

Клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при персистирующем аллергическом рините у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

Статья поступила 27.09.2021

Статья принята в печать 15.11.2021

УДК: 615.83:546.21:616.211-002-056.3-053.2

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.



Я. Ю. Иллек, И. Г. Суетина, Н. В. Хлебникова

ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Россия

Иллек Ян Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-2323-0787, e-mail: yanillek@gmail.com.

Суетина Ирина Геннадьевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-0187-7176, e-mail: vitasphere@mail.ru

Хлебникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-5508-3136, e-mail: natali.khlebnikova.75@mail.ru

Цель исследования. Определить влияние озонотерапии на клинические показатели и состояние иммунитета у детей со среднетяжелым течением персистирующего аллергического ринита.

Материал и методы. Под наблюдением находились дети в возрасте 5–10 лет со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, которые были подразделены на две группы случайным образом. Первая группа больных аллергическим ринитом получала комплексную общепринятую терапию, вторая группа больных аллергическим ринитом — комплексное лечение в сочетании с озонотерапией. У больных аллергическим ринитом изучали клинические показатели, исследовали в периоды обострения заболевания и клинической ремиссии параметры иммунологической реактивности.

Результаты. Установлено, что включение озонотерапии в комплексное лечение пациентов второй группы обеспечивало более быстрое наступление полной клинической ремиссии (на 3,7 суток раньше, чем в первой группе пациентов) и нормализацию большинства параметров иммунитета, повышение экспрессии толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках. Продолжительность полной клинической ремиссии в группе больных аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией ($9,3 \pm 2$ мес.) превышала более чем в два раза (в 2,4 раза) ее продолжительность в группе больных аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию ($3,9 \pm 0,3$ мес.).

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, клинические показатели, иммунологическая реактивность, озонотерапия, клиническая ремиссия.

Получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Иллек ЯЮ, Суетина ИГ, Хлебникова НВ. Клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при персистирующем аллергическом рините у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 29–38. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

Clinical, immunomodulating and anti-recidive effects of ozone therapy in persistent allergic rhinitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

Received 27.09.2021

The article is accepted for publication 15.11.2021

There is no source of funding and no conflict of interest.

Ya. Yu. Illek, I. G. Suetina, N. V. Khlebnikova

Kirov State Medical University, 112, Karl Marx st., Kirov, 610027, Russia

Для корреспонденции:

Суетина Ирина Геннадьевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-0187-7176,

Адрес: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Россия

E-mail: vitasphere@mail.ru

For correspondence:

Irina G. Suetina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-0187-7176,

Address: 112, Karl Marx st., Kirov, 610027, Russia

E-mail: vitasphere@mail.ru

Illek Yan Yurievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-2323-0787, e-mail: yanillek@gmail.com.

Suetina Irina Gennadijevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-0187-7176, e-mail: vitasphere@mail.ru

Khlebnikova Natalia Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-5508-3136, e-mail: natali.khlebnikova.75@mail.ru

Research objective. To determine the effect of ozone therapy on clinical indicators and the state of immunity in children with moderate persistent allergic rhinitis.

Material and methods. The study included children aged 5–10 years with moderate persistent allergic rhinitis, which were divided into two groups depending on the therapy. The first group of patients with allergic rhinitis received complex conventional therapy, the second group of patients with allergic rhinitis received complex treatment in combination with ozone therapy. Clinical parameters were studied in patients with allergic rhinitis, parameters of immunological reactivity were investigated during periods of exacerbation of the disease and clinical remission.

Results. It was found that the inclusion of ozone therapy in the complex treatment of patients of the second group ensured a faster onset of complete clinical remission (3.7 days earlier than in the first group of patients) and normalization of most immunity parameters, and also increased the expression of toll-like receptors on leukocyte cells. The duration of complete clinical remission in the group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy (9.3 + 2 months) more than doubled (2.4 times) its duration in the group of patients with allergic rhinitis who received complex conventional therapy (3.9 + 0.3 months).

Key words: children, allergic rhinitis, clinical indicators, immunological reactivity, ozone therapy, clinical remission.

For citation: Illek Ya Yu, Suetina IG, Khlebnikova NV. Clinical, immunomodulating and anti-recidive effects of ozone therapy in persistent allergic rhinitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 29–38. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неуклонном росте распространенности аллергических заболеваний [1]. Аллергический ринит является наиболее распространенной аллергопатией в детском возрасте и у взрослых лиц [2, 3, 4], у детей младшего школьного возраста частота встречаемости составляет 18,2% [5]. Проявления аллергического ринита обычно начинают отмечаться у детей в возрасте 4–6 лет. В развитии аллергического ринита важная роль отводится наследственной предрасположенности, атопии и гиперреактивности слизистой оболочки носа. Пусковыми факторами аллергического ринита выступают бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые, вирусные и бактериальные аллергены [6, 7]. В соответствии с классификацией Bousquet J (2001), рекомендованной экспертами ВОЗ (2003) для применения в клинической практике, выделяют [8] интермиттирующий (сезонный, острый, случайный) аллергический ринит и персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) аллергический ринит.

Современное комплексное лечение детей с аллергическим ринитом базируется на элиминации аллергенов, применении антигистаминных препаратов, кромонов, интраназальных глюкокортикостероидов и деконгестантов. [9–11]. Но современ-

ная комплексная терапия может быть недостаточно эффективной и не обеспечивать наступления продолжительной клинической ремиссии у больных аллергическим ринитом. В настоящее время в комплексном лечении многих острых и хронических заболеваний у взрослых лиц и детей разного возраста используют озонотерапию, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, активирует метаболизм [12–16]. Однако в литературе отсутствуют сообщения о результатах использования озонотерапии при персистирующем аллергическом рините у детей, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Определить клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты комплексного лечения в сочетании с озонотерапией при персистирующем аллергическом рините у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 100 детей в возрасте 5–10 лет (57 мальчиков и 43 девочки) со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) с поливалентной сенсibilизацией в периоды обострения заболевания и клиниче-

ской ремиссии, которые были подразделены на две группы случайным образом. Первая группа больных (47 пациентов) получала комплексное общепринятое лечение, вторая группа больных (53 пациента) — комплексное лечение в сочетании с озонотерапией.

Получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России.

Родителям больных в первой группе давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, прием цетиризина гидрохлорида (зиртек) внутрь (по 10 капель, 1 раз в день, в течение 2 недель), флутиказона фуората (авамис) в виде спрея (впрыскивание по 1 дозе (27,5 мкг) в каждый носовой ход, 1 раз в день, в течение 2 недель), оксиметазолина гидрохлорида (називин) в виде спрея (0,05% по 1 ингаляции, 2 раза в день, в течение 1 недели — на острый период заболевания). Во второй группе больных, наряду с комплексным общепринятым лечением, проводили озонотерапию с использованием ультразвукового низкочастотного оториноларингологического аппарата «Тонзиллор-ММ» (разработчик — НПП «Метромед», г. Омск). При этом через направляющую фторопластовую втулку в область преддверья носа вводили волновод-инструмент «ВИ16», после включения блока управления осуществляли низкочастотную ультразвуковую санацию слизистой полости носа путем напыления струйно-аэрозольным факелом (пять напылений по 10 секунд для каждой половины носа, ежедневно, в течение 10 дней) 10%-ной масляной эмульсии, приготовленной из озонированного оливкового масла [17].

Производство озона осуществлялось при помощи синтезатора «А-с-ГОКСф-5–05 ОЗОН» (изготовитель — ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПСЕ», г. Киров), в котором озон получают действием тихого электрического разряда на кислород. Оливковое масло озонировали при концентрации озона на выходе из синтезатора 20 мг/мл; время барботирования оливкового масла составляло 15 минут.

Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом начинали с 1–2 дня наблюдения. Второй курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией проводили через три месяца от начала наблюде-

ния детям из второй группы. При проведении сеансов озонотерапии осложнений и побочных реакций во второй группе пациентов не возникало. Первая группа больных (47 пациентов) получала комплексное общепринятое лечение с 1–2 дня наблюдения и через 3 месяца от начала наблюдения.

Для оценки состояния иммунитета у 100 больных среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом в первые 1–2 дня (период обострения заболевания) и через 17–20 дней от начала наблюдения (период клинической ремиссии) определяли содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3-л, CD4-л, CD8-л, HLA-DR⁺-л, CD16-л, CD20-л) в крови, вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8, исследовали содержание иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов (НСТ-тест), паттерн-распознающие рецепторы — толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor) TLR-2 и TLR-6. Контрольную группу в этих исследованиях составили 83 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области РФ.

Для определения содержания CD3-, CD4-, CD8-, HLA-DR⁺-, CD16- и CD20-лимфоцитов в крови больных персистирующим аллергическим ринитом использовали реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), где иммунофенотипирование проводится с помощью наборов моноклональных антител ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8, МКА HLA-DR, ЛТ16 и ЛТ20, изготовленных Нижегородским ООО НПК «Препарат». Результаты исследований выражали в процентах и абсолютных числах. Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 представлял собой отношение процентного содержания CD4- и CD8-лимфоцитов в крови.

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E в сыворотке крови больных персистирующим аллергическим ринитом определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкцией к набору реагентов «Иммюноскрин-G, A, M, E ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); результаты исследования содержания иммуноглобулинов G, A, M выражали в г/л, а результаты исследования содержания иммуноглобулина E в сыворотке крови — в МЕ/мл.

Таблица 1. Сроки ликвидации основных клинических симптомов в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (M±m)

Table 1. The timing of the elimination of the main clinical symptoms in the first group of PAR patients who received complex conventional therapy, and in the second group of PAR patients, who received complex treatment in combination with ozone therapy (M±m)

Клинические симптомы	Сроки ликвидации клинических симптомов (сутки)	
	1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53
Нормализация самочувствия и аппетита	6,7±0,2	4,3±0,1*
Нормализация сна	5,6±0,2	4,0±0,2*
Исчезновение охриплости голоса и спастического кашля	6,9±0,1	5,2±0,2*
Нормализация носового дыхания	6,4±0,3	5,0±0,1*
Исчезновение зуда в носу	5,5±0,2	4,3±0,2*
Прекращение чихания	5,0±0,2	4,3±0,1*
Прекращение слизистых или водянистых выделений из носа	8,3±0,3	7,0±0,1*
Нормализация риноскопической картины	14,3±0,4	11,4±0,3*

Примечание: «*» — $p < 0,001$ по сравнению с показателями в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных персистирующим аллергическим ринитом определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля [18]; результаты исследований выражали в ед. опт. пл.

Фагоцитарную активность нейтрофилов у больных персистирующим аллергическим ринитом оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм («Sigma», США), по методу Потаповой С. Г. с соавт. [19]; результаты выражали в процентах. Фагоцитарный индекс рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним нейтрофилом. Спонтанный НСТ-тест оценивали, подсчитывая количество клеток, образующих гранулы нерастворимого диформаза [20]; результаты выражали в процентах.

Исследование толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 у больных персистирующим аллергическим ринитом проводили на проточном цитофлуориметре «Epics XI» («Beckman Coulter Inc.», США). При этом оценивали показатели экспрессии маркеров CD282 и CD286, изготовленных в ЗАО «Био-Хим-Мак Диагностика» (г. Москва), на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах; результаты выражали в процентах и пл.у.е.

Результаты, полученные при исследовании клинических и иммунологических параметров

у детей со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, обрабатывали методом вариационной статистики; вместе с тем для оценки влияния фактора озонотерапии на отдельные клинические показатели применяли метод однофакторного дисперсионного анализа [21]. Обработку цифрового материала осуществляли в персональном компьютере в приложении Microsoft Office Excel Mac 2011. Результаты исследований, выполненных в группах больных персистирующим аллергическим ринитом, сравнивали между собой и с результатами этих исследований у практически здоровых детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными задачами комплексного лечения наблюдаемых детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, являлось устранение обострения аллергического воспаления слизистой оболочки носа и других проявлений заболевания, снижение готовности организма к возникновению аллергической реакции и увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Наблюдения показали, что комплексная общепринятая терапия и комплексное лечение в сочетании с озонотерапией в соответствующих группах больных персистирующим аллер-

гическим ринитом способствовали улучшению самочувствия и аппетита, нормализации сна, исчезновению охриплости голоса и спастического кашля, нормализации носового дыхания, прекращению зуда в носу и чихания, прекращению слизистых или водянистых выделений из носа, нормализации риноскопической картины (таблица 1). Наступление полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, констатировалось спустя $16,8 \pm 0,4$ суток от начала лечения, а во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, спустя $13,1 \pm 0,5$ суток от начала лечения. Таким образом, во второй группе пациентов наступление полной клинической ремиссии регистрировалось на 3,7

суток раньше, чем в первой группе пациентов ($p < 0,001$).

Результаты, полученные при исследовании параметров иммунологической реактивности в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, представлены в таблице 2.

Как следует из материала, приведенного в таблице 2, в первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD4-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD8-лим-

Таблица 2. Показатели иммунологической реактивности в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией ($M \pm m$)

Table 2. Indicators of immunological reactivity in the first group of patients with PAR, who received complex conventional therapy, and in the second group of PAR patients who received complex treatment in combination with ozone therapy ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53	1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53
CD3-л, %	$64,10 \pm 1,25$	$72,47 \pm 1,38^*$	$79,20 \pm 1,80^*$	$68,83 \pm 1,41^*$	$65,10 \pm 1,02$
CD3-л, $10^9/л$	$1,04 \pm 0,07$	$1,97 \pm 0,16^*$	$1,98 \pm 0,18^*$	$1,73 \pm 0,12^*$	$1,45 \pm 0,12^*$
CD4-л, %	$49,80 \pm 0,80$	$41,63 \pm 1,87^*$	$41,82 \pm 1,90^*$	$43,70 \pm 1,94^*$	$48,27 \pm 1,05$
CD4-л, $10^9/л$	$0,73 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,10$	$0,93 \pm 0,12$	$0,81 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,06$
CD8-л, %	$25,50 \pm 0,50$	$31,83 \pm 1,70^*$	$32,72 \pm 1,65^*$	$28,76 \pm 1,30^*$	$25,13 \pm 0,68$
CD8-л, $10^9/л$	$0,36 \pm 0,01$	$0,60 \pm 0,05^*$	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,04^*$	$0,32 \pm 0,03$
ИРИ CD4/CD8	$2,10 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,18^*$	$1,53 \pm 0,16^*$	$1,82 \pm 0,24$	$1,95 \pm 0,19$
HLA-DR+-л, %	$19,50 \pm 1,06$	$13,40 \pm 1,69^*$	$13,87 \pm 1,70^*$	$15,73 \pm 1,34^*$	$18,50 \pm 1,25$
HLA-DR+-л, $10^9/л$	$0,33 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,05$
CD16-л, %	$18,20 \pm 1,95$	$12,67 \pm 1,18^*$	$12,70 \pm 1,09^*$	$17,10 \pm 1,81$	$16,90 \pm 1,18$
CD16-л, $10^9/л$	$0,37 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,06^*$	$0,66 \pm 0,05^*$	$0,39 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,04$
CD20-л, %	$9,30 \pm 0,77$	$11,73 \pm 0,91^*$	$11,57 \pm 0,73^*$	$12,10 \pm 0,76^*$	$9,73 \pm 0,64$
CD20-л, $10^9/л$	$0,17 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,03^*$	$0,28 \pm 0,03^*$	$0,33 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,03$
IgG, г/л	$8,90 \pm 0,14$	$11,15 \pm 0,38^*$	$11,22 \pm 0,40^*$	$10,24 \pm 0,20^*$	$9,07 \pm 0,15$
IgA, г/л	$0,86 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,24$
IgM, г/л	$1,10 \pm 0,04$	$1,72 \pm 0,09^*$	$1,69 \pm 0,10^*$	$1,44 \pm 0,07^*$	$1,26 \pm 0,08$
IgE, МЕ/мл	$91,00 \pm 26,20$	$535,80 \pm 40,04^*$	$524,80 \pm 41,91^*$	$492,30 \pm 51,71^*$	$281,50 \pm 32,16^*$
ЦИК, ед. опт. пл.	$0,070 \pm 0,004$	$0,067 \pm 0,002$	$0,069 \pm 0,003$	$0,075 \pm 0,005$	$0,070 \pm 0,003$
ФАН, %	$66,70 \pm 1,11$	$76,50 \pm 1,99^*$	$76,27 \pm 2,22^*$	$73,37 \pm 1,81^*$	$68,80 \pm 2,15$
ФИ	$10,80 \pm 0,17$	$8,62 \pm 0,97^*$	$8,79 \pm 0,93^*$	$9,39 \pm 0,50^*$	$10,64 \pm 0,14$
НСТ-тест, %	$17,70 \pm 0,69$	$12,57 \pm 1,10^*$	$12,87 \pm 0,93^*$	$15,53 \pm 0,82^*$	$17,73 \pm 0,78$

Примечание: «*» — $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

фоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD16-лимфоцитов при увеличении абсолютного количества этих клеток, увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов в крови. При этом достоверной разницы между относительным и абсолютным количеством популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови в первой и во второй группах пациентов в период обострения заболевания не обнаруживалось.

Однако в период полной клинической ремиссии в первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом (спустя $16,8 \pm 0,4$ дня и $13,1 \pm 0,5$ дня соответственно) отмечались неоднозначные изменения содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови. Так, в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 2), в период полной клинической ремиссии имело место увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD4-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD8-лимфоцитов, уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов в крови. В то же время во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 2), в период полной клинической ремиссии регистрировалось только увеличение абсолютного количества CD3-лимфоцитов при отсутствии достоверных изменений других лимфоцитарных клеток в крови.

В обеих группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания (таблица 2) констатировались одинаковые по характеру сдвиги содержания сывороточных иммуноглобулинов, которые проявлялись в повышении содержания иммуноглобулинов G и M, резко выраженном повышении содержания общего иммуноглобулина E в сыворотке крови. Существенных изменений содержания иммуноглобулина A и концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови в первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обостре-

ния заболевания не выявлялось. В период полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 2), регистрировалось высокое содержание сывороточных иммуноглобулинов G, M, E при отсутствии достоверных изменений содержания иммуноглобулина A и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 2), в период полной клинической ремиссии отмечалось только повышение содержания иммуноглобулина E, тогда как содержание других иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови не отличалось от содержания их у практически здоровых детей.

В первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания (таблица 2) констатировалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов при понижении значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста. В период полной клинической ремиссии в первой группе пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 2), тоже регистрировалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста, тогда как во второй группе пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 2), фагоцитарная активность нейтрофилов, значения фагоцитарного индекса и НСТ-теста существенно не отличались от показателей фагоцитоза у практически здоровых детей.

Результаты, полученные при исследовании экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитах в первой группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, представлены в таблице 3.

Из материала, приведенного в таблице 3, следует, что в обеих группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания существенных изменений экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных

Таблица 3. Экспрессия TLR-2 и TLR-6 на лейкоцитарных клетках в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (M±m)

Table 3. Expression of TLR-2 and TLR-6 on leukocyte cells in the first group of PAR patients who received a complex conventional therapy, and in the second group of PAR patients who received complex treatment in combination with ozone therapy (M±m)

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53	1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53
Экспрессия TLR-2:					
на лимфоцитах, %	0,26±0,08	0,17±0,09	0,18±0,10	0,20±0,03	0,17±0,07
на лимфоцитах, пл. у. е.	1,38±0,14	1,50±0,33	1,77±0,35	2,36±0,36*	2,70±0,29*
на моноцитах, %	28,72±3,14	32,64±4,63	30,65±4,38	32,41±3,06	42,43±3,36*
на моноцитах, пл. у. е.	1,22±0,04	1,23±0,07	1,36±0,15	1,41±0,15	1,29±0,07
на нейтрофилах, %	0,06±0,02	0,16±0,03	0,22±0,11	0,25±0,10	0,77±0,17*
на нейтрофилах, пл. у. е.	2,04±0,19	2,44±0,26	2,40±0,17	2,03±0,16	2,06±0,20
Экспрессия TLR-6:					
на лимфоцитах, %	0,04±0,02	0,06±0,02	0,09±0,04	0,09±0,04	0,08±0,03
на лимфоцитах, пл. у. е.	3,46±0,42	2,97±0,25	3,00±0,26	2,71±0,72	2,91±0,25
на моноцитах, %	0,17±0,03	0,20±0,06	0,16±0,04	0,22±0,06	0,22±0,05
на моноцитах, пл. у. е.	1,49±0,15	2,12±0,36	2,19±0,51	2,48±0,47*	2,57±0,43*
на нейтрофилах, %	0,06±0,02	0,12±0,05	0,15±0,04	0,21±0,03*	0,26±0,03*
на нейтрофилах, пл. у. е.	1,71±0,14	2,17±0,28	2,12±0,30	2,23±0,20*	2,93±0,15*

Примечание: «*» — $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

рецепторов-6 не отмечалось. В период полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 3), регистрировалось повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах, а также повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6. Во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 3), в период полной клинической ремиссии выявлялось повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах, повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, и повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6.

В первой группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя $3,9 \pm 0,3$ месяца

от начала полной клинической ремиссии появлялись признаки обострения заболевания. Во второй группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинических признаков обострения заболевания не регистрировалось в течение $9,3 \pm 0,2$ месяца. Таким образом, продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе пациентов превышала в 2,4 раза ($p < 0,001$) продолжительность полной клинической ремиссии в первой группе пациентов. Обработка цифрового материала методом однофакторного дисперсионного анализа позволила установить, что доля влияния фактора озонотерапии на продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом составляет 70,2% ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основные задачи лечения персистирующего аллергического ринита у детей — это устранение обострения, снижение готовности к возникновению аллергической реакции и увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Полная клиническая ремиссия в группе детей, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, регистрировалась на 3,7 суток ранее, чем у детей, получавших комплексную общепринятую терапию (через $13,1 \pm 0,5$ дней и через $16,8 \pm 0,4$ дней соответственно). Данный результат отражает высокую клиническую эффективность при сочетании озонотерапии с комплексной общепринятой терапией.

Нормализация большинства параметров иммунологической реактивности в период полной клинической ремиссии, которые подробно описаны в разделе «Результаты», говорит о высоком иммуномодулирующем эффекте озонотерапии в комплексе с общепринятой терапией персистирующего аллергического ринита.

В период полной клинической ремиссии в группе детей, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, отмечалось более выраженное повышение показателей экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках, что может свидетельствовать о повышении неспецифической антибактериальной резистентности.

Продолжительность полной клинической ремиссии в группе детей, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, превышала в 2,4 раза продолжительность полной клинической ремиссии в первой группе пациентов. Данные результаты говорят о высоком противорецидивном эффекте включения озонотерапии в общепринятое комплексное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что включение озонотерапии в комплексное лечение детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, обеспечивало более быстрое наступление полной клинической ремиссии. В период полной клинической ремиссии во второй группе пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, в отличие от пациентов первой группы, получавших только комплексную общепринятую терапию, регистрировалась нормализация большинства параметров иммунологической реактивности и более выраженное повышение показателей экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных

рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках. Проведение повторного курса комплексного лечения в сочетании с озонотерапией во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом обеспечивало сохранение полной клинической ремиссии, продолжительность которой превышала в 2,4 раза продолжительность полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших только комплексную общепринятую терапию. Высокие клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты комплексного лечения в сочетании с озонотерапией, доступность, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать широкое использование этого метода у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом. Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у этих пациентов следует начинать в период обострения заболевания, а второй курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией проводить через три месяца от начала наблюдения.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы согласны с тем, что размер исследуемых групп не позволяет уверенно говорить о включении метода в клинические рекомендации по терапии данного заболевания.

В группе контроля не проводилась инстилляционная плацебо (чистое растительное масло), что может несколько ограничивать выводы о более быстром достижении ремиссии и уменьшении симптомов в опытной группе. Группы пациентов имели полисенсibilизацию и были рандомизированы случайным образом. На длительность ремиссии в опытной группе может оказать влияние сенсibilизация и сезон включения пациента в исследование.

Достиженные иммунологические различия являются статистически значимыми, но клиническая роль этого остается не вполне ясной. Проведенные исследования показывают, что локальная инстилляционная масла, обогащенного озоном, приводила к системным иммунологическим сдвигам, что делает необходимым рассмотрение топического лечения с новых аспектов. Требуется дополнительное исследование в области использования озонотерапии в лечении аллергологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузьмичева КП, Малинина ЕИ, Рычкова ОА. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 2 (65): 4–10. [Kuz'micheva KP, Malinina EI, Rychkova OA. Sovremennyy vzgljad na problemu rasprostranennosti allergicheskikh zabolevanij u detej. Allergologija i immunologija v pediatrii. 2021; 2 (65): 4–10. (in Russ.)] doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10.
2. Намазова ЛС. Распространенность аллергических заболеваний у детей в федеральных округах Российской Федерации. Справочник педиатра. 2007; 8: 13–17. [Namazova LS. Rasprostranjonnost' allergicheskikh zabolevanij u detej v federal'nyh okrugah Rossijskoj Federacii. Spravochnik pediatria. 2007; 8: 13–17. (in Russ.)]
3. Ильенкова НА. Аллергический ринит у детей. Вестник клинической медицины. 2008; 51(3): 19–29. [Il'enkova NA. Allergicheskij rinit u detej. Vestnik klinicheskoy mediciny 2008; 51(3): 19–29. (in Russ.)]
4. Босенко ЮА. Атопический дерматит и аллергический ринит как этапы возрастной эволюции аллергических заболеваний у детей первых пяти лет жизни. Дис. канд. мед. наук. Москва, 2006; 147. [Bosenko Ju.A. Atopicheskij dermatit i allergicheskij rinit kak jetapy vozrastnoj jevoljucii allergicheskikh zabolevanij u detej pervyh pjati let zhizni. Dis. kand. med. nauk. Moskva, 2006; 147. (in Russ.)]
5. Мешкова РЯ, Королева АЕ, Бекезин ВВ, Стунжас ОС, Сергеева ИН. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 2(65): 19–24. [Meshkova RJa, Koroleva AE, Bekezin VV, Stunzhas OS, Sergeeva IN. Analiz komorbidnoj patologii u detej mladshego shkol'nogo vozrasta s allergicheskim rinitom. Allergologija i immunologija v pediatrii. 2021; 2(65): 19–24.] doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-19-24.
6. Заплатников АЛ. Аллергический ринит в практике врача-педиатра. Русский медицинский журнал. 2009; 5(17): 946–951. [Zaplatnikov AL. Allergicheskij rinit v praktike vracha-pediatria. Russkij medicinskij zhurnal. 2009; 5(17): 946–951. (in Russ.)]
7. Гусева ЕД, Файзуллина РМ, Ханова АК. Причины нарушения носового дыхания у детей разных возрастных групп. ДОКТОР.РУ. 2012; 4(72): 22–24. [Guseva ED, Fajzullina RM, Hanova AK. Prichiny narusheniya nosovogo dyhanija u detej raznyh vozrastnyh grupp. DOKTOR.RU. 2012; 4(72): 22–24. (in Russ.)]
8. Балаболкин ИИ., Ксензова ЛД, Рылеева ИВ. и др. Аллергические риниты. Детская аллергология (под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина). Москва, 2006; 372–386. [Balabolkin II, Ksenzova LD, Ryleeva IV i dr. Allergicheskie rinity. Detskaja allergologija (pod red. A.A. Baranova, I.I. Balabolkina). Moskva, 2006; 372–386.(in Russ.)]
9. Полевщиков АВ. Аллергический ринит: пути фармакологической коррекции. Лечебное дело. 2006; 2: 53–58. [Polevshnikov AV. Allergicheskij rinit: puti farmakologicheskoy korrekcii. Lechebnoe delo. 2006; 2: 53–58. (in Russ.)]
10. Туровский АБ, Семкина ОВ, Кондрашина ВВ. Ступенчатая терапия аллергического ринита. ДОКТОР.РУ. 2013; 8(86): 14–19. [Turovskij AB, Semkina OV, Kondrashina VV. Stupenchataja terapija allergicheskogo rinita. DOKTOR.RU. 2013; 8(86): 14–19. (in Russ.)]
11. Mandl M. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal spray for the treatment of perennial rhinitis. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, Cochrane library. 1997; 3(79): 237–245.
12. Fokkens WJ. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Cochrane library. 2002; 3(89): 279–284.
13. Масленников ОВ. Руководство по озонотерапии. Издание третье, переработанное и дополненное. Под ред. О.В. Масленникова, К.Н. Контрощиковой, Б.Е. Шахова. Нижний Новгород, 2012; 332. [Maslennikov O.V. Rukovodstvo po ozonoterapii. Izdanie tret'e, pererabotannoe i dopolnennoe. Pod red. O.V. Maslennikov, K.N. Kontorshhikova, B.E. Shahov. Nizhnij Novgorod, 2012; 332. (in Russ.)]
14. Иллек ЯЮ, Сулова ЕВ, Хлебникова НВ. и др. Клинический и противорецидивный эффекты озонотерапии при атопическом дерматите у детей. The Way of Science. 2020; 8(78): 63–68. [Illek JaJu, Suslova EV, Hlebnikova NV i dr. Klinicheskij i protivorecidivnyj jeffekty ozonoterapii pri atopicheskom dermatite u detej The Way of Science. 2020; 8(78): 63–68. (in Russ.)]
15. Иллек ЯЮ, Сулова ЕВ, Суетина ИГ и др. Состояние неспецифического противомикробного иммунитета у детей с атопическим дерматитом, получавших озонотерапию. MEDICUS. 2020; 5(35): 24–30. [Illek JaJu, Suslova EV, Suetina IG i dr. Sostojanie nespecificheskogo protivomikrobnogo immuniteta u detej s atopicheskim dermatitom, poluchavshih ozonoterapiju. MEDICUS. 2020; 5(35): 24–30. (in Russ.)]
16. Сулова ЕВ, Суетина ИГ, Хлебникова НВ и др. Влияние озонотерапии на неспецифический противомикробный иммунитет у детей с атопическим дерматитом. Вятский медицинский вестник. 2020; 3(67): 35–39. [Suslova EV, Suetina IG,

- Hlebnikova NV i dr. Vlijanie ozonoterapii na nespecificheskij protivomikrobnij immunitet u detej s atopicheskim dermatitom. Vjatskij medicinskij vestnik. 2020; 3(67): 35–39. (in Russ.)]
17. Педдер ВВ, Овчинников ЮМ, Хрусталева ЕВ и др. Озон/NO-ультразвуковые технологии в лечении заболеваний лор-органов: Методические рекомендации, под общей ред. В.В. Педдера и Ю.М. Овчинникова. 2-е издание, исправленное и дополненное. Омск, 2013; 40. [Pedder VV, Ovchinnikov JuM, Hrustaljova EV i dr.; Ozon/NO-ul'trazvukovye tehnologii v lechenii zabolevanij lor-organov: Metodicheskie rekomendacii, pod obshhej red. V.V. Peddera i Ju.M. Ovchinnikova. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Omsk, 2013; 40. (in Russ.)]
 18. Белокриницкий ДВ. Методы клинической иммунологии. Лабораторные методы исследования в клинике, под ред. В.В. Меньшикова. Москва, 1987; 277–311. [Belokrinickij D.V. Metody klinicheskoy immunologii. Laboratornye metody issledovanija v klinike, pod red. V.V. Men'shikova. Moskva, 1987; 277–311. (in Russ.)]
 19. Потанова СГ, Хрустинов НВ, Ремизова НВ и др. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием частиц латекса. Проблемы гематологии и переливания крови. 1977; 2: 58–59. [Potapova SG, Hrustinov NV, Remizova NV i dr. Izuchenie poglotitel'noj sposobnosti nejtrofilov krovi s ispol'zovaniem chastic lateksa. Problemy gematologii i perelivaniya krovi. 1977; 2: 58–59. (in Russ.)]
 20. Петров РВ, Хаитов РМ, Пинегин БВ. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения. Иммунология. 1992; 6: 51–62. [Petrov RV, Haitov RM, Pinegin BV. Ocenka immunnoj sistemy pri massovyh obsledovanijah. Metodicheskie rekomendacii dlja nauchnyh rabotnikov i vrachej prakticheskogo zdravoohranenija. Immunologija. 1992; 6: 51–62. (in Russ.)]
 21. Мерков АМ, Поляков ЛЕ. Санитарная статистика. Ленинград: Медицина, 1974; 362. [Merkov AM, Poljakov LE. Sanitarnaja statistika. Leningrad: Medicina, 1974; 362. (in Russ.)]

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Иллек Я. Ю. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста.

Суетина И. Г. — сбор данных, интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации

Хлебникова Н. В. — сбор данных и подготовка данных к анализу, выполнение рутинной работы по систематизации материала