфицированной потницей, экземой, пеленчатым дерматитом.

В течение первого года жизни у пациентов 1 группы достоверно чаще возникали инфекционные поражения кожи и отмечались эпизоды неустойчивого стула, что, очевидно, послужило основанием для назначения повторных курсов антибактериальной терапии.

На первом году жизни клинические признаки дисбактериоза кишечника, расстройства функций желудочно-кишечного тракта достоверно чаще встречались у детей 1 группы. У большинства больных обеих групп подтверждена пищевая сенсibilизация в раннем возрасте. Полученные данные

подтверждают огромную роль пищевой аллергии в формировании АД у детей и согласуются с данными литературы.

Процент частоты респираторной аллергии был достаточно высок в обеих группах, но достоверных различий получено не было (у 51,4% детей 1 группы и у 48,9% детей 2 группы).

При углубленном анализе анамнестических данных были выделены нозологические формы сопутствующих бактериальных инфекций кожи и подлежащих тканей в 1 группе больных с АД, которые явились устойчивым клиническим признаком деления больных на группы: фурункулез – 40,3%, импетиго – 59,7%, фолликулит – 48,6%, микробная экзема – 66,7%.

У детей 2 группы, бактериальные инфекции кожи и подлежащих тканей в анамнезе, практически отсутствовали, отмечались единичные эпизоды импетиго и микробной экземы, которые встречались у 4,3% детей 2 группы.

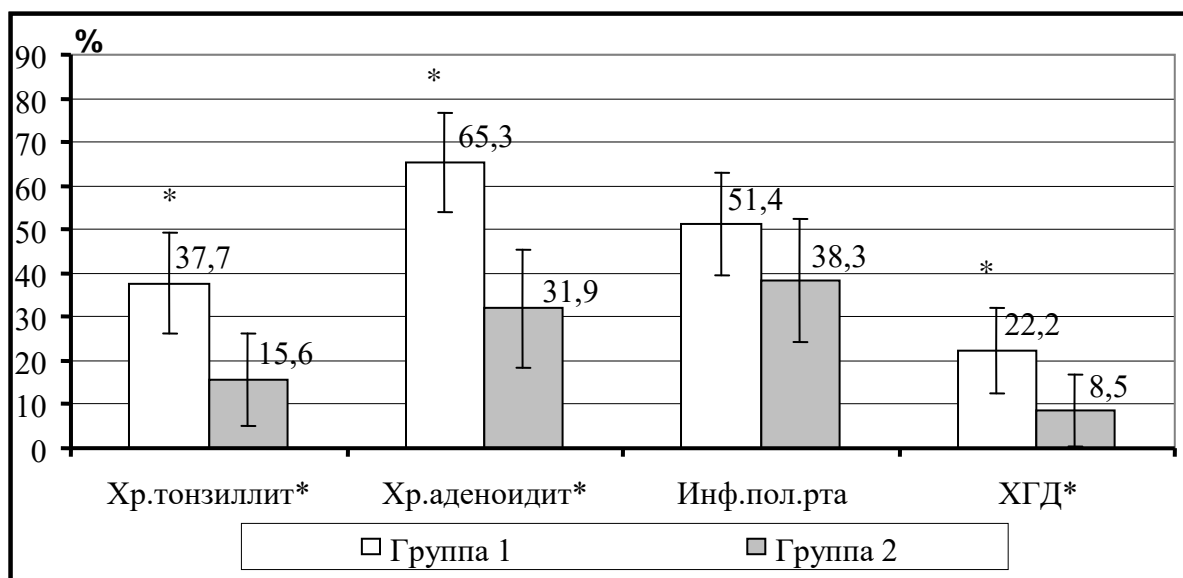
Клиническо - функциональная характеристика больных АД.

Анализ частоты тяжести течения АД в сравниваемых группах показал достоверно значимую частоту преобладания тяжелого течения АД у детей 1 группы (19,4% у детей 1 группы и 4,3% у детей 2 группы) ($p=0,01$).

Получены достоверные различия в преобладании распространенных форм АД у детей 1 группы (80,9% у детей 1 группы, 34,7% у детей 2 группы) ($p=0,000001$).

На момент включения в исследование у больных 1 группы достоверно выше среднее значение индекса SCORAD (45,6- у детей 1 группы, 35,2-у детей 2 группы) ($p=0,0001$).

Выявлены достоверные различия по частоте встречаемости хронических заболеваний ЛОР органов у детей 1 группы. Частота встречаемости хронического тонзиллита достоверно выше у детей 1 группы (37,7% у детей 1 группы и 15,5% у детей 2 группы соответственно) и достоверны различия по частоте встречаемости хронического аденоидита (65,3% у детей 1 группы, 31,9% у детей 2 группы). По данным частоты встречаемости инфекций полости рта достоверных различий в группах получено не было. Достоверно чаще хронический гастроудоденит выявляется у детей 1 группы (рис.2).



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис.2. Частота встречаемости сопутствующих инфекционных заболеваний других органов и систем в группах исследуемых больных.

Учитывая высокую частоту заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей исследуемых групп в возрасте до года, мы провели комплексное обследование пациентов с целью подтверждения или исключения патологии со стороны желудочно-кишечного тракта на момент обследования в клинике. Полученные результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8.

Заболевания органов пищеварения в исследуемых группах.

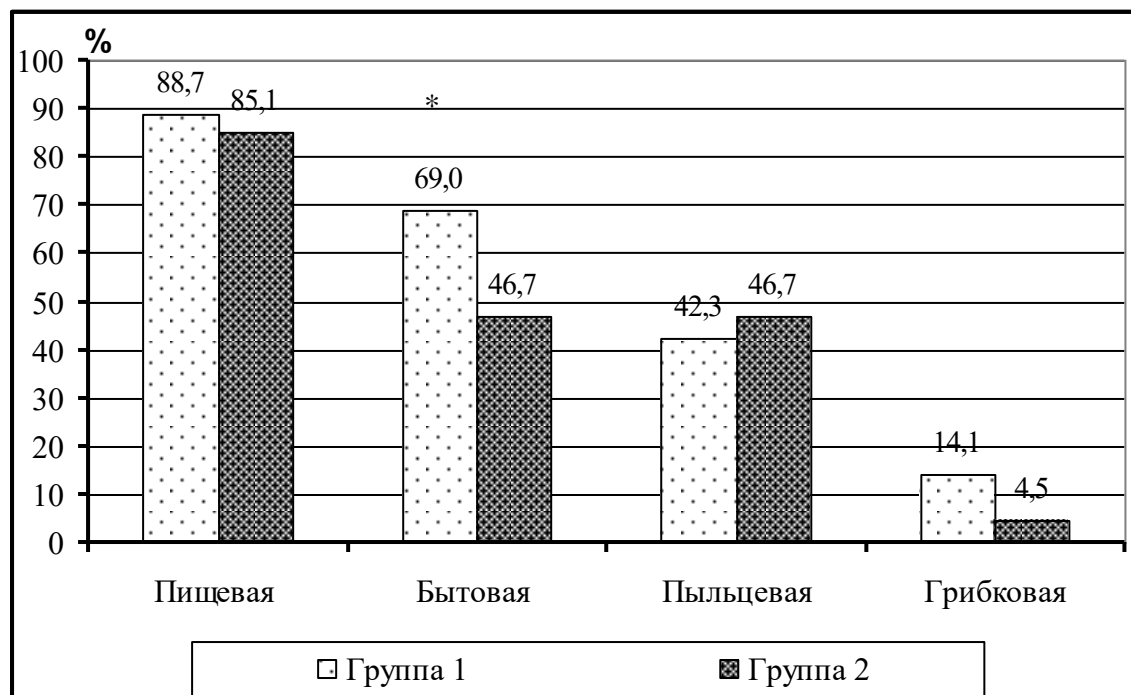
№	Признак	Частота, %		p
		1 группа	2 группа	
1.	Дисбактериоз кишечника	100,0±0,0	87,2±5,21	0,0006
2.	Дискинезия желчевыводящих путей	63,4±7,18	40,0±11,55	0,01
3.	Деформация желчного пузыря	42,0±9,17	26,7±12,77	0,09
4.	Паразитоз кишечника	19,7±10,63	8,5±13,95	0,08
5.	Неустойчивый стул	70,4±4,60	53,2±5,04	0,05
6.	Хронический гастродуоденит	22,2±10,4	8,5±14,0	0,05

Аллергологическая характеристика больных.

Получены достоверные различия по среднему уровню содержания общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови детей с АД, у детей 1 группы он достоверно выше (483,9±94,90 МЕ/мл, и 222,9±42,06 МЕ/мл соответственно) ($p=0,03$).

У пациентов 1 группы достоверно чаще была подтверждена бытовая сенсibilизация ($p < 0,01$) и получены значимые различия в выявлении грибковой сенсibilизации с надежностью 92% ($p = 0,08$). Процент сенсibilизации к пищевым аллергенам был достаточно высок в обеих группах; почти у половины пациентов обеих групп подтверждена сенсibilизация к пыльце растений.

Варианты сенсibilизации представлены на рисунке 3.



Примечание: * $p < 0,05$.

Рис.3. Спектр сенсibilизации у детей 1 и 2 группы.

Результаты микробиологических исследований.

Результаты бактериологических исследований посевов с пораженных АД участков кожи на момент включения в исследование представлены в табл. 9.

Таблица 9.

Частота (%) высева *S. aureus* и *S. epidermidis* с очагов поражения кожи и из носовых ходов, $P \pm m_p$

№ пп	Наименование признака	1 группа	2 группа	Уровень значимости, p
1.	<i>S. aureus</i>	87,5±3,90	53,2±7,28	<0,00003
2.	<i>S. epidermidis</i>	29,2±5,4	48,9±7,3	<0,05
3.	Резистентные к антибиотикам штаммы <i>S. aureus</i>	41,7±5,8	32,6±6,9	>0,05
4.	Мультирезистентные к антибиотикам штаммы <i>S. aureus</i>	47,2±5,3	19,1±3,9	<0,05
№ пп	Наименование признака	1 группа	2 группа	Уровень значимости, p
5.	Высев <i>S. aureus</i> из нос.ходов	41,4±5,9	59,6±7,2	=0,05

6.	Сравнительное сопоставление высева <i>S.aureus</i> с кожи и из нос.ходов	37,1±5,8	40,4±7,2	>0,05
7.	Титр обсемененности <i>S. aureus</i> //10 ⁵ КОЕ на 1 см ²	83,0±3,8	25,0±4,6	0,000001

Из представленных результатов видно, что получены достоверные различия в частоте бактериологического высева *S. aureus* у пациентов 1 группы, имеющих высокую частоту инфекционных заболеваний кожи в анамнезе. Кроме того, у этих больных достоверно чаще отмечен высокий титр обсемененности очагов дерматита *S. aureus*, достоверны различия частоты бактериологического высева мультирезистентных штаммов этого микроорганизма, что указывает, вероятно, на большую этиологическую и патогенетическую значимость *S. aureus* в формировании и течении АД у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи. Выявлено, что у больных обеих групп высока частота колонизации слизистых носоглотки *S. aureus* (у 41,4% пациентов 1 группы и 59,6% пациентов 2 группы соответственно).

Результаты исследования иммунного статуса.

Состояние клеточного звена иммунитета 1 и 2 групп больных АД представлено в табл. 10.

Таблица 10.

Состояние клеточного звена иммунитета у больных атопическим дерматитом.

Параметры	1 группа		2 группа		У здоровых детей	
	до 6 лет	старше 6 лет	до 6 лет	старше 6 лет	до 6 лет	старше 6 лет
Т-л относит., %	61,6±1,2	62,9±1,5	62,4±1,7	60,2±2,4	62-69	66-76
Т-л абсолют.	2,4±0,2	1,6±0,1	2,0±0,2	1,9±0,3	1,8-3,0	1,4-2,0
В-л относит., %	15,1±1,1	15,1±1,1	13,9±1,5	13,9±1,5	21-28	12-22
В-л абсолют.	0,6±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,7-1,3	0,3-0,5
Т-хелперы, отн., %	38,9±1,7	39,9±1,6	34,7±1,6	36,1±2,5	30-40	33-41
Т-хелперы, абс.	1,6±0,2	0,9±0,1	1,1±0,1	1,2±0,2	1,0-1,8	0,7-1,1
Т-киллеры, отн., %	22,6±1,1	24,8±1,5	20,4±1,4	21,3±2,1	25-32	27-35
Т-киллеры, абс.	1,0±0,1	0,6±0,1	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8-1,5	0,6-0,9
Соотношение Тх/Тс	1,8±0,2	1,7±0,5	1,7±0,1	1,8±0,2	1,0-1,6	1,0-1,4

Примечание: уровень показателя в пределах нормы ; уровень показателя снижен ;

уровень показателя повышен

Представленные в табл. 10 данные свидетельствуют о том, что у детей, больных АД отмечены изменения клеточного иммунитета по сравнению со здоровыми лицами (популяционный контроль, по данным Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб: Гиппократ. 1998. 156 с.). В целом можно отметить, что из 9 параметров, определяемых в каждой группе детей, от 4 до 6 параметров не соответствовали нормальному диапазону значений данного параметра в соответствующей возрастной группе. Суммарно, из 36 параметров, представленных для всех обследованных групп пациентов, 21 (58,3%) не входят в диапазон нормальных значений.

К числу измененных параметров относятся сниженное относительное количество Т-лимфоцитов (в 3-х группах из 4), в том числе Т-киллеров (в четырех группах из 4), снижение абсолютного количества Т-киллеров (в 2-х группах из 4), и повышение иммунорегуляторного индекса (соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов) во всех группах больных АД. Такие изменения Т-клеточного иммунитета являются характерными для лиц с данной патологией и описаны ранее (В.И. Прохоренков и др., 2001; Атопический дерматит, 2002; Л. В Лусс и др., 2005).

Численность Т-лимфоцитов-хелперов по относительным количествам входит в границы нормального диапазона во всех группах больных, и по абсолютным значениям в одной из четырех групп (группа 2, дети старше 6 лет), превышает нормальные значения. Кроме того, во всех обследованных группах детей снижено относительное количество В-лимфоцитов, причем в 3-х из 4-х подгрупп абсолютное количество В-лимфоцитов не соответствует диапазону нормальных значений.

В то же время существенных различий по средним значениям показателей параметров клеточного иммунитета у детей групп 1 и 2 выявить не удалось.

Однако по показателям гуморального иммунитета, зарегистрированы существенные различия. Состояние гуморального звена иммунитета у детей больных АД представлено в табл. 11.

Таблица 11.

Состояние гуморального звена иммунитета у детей больных атопическим дерматитом.

Параметры	1 группа		2 группа		У здоровых детей	
	до 5 лет	старше 5 лет	до 5 лет	старше 5 лет	до 5 лет	старше 5 лет
Ig M (г/л)	1,65±0,23	1,72±0,39	1,17±0,13	1,60±0,12	0,05-2,00	0,65-1,65
Ig G (г/л)	11,01±0,94	15,17±0,71	11,96±1,28	13,87±1,63	2,1-16,1	7,5-15,5
Ig A (г/л)	1,57±0,26	1,67±0,09	0,91±0,10	1,30±0,14	0,01-2,00	1,25-2,5
Ig E (МЕ/мл)	442±132	562±159	139±52	346±70	10-50	20-100

Как видно из данных таблицы у детей 1-й группы выше была и концентрация IgA, по сравнению с детьми 2-й группы. В подгруппах до 6-ти лет, как и в подгруппах старше 6-ти лет, эти различия были достоверны ($p < 0,05$) (соответственно, $1,57 \pm 0,26$ против $0,91 \pm 0,10$ и $1,67 \pm 0,09$ против $1,3 \pm 0,14$).

При определении фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов отмечено, что у детей группы 1, имевших осложненное течение заболевания, показатели были существенно ниже, чем у детей в группе 2, причем высокая достоверность различий определена для детей в возрасте до 6-ти лет (рис.4).

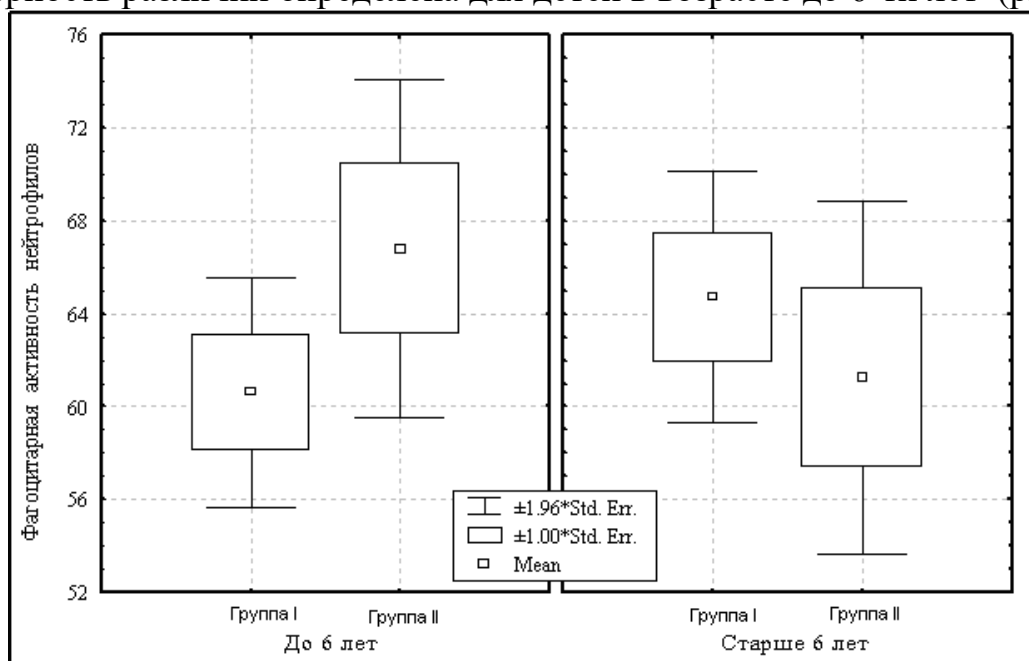


Рис.4. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов у детей, больных атопическим дерматитом.

Таким образом, в целом у обследованных детей с АД выявлены существенные нарушения лимфоидного звена (уменьшение относительного числа Т - и В - лимфоцитов, Т-цитотоксических клеток и повышение иммунорегуляторного индекса), но достоверных различий между показателями детей 1 и 2 групп не определено. Однако по некоторым параметрам иммунитета различия между показателями детей 1 и 2 групп были зарегистрированы: уровни сывороточных иммуноглобулинов А и Е в группе 1 были значимо выше, чем у детей группы 2, а активность фагоцитирующих клеток у детей группы 1 до 6 лет была ниже, чем у детей группы 2.

Полученные иммунологические данные выявили, что тенденция к более высокому содержанию Т-хелперов у детей 1 группы никак не определяет лучший антибактериальный иммунный ответ, о чем свидетельствует тяжелое клиническое течение инфекционных осложнений в данной группе больных. По-видимому, отсутствие защитного потенциала, связано с тем, что в ходе иммунного ответа при ответе на инфекционный агент (в частности кокковую

флору) необходима последовательная активность включения различных популяций Т-хелперов.

Эффективность использования комбинированной терапии у детей с АД в сочетании с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи. Учитывая выявленные нами закономерности было проведено исследование сравнительной эффективности двух схем терапии.

Было исследовано 15 детей из 1 группы с высоким титром обсемененности очагов поражения кожи мультирезистентными штаммами *S. aureus*.

Длительность лечения составила 10-14 дней. Основную группу составили 10 пациентов, которым до назначения базисной наружной противовоспалительной терапии был проведен десятидневный курс лечения иммуномодулирующим препаратом Ликопид (по 1 мг 1 раз в сутки 10 дней) сублингвально за 20-30 минут до еды в утренние часы и десятидневный курс наружного антибактериального лечения мазью Бактробан (в соответствии с инструкцией мазь наносили 2 раза в день тонким слоем на пораженные участки кожи и осторожно втирали).

Группу сравнения составили 5 детей, лечение которых было начато непосредственно с назначения 1% крема Элидела.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, степени тяжести АД на момент начала терапии (средний балл индекса SCORAD в основной группе был равен 35,2, а в группе сравнения 32,6), срокам заболевания.

Оценка тяжести АД по SCORAD соответствовала средней степени тяжести.

Все пациенты основной группы завершили лечение.

У пациентов обеих групп отмечено клиническое улучшение. Однако у пациентов основной группы индекс SCORAD снизился в среднем по группе до 9,5 балла (снижение на 72%). В группе сравнения соответственно до 17,9 баллов (снижение на 55%). Один пациент из группы сравнения был исключен из исследования на 3 день лечения в связи с появлением выраженного зуда и жжения в области очагов АД после нанесения 1% крема Элидел.

Безопасность использования препаратов, многократно доказанную в других исследованиях, мы контролировали, оценивая общее состояние пациентов (самочувствие, жалобы, данные объективного обследования), общеклиническое обследование (клинические анализы крови и мочи). Указаний на аллергические реакции у пациентов в ходе комбинированной терапии не было.

После завершения рациональной комбинированной терапии назначалась базисная стандартная терапия в зависимости от периода и тяжести АД.

Наш клинический опыт показал, что включение Ликопида в комплексную терапию у пациентов с АД в сочетании с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи обеспечивает значительное повышение эффективности

наружной антибактериальной терапии, существенное снижение их курсовой дозы.

Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления и разработки оптимально эффективных схем лечения АД у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей.

Выводы:

1. У детей с АД и рецидивирующими инфекциями кожи и подлежащих тканей имеется отягощенная наследственность по атопии (атопическому дерматиту) и семейная - по инфекционным заболеваниям кожи в сочетании с заболеваниями гепатобилиарной зоны у родственников в двух поколениях.

2. Факторами риска возникновения бактериальных инфекций кожи у детей больных АД являются перенесенные матерью острые или обострения хронических инфекций во время беременности, применение системной антибактериальной терапии во время беременности и в период грудного вскармливания, нарушение функций желудочно-кишечного тракта в возрасте до года (неустойчивый стул), повторные бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки и применение антибактериальной терапии по поводу этих заболеваний.

3. У детей с АД в сочетании с рецидивирующими инфекциями кожи достоверно чаще выявлены сопутствующие инфекционные заболевания других органов и систем: хронический тонзиллит, хронический аденоидит, хронический гастродуоденит.

4. У большинства больных с АД выявлено обсеменение кожи стафилококком, но у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи и подлежащих тканей отмечается гораздо более высокая частота бактериологического высева и титр колонизации кожи мультирезистентными штаммами золотистого стафилококка в очагах поражения.

5. У детей с АД в сочетании с рецидивирующими инфекциями кожи достоверно чаще преобладают распространенные формы кожного процесса и тяжелое течение атопического дерматита.

6. Различные формы стафилококковой и стрептококковой инфекции при АД способствуют усилению иммунной дисфункции, что проявляется более выраженной девиацией иммунного ответа в сторону Th2, существенном повышении сывороточного уровня IgE и угнетением активности фагоцитирующих клеток.

7. В качестве стартовой терапии обострения АД у детей с бактериальными инфекциями кожи целесообразно использование комбинированной терапии, которая включает наружное применение Бактробана в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Ликопид.

Практические рекомендации.

1. Использование выявленных анамнестических факторов риска развития рецидивирующих инфекций кожи и подлежащих тканей позволят прогнозировать риск инфицирования детей с АД резистентными штаммами *S. aureus* и в связи с этим разработать и внедрить методы профилактики и реабилитации.

2. Проведение микробиологического исследования степени колонизации пораженной кожи позволят своевременно диагностировать носительство вирулентных штаммов *S. aureus* и проводить комплексную терапию АД, которая улучшает результаты лечения.

3. При анамнестическом и клиническом выявлении бактериальных инфекций у детей с АД терапию целесообразно начинать с наружного применения Бактробана в сочетании с иммуномодулирующим препаратом Ликопид.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Кострыкина Л.Н. Справочник педиатра. Под редакцией Н.П.Шабалова. СПб., издательский дом «Питер», 2005, 2-е издание 2007 (Арсентьев В.Г., ...Кострыкина Л.Н., ...всего 19 соавт.) Раздел 3. Частная патология – болезни кожи и подкожной клетчатки. Атопический дерматит, с.496.

2. Кострыкина Л.Н. Носительство вирулентных штаммов золотистого стафилококка у детей с атопическим дерматитом /Кострыкина Л.Н., Волков И.И., Иванова Н.А.// В сб.: Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ВМедА.- СПб., - 2003.- С.56.

3. Кострыкина Л.Н. Носительство вирулентных штаммов *S. aureus* у детей с атопическим дерматитом / Кострыкина Л.Н., Волков И.И., Иванова Н.А. // Тезисы докладов юбилейной российской научной конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век».- СПб., 2005.- С. 107.

4. Кострыкина Л.Н. Клинико-анамнестические и лабораторные особенности атопического дерматита у детей с рецидивирующими инфекциями кожи и подлежащих тканей /Кострыкина Л.Н., Иванова Н.А., Шабалов Н.П.// Вестник Российской Военно- медицинской академии.- 2007.- №1(17).- С.309- 310.

5. Кострыкина Л.Н. Клинико-лабораторные особенности формирования атопического дерматита у детей с бактериальными инфекциями кожи /Кострыкина Л.Н., Иванова Н.А., Шабалов Н.П.//Российский биомедицинский журнал Medline.ru.- 2007.- № 8 (32).- С.337- 348.