

УДК 616.5:616-053.2:632.938

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Хаертдинова Л.А., <sup>2</sup>Маланичева Т.Г.<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: khaertdinova@mail.ru;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: imalanichev@mail.ru

Проведены исследования по изучению иммунных нарушений при atopическом дерматите, осложненном вторичной стафилококковой инфекцией, у детей. Выявлены изменения показателей В-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов. Установлено снижение относительного ( $p < 0,001$ ) и абсолютного ( $p < 0,05$ ) количества CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, достоверное снижение уровня Ig A ( $p < 0,01$ ) и Ig G ( $p < 0,001$ ), а также выраженные изменения при анализе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в варианте снижения ФЧ ( $p < 0,01$ ) и ФИ ( $p < 0,001$ ), повышения спонтанного НСТ-теста и уменьшения стимулированного НСТ-теста ( $p < 0,05$ ) у больных atopическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, по сравнению с неосложненными формами заболевания. Выявленные нарушения иммунологических показателей являются основанием для назначения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, бактериальная инфекция, иммунологические нарушения

## IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF COMPLICATED FORMS ATOPIC DERMATITIS SECONDARY BACTERIAL INFECTION IN CHILDREN

<sup>1</sup> Khaertdinova L.A., <sup>2</sup> Malanicheva T.G.<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, e-mail: khaertdinova@mail.ru;<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: imalanichev@mail.ru

Conducted a study on the immune disorders in atopic dermatitis complicated by secondary staphylococcal infection in children. The changes of parameters of B-cell and humoral immunity, and phagocytic activity of neutrophils. A reduction in the relative ( $p < 0,001$ ) and absolute ( $p < 0,05$ ) of SD19<sup>+</sup>-B-lymphocytes, a significant decrease in Ig A ( $p < 0,01$ ) and Ig G ( $p < 0,001$ ), as well as significant changes in the analysis of indicators in the phagocytic activity of neutrophils form FCH reduction ( $p < 0,01$ ) and FI ( $p < 0,001$ ), increasing the spontaneous NBT-test and the reduction of the stimulated NBT-test ( $p < 0,05$ ) in patients with atopic dermatitis complicated by staphylococcal infection, compared with uncomplicated forms of the disease. Identified violations of immunological parameters are the basis for the appointment of immunomodulators in combined therapy.

**Keywords:** atopic dermatitis, bacterial infection, immunological disorders

В последние годы отмечается значительный рост частоты atopического дерматита у детей, выраженная тенденция к рецидивированию, хронизации процесса и резистентности к проводимой терапии [5]. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения глюкокортикостероидов у больных с atopическим дерматитом нередко имеются вторичные бактериальные осложнения [2, 3, 4]. В развитии осложненных форм данной патологии важная роль принадлежит иммунологическим нарушениям [1, 6, 7, 8]. Поэтому характерные нарушения в иммунной системе при atopическом дерматите являются своего рода диагностическим критерием и отражают глубину поражения.

**Цель исследования:** изучение иммунных нарушений при atopическом дерматите, осложненном вторичной стафилококковой инфекцией у детей.

## Материалы и методы исследования

Проведено комплексное иммунологическое обследование 32 детей с atopическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией. В группу сравнения вошло 35 детей, имеющих неосложненное течение atopического дерматита. Статистически значимых различий в сравниваемых группах по полу, возрасту и тяжести течения не отмечалось.

Комплексное иммунологическое обследование включало в себя оценку показателей клеточного звена иммунитета: абсолютного и относительного количества Т-(CD<sub>3</sub><sup>+</sup>) и В-лимфоцитов (CD<sub>19</sub><sup>+</sup>), Т-хелперов (CD<sub>4</sub><sup>+</sup>), Т-цитотоксических клеток (CD<sub>8</sub><sup>+</sup>), естественных киллерных клеток (CD<sub>56</sub><sup>+</sup>), соотношения CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, гуморального звена (IgA, IgG, IgM, ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, спонтанный и стимулированный НСТ-тест).

Оценку показателей клеточного звена иммунитета проводили с использованием моноклональных антител (МКАТ) к различным CD-антигенам методом проточной цитофлюориметрии. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Mancini

(1965). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили по Г. Гашковой (1978) в реакции с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Для изучения нейтрофильного фагоцитоза использовали реакцию восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Применяли методику Виксмана М., Маянского А.Н. (1983). Определяли спонтанный и стимулированный НСТ-тест (использовался стимулятор – вакцина *Ser. marseceus*). Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов использовали суспензию *Staphilococcus aureus* с подсчетом фагоцитарного индекса (процентное содержание фагоцитирующих нейтрофилов) и фагоцитарного числа (среднее число микроорганизмов, поглощенных одним нейтрофилом).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Определены средние значения иммунологических показателей в обследуемой группе, группе сравнения и контрольной группе. Анализ данных комплексного иммунологического обследования показал, что у детей, больных атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, в сопоставлении с группой сравнения выявлены более глубокие изменения показателей со стороны показателей В-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов.

**Таблица 1**

Показатели клеточного звена иммунитета при осложненных формах атопического дерматита у детей стафилококковой инфекцией

| Показатель                             | Основная группа | Группа сравнения |
|--|-----------------|------------------|
| CD3 <sup>+</sup> %                     | 58,3 ± 1,8      | 59,4 ± 2,2       |
| CD3 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л    | 0,90 ± 0,21     | 0,92 ± 0,23      |
| CD4 <sup>+</sup> %                     | 31,8 ± 0,8      | 32,3 ± 1,1       |
| CD4 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л    | 0,58 ± 0,1      | 0,59 ± 0,2       |
| CD8 <sup>+</sup> %                     | 19,3 ± 2,1      | 19,6 ± 2,4       |
| CD8 <sup>+</sup> 10 <sup>9</sup> /л    | 0,82 ± 0,12     | 0,83 ± 0,17      |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>     | 1,6 ± 0,08      | 1,6 ± 0,1        |
| CD19 <sup>+</sup> %                    | 8,3 ± 1,2***    | 15,2 ± 1,4       |
| CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л | 0,26 ± 0,08*    | 0,48 ± 0,1       |
| CD56 <sup>+</sup> %                    | 19,9 ± 1,5      | 20,2 ± 1,7       |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между основной и группой сравнения

Анализ данных комплексного иммунологического обследования показал, что у детей, больных атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, в сопоставлении с группой сравнения выявлены более глубокие изменения показателей со стороны показателей В-клеточного

и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов. Изучение показателей клеточного звена иммунитета (табл. 1) не выявило достоверных различий между основной группой и группой сравнения,  $p > 0,05$ . Тогда как, относительное ( $p < 0,001$ ) и абсолютное ( $p < 0,05$ ) количество CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, достоверно ниже, чем при неосложненных формах заболевания. В целом у пациентов основной группы снижение общего количества В-лимфоцитов отмечалось в 67,8 % случаев.

При изучении показателей гуморального звена иммунитета у больных с осложненными формами атопического дерматита (табл. 2) имело место достоверное снижение уровня Ig A ( $p < 0,01$ ) и Ig G ( $p < 0,001$ ) по сравнению с неосложненными формами заболевания.

**Таблица 2**

Показатели гуморального звена иммунитета у детей при осложненных формах атопического дерматита стафилококковой инфекцией

| Показатели   | Основная группа | Группа сравнения |
|--------------|-----------------|------------------|
| Ig A г/л     | 0,52 ± 0,1**    | 0,85 ± 0,2       |
| Ig M г/л     | 6,0 ± 0,2***    | 12,3 ± 0,3       |
| Ig G г/л     | 2,0 ± 0,3       | 1,8 ± 0,4        |
| ЦИК ед.оп.пл | 0,048 ± 0,005   | 0,046 ± 0,005    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между основной и контрольной группами.

Выраженные изменения установлены при анализе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 3). Так, у пациентов основной группы, в сопоставлении с группой сравнения отмечалось достоверное снижение ФЧ ( $p < 0,01$ ) и ФИ ( $p < 0,001$ ). Выявлено также повышение спонтанного НСТ-теста и уменьшение стимулированного НСТ – теста ( $p < 0,05$ ).

Активация спонтанного НСТ-теста вероятно обусловлена стимуляцией полиморфноядерных лимфоцитов бактериальной флорой. Снижение показателей индуцированного НСТ-теста может быть обусловлено стойким угнетением активности нейтрофильного гранулоцита. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что у больных с атопическим дерматитом, осложненным вторичной стафилококковой инфекцией, отмечается выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов с нарушением метаболического потенциала

и функционального резерва клетки с развитием депрессии нейтрофильных фагоцитов. В целом, у пациентов основной группы фагоцитарные дисфункции имели место в 75 % случаев.

Таблица 3

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов при atopическом дерматите у детей, осложненном стафилококковой инфекцией

| Показатели    | Основная группа | Группа сравнения |
|---------------|-----------------|------------------|
| ФИ%           | 28,6 ± 1,2**    | 36,3 ± 1,5       |
| ФЧ            | 2,3 ± 0,05***   | 6,2 ± 0,09       |
| НСТ сп-тест % | 19,6 ± 1,2*     | 14,8 ± 1,3       |
| НСТ ст-тест % | 33,2 ± 1,5*     | 40,2 ± 1,6       |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достоверность различия между основной и контрольной группами.

### Заклучение

Таким образом, можно предположить, что в основе развития вторичной стафилококковой инфекции при atopическом дерматите у детей лежат нарушения В-клеточного, гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. Это выражается в снижении общего количества CD19<sup>+</sup>- В-лимфоцитов, IgA и IgG и фагоцитарными дисфункциями, проявляющимися в угнетении фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и стимулированного НСТ-теста.

Выявленные нарушения иммунологических показателей у детей, страдающих atopическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, являются основанием для назначения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии, направленной на стимуляцию В-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов.

### Список литературы:

1. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика / А.А. Баранов, В.А. Ревякина, Н.Г. Короткий, И.И. Балаболкин. – М., 2004. – 104 с.
2. Градинаров А.М., Ширшиков А.А., Новожилова Е.П. Особенности колонизации организма детей при atopическом дерматите // Atopический дерматит-2000: материалы междунар. конф. – Екатеринбург, 2000. – С. 24–26.

3. Маланичева Т.Г. Atopический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией / Т.Г. Маланичева, Л.А. Хаертдинова, С.Н. Денисова. – Казань: Медицина, 2007. – 144 с.

4. Мокроносова М.А. Влияние Staphylococcus aureus и дрожжеподобных грибов на течение atopического дерматита: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 227 с.

5. Смирнова Г.И. Современные подходы к лечению и реабилитации atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – №1. – С. 34–39.

6. Смолкин Ю.С. Atopический дерматит и иммунный ответ на суперантиген Staphylococcus aureus // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – №4 – С. 7–9.

7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.

8. Abeck O., Strom K. Optimal management of atopie dermatitis // Am. Clin. Dermatol. – 2001. – Vol. 45(1). – P. 41–46.

### References

1. Baranov A.A., Revyakina V.A., Korotky N.G., Balabolkin I.I. *Atopichesky dermatit i infekcii kogi u detey: diagnostika, lechenie i profilactica* [Atopie dermatitis and skin infections in children: diagnosis, treatment and prevention]. Moscow, 2004. 104p.

2. Gradinarov A.M., Shirshikov A.A., Novozhilov E.P. *Osobennosti colonizatii organizma detei pri atopicheskom dermatite* (Atopie Dermatitis 2000: Materials of Intern. Conference). Ekaterinburg, 2000. pp. 24–26.

3. Malanicheva T.G., Khaertdinova L.A., Denisova S.N. *Atopichesky dermatit u detey, oslognennyy vtorichnoy infekciey* [Atopie dermatitis in children, complicated by secondary infection]. Kazan: Medicine, 2007. 144 p.

4. Mokronosova M.A. Influence of Staphylococcus aureus and yeast-like fungi in the course of atopie dermatitis: diss .... doctor of med.sciences. Moscow, 1999. 227 p.

5. Smirnova GI *Sovremennye podhodue k lecheniy i rehabilitazii atopicheskogo dermatita, oslognennogo vtorichnoy infekciey*-Allergy and Immunology in Pediatrics, 2004, no 1. pp. 34–39.

6. Smolkin Yu.S. *Atopichesky dermatit i immunnuy otvet na superantigen Staphylococcus aureus*- Allergy and Immunology in Pediatrics, 2004. no 4 pp.7–9.

7. Khaitov R.M., Pinegin B.V. *Sovremennyy predstavleniy o zacite organizma ot infekcii* – Immunology, 2000. no 1. pp. 61–64.

8. Abeck O., Strom K. Optimal management of atopie dermatitis Am. Clin. Dermatol. 2001. Vol. 45 (1). pp. 41–46.

### Рецензенты:

Файзуллина Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань;

Хакимова Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.