

М.С. Тренева, А.Н. Пампура, Т.С. Окунева

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии»
Минздравсоцразвития России

Атопический дерматит у детей: наличие специфических антител к суперантигенам *Staphylococcus aureus* и его антибиотикорезистентность

Контактная информация:

Тренева Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии
ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (916) 226-64-63, e-mail: trenemarina@mail.ru

Статья поступила: 27.01.2012 г., принята к печати: 12.05.2012 г.

Актуальность. Наличие атопии создает условия для функционирования *Staphylococcus aureus* не только в качестве триггера инфекционного процесса, но и в качестве аллергена. **Цель работы** — оценить частоту выявления специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* кожи детей с атопическим дерматитом (АтД), осложненным вторичным инфицированием кожи, и сопоставить наличие IgE с антибиотикорезистентностью *S. aureus*. **Пациенты и методы.** Обследовано 90 детей с АтД, осложненным вторичным инфицированием кожи. Специфические IgE-антитела к энтеротоксинам А и В *S. aureus* определяли иммунохемилюминесцентным методом (ImmunoCap, Phadia AB, Швеция). Оценивали взаимосвязь наличия IgE к энтеротоксинам *S. aureus* с его антибиотикорезистентностью (критерий МакНемара, 95% доверительные интервалы относительных частот). **Результаты.** Специфические IgE к энтеротоксину А обнаружены с частотой 0,29, к энтеротоксину В — 0,36, хотя бы к одному из них — 0,43. Количество детей с наличием специфических IgE и устойчивыми к антибиотикам штаммами *S. aureus* составляло 1/3 количества детей с отсутствием IgE и чувствительными штаммами *S. aureus* ($p < 0,001$). **Заключение.** У детей с АтД, осложненным вторичной инфекцией, энтеротоксины А и/или В *S. aureus* обнаруживаются в 25–50% наблюдений. Частота выявления IgE к энтеротоксинам *S. aureus* одинакова у штаммов с различной антибиотикорезистентностью и составляет 30%. Взаимной опосредованности антибиотикорезистентности *S. aureus* и выработки специфических IgE-антител к его энтеротоксинам не выявлено.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, *Staphylococcus aureus*, IgE к энтеротоксину А, IgE к энтеротоксину В, антибиотикорезистентность.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся интенсивным зудом, расчесами, экссуда-

тивными и/или лихеноидными высыпаниями, которые являются результатом активации иммуноглобулинов (Ig) Е и Т лимфоцитов, дегрануляции тучных клеток, вовлечения в процесс воспаления кератиноцитов

M.S. Treneva, A.N. Pampura, T.S. Okuneva

Federal State Institution «Moscow Research Institute of Pediatrics and Child Surgery» by Ministry of Health and Social Welfare of Russia

Atopic dermatitis in children and antibodies to *Staphylococcus aureus* superantigens: a comparison with susceptibility to antibiotics

Background. *Staphylococcus aureus* function in atopic dermatitis (AD) children skin is double-handed: an infectious trigger and an allergen. **The aim** of the study was to evaluate the frequency of *S. aureus* enterotoxins the IgE in children with infected AD skin and to compare the IgE levels with antibiotic resistance of *S. aureus*. **Methods:** specific IgE to *S. aureus* enterotoxins A and B (ImmunoCap, Phadia AB, Sweden) were detected in the serum of 90 children infected with AD. The IgE levels were compared with the resistance to antibiotics (McNemar test and 95% confidential intervals of related frequencies). **Results:** specific IgE $> 0,35$ kUA/l to *S. aureus* enterotoxin A were found with a frequency of 0,29; to enterotoxin B — 0,36; to at least one of them — 0,43. The number of children with IgE $> 0,35$ kUA/l and *S. aureus* resistant to antibiotics was about 1/3 of the number of children with IgE $< 0,35$ kUA/l and *S. aureus* sensitive to antibiotics ($p < 0,001$). *S. aureus* in children with IgE $> 0,35$ kUA/l remained sensitive to oxacillin. **Conclusion.** In children infected with AD *S. aureus* enterotoxins A or/and B are revealed in 25–50% of cases. Specific IgE levels to *S. aureus* enterotoxins are similar in antibiotic resistant and antibiotic sensitive *S. aureus* skin swabs — about 30%. The IgE level to enterotoxins of *S. aureus* and its antibiotic resistance don't seem to be conditioned by each other.

Key words: atopic dermatitis, children, *Staphylococcus aureus*, IgE to enterotoxin A, IgE to enterotoxin B, antibiotic resistance.

и эозинофилов. Для больных с АтД характерно присоединение вторичной бактериальной инфекции. Наиболее часто с кожи больных высевают золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) [1]: из очагов острого экссудативного воспаления — в 80–100% случаев, с участков хронической лихенизации — в 85–91% и с клинически непораженной кожи детей при АтД — в 55–75% [2]. Наличие атопии создает условия для активности *S. aureus* не только в качестве триггера инфекционного процесса, но и в качестве аллергена, к которому вырабатываются антитела в составе IgE [3].

Антигены *S. aureus* — энтеротоксины А, В, С, D, Е и токсин синдрома токсического шока 1 — являются суперантигенами, поскольку вызывают образование IgE путем прямого взаимодействия с TCR-V β -цепью и молекулами МНС II класса, минуя процесс взаимодействия с антиген-презентирующими клетками, что приводит к поликлональной активации Т лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины и модулирующих развитие иммунного ответа при атопическом дерматите. Суперантигены *S. aureus* снижают чувствительность Т лимфоцитов к иммуносупрессивному эффекту кортикостероидов, что оказывает отрицательное влияние на эффективность терапии АтД [4].

Половина [5] или даже большинство штаммов [6, 7] *S. aureus*, колонизирующих на коже детей, страдающих АтД, способны продуцировать суперантигены. При этом не установлено зависимости тяжести атопического дерматита от способности штаммов *S. aureus* секретировать энтеротоксины и токсин синдрома токсического шока 1 [5]. Различия в тяжести АтД становятся очевидными лишь после начала выработки организмом ребенка специфических IgE к суперантигенам *S. aureus* [7]. Специфические IgE выявляются у 30–100% детей с АтД [5–7]. Наличие IgE к суперантигенам *S. aureus* может быть обусловлено использованием антибактериальных препаратов в комплексном лечении АтД, поскольку антибиотик способен уменьшить выработку суперантигенов, даже если его концентрация не подавляет рост *S. aureus* [8].

Цель исследования — оценить частоту выявления и уровень специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* кожи детей с инфицированным АтД и сопоставить наличие IgE с антибиотикорезистентностью *S. aureus*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России с января 2007 г. по апрель 2011 г. обследованы 90 детей с атопическим дерматитом, осложненным выраженным вторичным инфицированием кожи. Возраст детей составил $5,9 \pm 4,8$ лет (среднее значение и стандартное отклонение по выборке). Клинические проявления АтД соответствовали тяжелой или средней степени тяжести заболевания.

Определение уровней специфических IgE к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка в сыворотке крови проведено у 89 и 87 детей, соответственно,

иммунохемилюминесцентным методом (ImmunoCap, Phadia AB, Швеция) с использованием коммерческих реактивов (лаборатория общей патологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России). Уровень специфических IgE $\geq 0,35$ кUA/l считался положительным.

Посевы с пораженной АтД и инфекционным процессом кожи выполнены в иммунобактериологической лаборатории ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России. В процессе роста посеянной микробиологической культуры материал для последующего определения устойчивости к различным антибактериальным препаратам получен у 40 детей. Исследования проводили по стандартным методикам в соответствии с приказом МЗ СССР от 22.04.1985 г. № 55 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»; приказ действителен по настоящее время. Штаммы подразделяли на устойчивые и чувствительные. Штаммы со средней чувствительностью расценивали как имеющие определенную степень устойчивости и включали их в группу устойчивых.

Иммунобактериологическая лаборатория в период с января 2007 г. по апрель 2010 г. использовала 19 антибактериальных препаратов для определения чувствительности микробной флоры: пенициллин, ампициллин, оксациллин, доксицилин, амоксицилина/клавуланат, цефтазидим, цефокситим, цефтриаксон, цефуроксим, цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, линкомицин, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, триметоприм, левомицетин. Количество препаратов, используемых лабораторией, изменялось на протяжении указанного времени. Достаточные для статистического анализа данные набраны для 8 из них — ампициллина, оксациллина, амоксициллина/клавуланата, эритромицина, кларитромицина, цефтриаксона, цiproфлоксацина и триметоприма.

Наличие или отсутствие специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* в зависимости от высева устойчивых или чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов сопоставляли, оценивая 95% доверительные интервалы (ДИ 95%) относительных частот (q). Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Специфические IgE к энтеротоксинам *S. aureus* у детей с АтД. Специфические IgE к энтеротоксину А золотистого стафилококка были выявлены у 26 из 89 детей (частота 0,29; шансы 2:5); к энтеротоксину В — у 32 из 87 детей (частота 0,36; шансы 3:5); одновременно к обоим энтеротоксинам — у 20 из 88 детей (частота 0,25; шансы 2:5). Отрицательный результат определения специфических IgE к энтеротоксинам А и В получен у 54 из 88 детей (частота 0,61).

Наличие специфических антител хотя бы к одному энтеротоксину определялось у 39 из 90 детей (частота 0,43). Шансы выявить антитела к какому-либо из указанных токсинов по сравнению с шансами, когда уровни обоих токсинов не были определены, составили 4:5.

Полученные результаты, наравне с результатами исследования В.Р. Ворониной с соавт. [5], свидетельствуют, что в Российской Федерации антитела к энтеротоксинам *S. aureus* обнаруживают у значительно меньшего количества детей с АтД и вторичной инфекцией, чем за рубежом, где IgE к энтеротоксинам *S. aureus* обнаружены у подавляющего большинства детей [6, 7]. По нашему мнению, различия могут быть обусловлены терапевтической тактикой. За рубежом определяющими при выборе терапии являются результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, показавших одинаковую клиническую эффективность противовоспалительных средств с антибактериальным препаратом [8, 9], из-за чего назначение последних при АтД не считают обоснованным. Вместе с тем воздействие антибиотика *in vitro* уменьшает выработку суперантигенов, даже если его концентрация не подавляет рост *S. aureus* [10]. Таким образом, можно предполагать, что сложившаяся в России практика назначения комплекс-

ной терапии инфицированного АтД с использованием антибактериальных препаратов в составе наружных средств могла оказать влияние на снижение частоты выработки IgE к энтеротоксинам *S. aureus* у детей с бактериальным инфицированием АтД.

Наличие специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* и его способность быть устойчивым к антибактериальным препаратам сопоставлены у 40 детей, для которых получены антибиотикограммы. С позиций клинической практики наиболее трудными для терапии являются дети с АтД при наличии на их коже устойчивых штаммов *S. aureus* и одновременной сенсibilизации к его энтеротоксинам. Количество таких детей не превышало 1:3 по отношению к отвечающим на стандартную терапию детям, у которых *S. aureus* кожи был чувствительным к антибиотикам и сенсibilизация к энтеротоксинам отсутствовала (тест МакНемара; $p < 0,001$).

Частоты выявления специфических IgE к энтеротоксинам А и/или В *S. aureus* у штаммов с различной антибиотикорезистентностью представлена в табл. 1. Взаимной опосредованности антибиотикорезистентности *S. aureus* с выработкой специфических IgE к его энтеротоксинам не выявлено.

Антибиотикорезистентность *S. aureus* при различной его токсигенности приведена в табл. 2. Наличие

Таблица 1. Высев различных форм *S. aureus* с кожи детей, страдающих атопическим дерматитом, в зависимости от количества специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus*

Энтеротоксин <i>S. aureus</i>	Относительные частоты (с 95% доверительными интервалами) высева <i>S. aureus</i> с кожи детей при наличии (> 0,35 kUA/l) и отсутствии (< 0,35 kUA/l) в сыворотке крови специфических IgE к энтеротоксинам <i>S. aureus</i>	
	Устойчивые формы <i>S. aureus</i>	Чувствительные формы <i>S. aureus</i>
A	0,32 (0,24–0,40) и 0,68 (0,60–0,76)	0,33 (0,26–0,40) и 0,67 (0,60–0,74)
B	0,33 (0,25–0,41) и 0,67 (0,59–0,75)	0,37 (0,30–0,44) и 0,63 (0,56–0,70)
A и B	0,29 (0,20–0,37) и 0,71 (0,63–0,80)	0,31 (0,24–0,39) и 0,69 (0,61–0,76)

Таблица 2. Антибиотикорезистентность *S. aureus* с кожи детей, страдающих атопическим дерматитом, в зависимости от количества специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* в сыворотке крови

Антибиотик	Относительные частоты (с 95% доверительными интервалами) высева устойчивых и чувствительных форм <i>S. aureus</i> с кожи детей	
	Наличие специфических IgE к энтеротоксинам <i>S. aureus</i> (> 0,35 kUA/l)	Отсутствие специфических IgE к энтеротоксинам <i>S. aureus</i> (< 0,35 kUA/l)
Ампициллин	0,81 (0,62...*) и 0,19 (*...0,38)	0,76 (0,58...0,94) и 0,24 (0,06...0,42)
Оксациллин	0,08 (*...0,24) и 0,92 (0,76...*)	0,29 (0,08–0,51) и 0,71 (0,49–0,92)
Амоксициллин/ клавуланат	0,25 (0,04–0,46) и 0,75 (0,54–0,96) 0,81 (0,62...*) и 0,19 (*...0,38)	0,19 (*...0,38) и 0,81 (0,62–1,00) 0,83 (0,67–0,98) и 0,17 (0,02–0,33)
Эритромицин	0,47 (0,21–0,72) и 0,53 (0,28...0,79)	0,42 (0,20–0,64) и 0,58 (0,36–0,80)
Кларитромицин	0,19 (*...0,38) и 0,81 (0,62...*)	0,15 (*...0,31) и 0,85 (0,61...*)
Ципрофлоксацин	0,36 (0,11–0,61) и 0,64 (0,39–0,89)	0,39 (0,19–0,59) и 0,61 (0,41–0,81)
Цефтриаксон	0,14 (*...0,33) и 0,86 (0,67...*)	0,20 (0,02–0,38) и 0,80 (0,62–0,98)

Примечание. * — отсутствие возможности определить границу 95% доверительного интервала.

специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* ассоциировано с сохранением чувствительности к оксациллину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, триметоприму, амоксициллину/клавуланату ($p < 0,05$). По результатам ранее проведенных исследований чувствительность к первым трем антибиотикам сохраняется с 2002–2004 гг. [11]. Таким образом, даже при наличии специфических IgE к энтеротоксинам *S. aureus* оксациллин остается эффективным препаратом для воздействия на этот микроорганизм при АД у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с инфицированным АД специфические IgE к энтеротоксину А золотистого стафилококка обнаруживаются в 29% случаев, к энтеротоксину В — в 36%, к обоим энтеротоксинам одновременно — в 25%, хотя бы к одному энтеротоксину — в 43%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leuden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1974; 90: 525–530.
2. Hauser C., Prins C., Lacour M. The role of infection agents in atopic dermatitis. In: Leung D.Y.M., ed. Atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. *New York: Chapman & Hall.* 1996: 67–112.
3. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Роль Staphylococcus aureus в патогенезе атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал.* 2004; 1: 17–22.
4. Hauk P.J., Leung D.Y. Takrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 391–392.
5. Воронина В.Р., Феденко Е.С., Пампура А.Н. Влияние колонизации кожи стафилококком и выделяемых им суперантигенов на течение атопического дерматита у детей. *Российский аллергологический журнал.* 2004; 3: 36–42.
6. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H. et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 119–124.
7. Nomura I., Tanaka K., Tomita H. et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 441–446.
8. Gong J.Q., Line L., Line T. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (4): 680–687.
9. Schuttelaar M.L., Coenraads P.J. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22 (9): 1076–1082.
10. Herbert S., Barry P., Novick R.P. Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in Staphylococcus aureus. *Infect. Immun.* 2001; 69: 2996–3003.
11. Тренева М.С., Пампура А.Н., Феденко Е.С. и др. Атопический дерматит у детей: антибиотикорезистентность золотистого стафилококка в 2002–2004 и 2007–2009 годах. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2011; 6: 98–101.

Информация для педиатров



В Научном центре здоровья детей РАМН открылось новое отделение восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области. Отделение работает по типу стационара дневного пребывания. Амбулаторный прием ведут оториноларингологи, сурдологи, сурдопедагог, невролог, челюстно-лицевой хирург и генетик. Отделение оснащено современным диагностическим оборудованием, которое позволяет проводить диагностику состояния слуха у детей, начиная с первых дней жизни. Уникальная кабинета с повышенной звукоизоляцией, построенная по современным технологиям, обеспечивает условия тестирования слуха по мировым стандартам. В отделении проводится диагностика слуха и реабилитация детей с нарушениями слуха, аномалиями развития и дефектами околоушной и челюстно-лицевой области, обследование и лечение детей с задержкой развития речи, острыми и хроническими болезнями ЛОР-органов.

Телефон отделения: (499) 134-08-41;

регистратура: (495) 967-14-20

Подробная информация на сайте <http://www.kdcenter.ru>