

**Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Кемеровская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Переделкина Олеся Владиславовна**

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЗОНОТЕРАПИИ  
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Ю. И. Ровда

Кемерово - 2013

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
ГЛАВА 1 Обзор литературы	12
1.1 Современные представления о заболевании. Актуальность проблемы аллергического дерматита	12
1.2 Распространенность аллергодерматозов	14
1.3 Этиологические аспекты аллергического дерматита	16
1.4 Клинико-патогенетическая характеристика аллергического дерматита	21
1.5 Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения аллергического дерматита	24
ГЛАВА 2 Материал и методы исследования. Характеристика диагностических критериев отбора в исследуемые группы	32
2.1 Критерии диагностики аллергического дерматита. Клиническая характеристика обследуемых	32
2.2 Тип и дизайн исследования. Характеристика критериев отбора в исследуемые группы	42
2.3 Характеристика параклинических исследований	58
2.3.1 Комплексное иммунологическое обследование	59
2.3.2 Исследование цитокинового профиля	61
2.3.3 Исследование липопероксидационного статуса	62
2.4 Оценка безопасности местной и системной озонотерапии в лечении аллергического дерматита у детей и подростков	64

2.5 Статистическая обработка данных	65
ГЛАВА 3 Клиническая и параклиническая оценка эффективности системной озонотерапии различных патогенетических вариантов аллергического дерматита (атопический дерматит и неатопический дерматит) у детей и подростков	68
3.1 Клиническая оценка эффективности влияния системной озонотерапии в лечении различных нозологических форм аллергического дерматита у детей	68
3.2 Оценка параклинических параметров как критериев эффективности системной озонотерапии в лечении различных патогенетических вариантов аллергического дерматита у детей	87
3.2.1 Оценка иммунореактивности детей с аллергическим дерматитом	89
3.2.2 Характеристика состояния цитокинового профиля у детей с аллергическим дерматитом, получающих базисную терапию и системную озонотерапию	95
3.2.3 Характеристика липопероксидационного статуса у детей с аллергическим дерматитом, получающих базисную терапию и системную озонотерапию	101
ГЛАВА 4 Оценка эффективности местной озонотерапии различных патогенетических вариантов аллергического дерматита (атопический дерматит и неатопический дерматит) у детей и подростков	107
4.1 Клиническая оценка эффективности влияния местной озонотерапии с применением озонированного касторового масла при различных нозологических формах аллергического дерматита у детей и подростков	107

4.2 Клиническая оценка эффективности применения озонированного касторового масла и Дардия Липо Крема («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия) в терапии атопического дерматита у детей и подростков	120
4.2.1 Оценка безопасности местной озонотерапии в лечении атопического дерматита у детей и подростков	131
4.3 Проспективный мониторинг эффективности системной и местной озонотерапии в лечении аллергического дерматита у детей и подростков	133
Заключение	137
Выводы	157
Практические рекомендации	159
Список используемых сокращений и обозначений	160
Список использованной литературы	161
Приложение А	183
Приложение Б	187
Приложение В	188

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Аллергические заболевания имеют распространенность по разным регионам России от 15 до 25% и занимают одну из лидирующих позиций в детском возрасте, в структуре которых преобладает аллергическая патология кожи (аллергодерматозы) – 50–70% [4, 5, 31, 79, 100, 133]. Доля атопического дерматита среди аллергодерматозов составляет 17-25% и имеет постоянную тенденцию к росту [1, 33, 44, 64]. Аллергический дерматит (АлД) является первым проявлением аллергии, и не менее чем у 60% детей дебют кожного синдрома возникает в грудном возрасте, у 85% – в течение первых 5 лет [1, 110, 112, 172]. АлД является междисциплинарной проблемой [29, 102, 117], а его многофакторный патогенез диктует необходимость комплексного лечения и реализуется в клинической практике многообразием терапевтических подходов [38, 42, 48, 110, 117, 125, 133]. Терапия различных форм аллергического дерматита у детей и подростков является одной из актуальных проблем здравоохранения, что обусловлено отсутствием удовлетворительного и долгосрочного клинического эффекта от применения достаточно широкого спектра различных медикаментозных методов [40, 47, 102, 133]. В связи с этим возрастает риск тяжелых клинических (инвалидизирующих) форм заболевания, определяющих качество жизни пациентов, его психологический и физический комфорт [54, 70, 74, 107, 159].

Учитывая окончательно невыясненный патогенез заболевания, многообразие фенотипических проявлений, стадийное течение процесса, лечение детей с АлД представляет собой сложную проблему [5, 48, 52, 107, 146, 148, 191]. Особенно это касается детей раннего возраста, где медикаментозное лечение, с одной стороны, имеет возрастное ограничение (с 2 лет и старше), с другой –

отсутствие четкой достоверности об этиологии триггерного фактора в генезе кожного синдрома (аллергический или неаллергический) приводит к неоправданному бесконтрольному назначению медикаментов и парадоксальной полипрагмазии [31, 103, 108, 123]. В связи с этим требуется поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения данного заболевания [18, 30, 116, 176].

Немедикаментозные методы лечения получают все большее число сторонников в связи с высоким уровнем алергизации населения, резистентностью микроорганизмов к создаваемым лекарственным формам, высокой стоимостью последних [9, 107, 147, 185, 214]. К числу таких методов принадлежит озонотерапия – технологический, натуропатический метод традиционной медицины, который с успехом используется с целью повышения эффективности терапии и уменьшения медикаментозной нагрузки при аллергопатологии [14, 16, 18, 67, 78].

### **Цель исследования**

Обоснование возможности применения системной и местной озонотерапии по результатам динамики клинико-метаболических параметров у детей и подростков с различными формами аллергического дерматита.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние системной озонотерапии (ректальные инфузии озono-кислородной смеси) на клинические проявления аллергического дерматита у детей и подростков в зависимости от его патогенетического варианта и возрастного периода.

2. Исследовать состояние иммунореактивности согласно иммунологическим тестам I–II уровней (показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты), прооксидантной и антиоксидантной систем, цитокинового профиля у пациентов с аллергическим дерматитом.

3. Изучить влияние системной озонотерапии (ректальные инфузии озono-кислородной смеси) на состояние прооксидантной, антиоксидантной систем и цитокинового профиля у детей и подростков с аллергическим дерматитом.

4. Представить в сравнительном аспекте влияние местной озонотерапии (аппликации озонированного масла) и современного лечебного космецевтика на основе «вода в масле» на клиническое течение атопического дерматита у детей и подростков.

### **Научная новизна**

Впервые в педиатрической практике представлена оценка возможного применения комбинированной терапии в виде сочетания базисного лечения и системной озонотерапии (ректальные инфузии озono-кислородной смеси) у детей и подростков с различными патогенетическими вариантами аллергического дерматита (атопический и неатопический) и в разные возрастные периоды (младенческий, детский, подростково-взрослый).

Установленные механизмы по наличию обратной зависимости между тяжестью клинических проявлений аллергического дерматита (согласно индексу SCORAD) и содержанием в сыворотке крови провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  у детей и подростков расширили представление о его патогенезе. Приоритетными являются результаты комплексной оценки состояния иммунного статуса, прооксидантной и антиоксидантной систем, цитокинового профиля у детей и подростков с аллергическим дерматитом, в том числе в зависимости от

патогенетического варианта аллергического дерматита (атопический и неатопический).

Новыми являются данные об активации медицинским озоном по триггерному механизму антиоксидантной системы защиты (интегральный показатель – общая антиоксидантная активность эритроцитов), процесса образования гидроперекисей липидов (первичных продуктов перекисного окисления липидов) и результаты по регрессионной динамике уровня малонового диальдегида (вторичного и промежуточного продуктов перекисного окисления липидов), свидетельствующие о торможении процессов липопероксидации, которые отражают безопасность применяемой методики у детей.

Впервые обоснована целесообразность использования сочетания базисного лечения с местной озонотерапией (аппликации озонированного касторового масла на кожу) у детей и подростков с различными патогенетическими вариантами аллергического дерматита и в разные возрастные периоды.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Установлены новые (дополнительные) механизмы активации эндогенной антиоксидантной системы медицинским озоном (в виде ректальных инфузий озono-кислородной смеси) у детей и подростков с аллергическим дерматитом посредством участия первичных и вторичных молекулярных продуктов липопероксидации.

Результаты исследования дополняют сведения о патогенезе аллергического дерматита и свидетельствуют о характере изменений содержания провоспалительного (TNF- $\alpha$ ) и Th2-зависимого цитокинов (IL-4) у детей с различными патогенетическими вариантами аллергического дерматита и его степенями тяжести (согласно индексу Scoring of Atopic Dermatitis).



Представлена оценка возможности включения в протокол комплексного лечения системной озонотерапии (ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси) у детей и подростков с различными патогенетическими вариантами (атопический и неатопический дерматит) и возрастными периодами (младенческий, детский, подростково-взрослый) аллергического дерматита.

Обоснована рациональность местной озонотерапии (аппликации озонированного касторового масла) в комплексном лечении детей с аллергическим дерматитом, позволяющей улучшить общее течение заболевания и значимо повысить качество жизни пациента.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В схему лечения различных патогенетических форм и разных возрастных периодов аллергического дерматита у детей и подростков целесообразно включение, кроме базисной терапии, системной озонотерапии (ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси в количестве восьми через день с дозой озона на одно введение 75 мкг/кг, концентрацией озона на выходе из озонатора 15 мг/л – в первую неделю лечения, 20 мг/л – в последующие дни при потоке кислорода 1 л/мин).

2. Медицинский озон, используемый системным методом у детей и подростков с аллергическим дерматитом, приводит к активации эндогенной антиоксидантной системы защиты посредством участия первичных (гидроперекиси липидов), вторичных молекулярных продуктов липопероксидации (малоновый диальдегид).

3. Аппликации озонированного касторового масла в комбинированной терапии атопического дерматита у детей и подростков оказывают положительный клинический эффект на основные симптомы воспаления кожи (зуд, папулообразование, эксфолиация, сухость).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные результаты настоящего исследования используются в работе детских нефрологического и кардиогематологического отделений ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»; соматического и поликлинического отделений МБУЗ «Городская клиническая больница № 2» г. Кемерово. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе и учебно-методической работе на кафедре педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.

## **Апробация материалов диссертации**

Материалы исследования доложены и обсуждены на межрегиональных научно-практических конференциях: врачебной клинической конференции педиатров Кемеровской областной клинической больницы (г. Кемерово, 2007–2008), областной научно-практической конференции для врачей-педиатров, пульмонологов «Возможности специфической иммунопрофилактики воздушно-капельных инфекций» (г. Кемерово, 2008), региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы атопического дерматита у детей» (г. Кемерово, 2009), областной научно-практической конференции детских эндокринологов (Кемерово, 2010), VII Всероссийском семинаре памяти профессора Н. А. Белоконь «Детская кардиология в аспекте междисциплинарных связей» (г. Уфа, 2011), проблемной комиссии по педиатрии, расширенном заседании кафедры госпитальной педиатрии КемГМА (2011, 2012), региональной научно-практической конференции «Атопический дерматит у детей» (г. Кемерово, 2012), Кузбасской международной неделе здравоохранения (г. Кемерово, 26 февраля – 1 марта 2013).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, и 3 статьи в рецензируемых журналах.

## **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 133 отечественных и 90 зарубежных источников, и приложения. Работа иллюстрирована 18 рисунками и содержит 40 таблиц.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о заболевании. Актуальность проблемы аллергического дерматита

Известно, что впервые термин «аллергия» был введен австрийским педиатром Clemens von Pirquet в 1906 г., и в настоящее время его используют для обозначения реакций повышенной чувствительности организма к веществам различной природы (антигены, аллергены, гаптены). В основе аллергических реакций лежит иммунологический механизм, который проявляется высокоспецифическими реакциями [36, 88, 93, 108, 129]. Помимо истинных аллергических реакций имеются и псевдоаллергические реакции, которые в отличие от первых не имеют в своей основе иммунного механизма развития [51, 63, 101, 114, 127].

Несмотря на достигнутый за последнее десятилетие прогресс в изучении иммунных, генетических и биохимических основ аллергопатологии, разработку и внедрение в практику новых методов диагностики и достаточно широкого спектра различных медикаментозных методов терапии, аллергический дерматит остается глобальной медико-социальной проблемой [32, 35, 70, 122, 142, 151].

Учитывая окончательно невыясненный патогенез заболевания, многообразие фенотипических проявлений, стадийное течение процесса, лечение детей с АлД на современном этапе не утратило свою актуальность и усугубляется угрозой возникновения тяжелых клинических (инвалидизирующих) форм заболевания, определяющих качество жизни пациентов, его психологический и физический комфорт [62, 74, 79, 116, 169, 173, 200].

Аллергический дерматит – это не только медицинская, но и экономическая проблема, так как он является первым проявлением аллергии, дебютирует в раннем детстве и характеризуется рецидивирующим течением, а частота

госпитализаций и визитов к врачу по поводу ухудшения состояния свидетельствует о плохом контроле заболевания [40, 44, 47, 75, 172, 179]. По данным ряда авторитетных исследователей, первые проявления АД, не менее чем в 80% случаев, возникают в грудном возрасте, чаще всего в трехмесячном и у 85% – в течение первых 5 лет [31, 35, 40, 69, 106, 111]. Если симптомы АД возникают в возрасте до 2 лет, то в 20% случаев они персистируют, а у 17% пациентов к семилетнему возрасту сохраняются интермиттирующие симптомы [110, 157, 159, 163, 222].

Термин «атопический дерматит» был предложен Wise и Sulsberger в 1933 г., определившими это заболевание как «зуд, который покрывается сыпью». В медицинскую терминологию России словосочетание вошло в конце 90-х гг. минувшего века и объединило собой разрозненные известные термины как отечественной, так и зарубежной литературы, обозначающие аллергическое воспаление кожи, такие как «почесуха Бенъе», «атопический нейродермит», «детская экзема», и призванное подчеркнуть главенствующую роль атопической аллергии в возникновении и развитии заболевания [117]. Однако на этом дискуссия не прекратилась, т.к. появилось большое число фактов, подтверждающих, что атопический механизм далеко не всегда является главенствующим [142, 157, 170, 189, 191]. Деление аллергического дерматита в детском возрасте на атопический и неатопический имеет важное значение для определения тактики терапии, реабилитации и прогноза заболевания. Неатопический дерматит (НеАД) при правильном подходе к терапии можно купировать в достаточно короткий срок, и, как правило, рецидивов заболевания не отмечается. Так, по мнению Ю. И. Ровда (2003), А. В. Чебуркина (2003), Н. В. Соболюк (2003), Л. П. Мазитовой (2007), проведение дифференциальной диагностики атопического и неатопического дерматита представляет собой сложную задачу, поскольку лихеноидные высыпания в основном формируются после третьего года жизни. Следовательно, у детей первого года жизни целесообразно ставить диагноз «аллергический дерматит», а атопический он или нет – определять после трехлетнего возраста [65, 66, 101, 114, 127].

В 2003 г. E. Galli et al. классифицировали atopический дерматит по фенотипу на «чистый тип», подразделенный на два субтипа: «extrinsic-тип» (с IgE-механизмом в патогенезе) и «intrinsic-тип» (без участия IgE в патогенезе) и «смешанный тип» – с сопутствующими аллергическими респираторными заболеваниями (бронхиальная астма и аллергический ринит) [31, 117].

Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) предложила вместо термина «атопический дерматит» использовать термин «синдром atopической экземы/дерматита». S. Johansson et al. (2001) выделяют опосредуемый IgE-синдром atopической экземы/дерматита (IgE-опосредуемый АЕДС), неопосредуемый IgE-синдром (не-IgE-опосредуемый АЕДС) и неаллергический АЕДС [138, 142]. Очевидно в Российской Федерации вышеупомянутый термин применения пока не найдет, тем более что подобный диагноз не будет соответствовать Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Тем не менее, в Согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра (2006) российскими клиницистами было дано определение atopического дерматита – хроническое заболевание, сопровождающееся кожным зудом и частым инфицированием, возникающее в результате готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, способной быть запущенной как atopическими, так и неатопическими механизмами [117].

Таким образом, проблема atopического дерматита не могла оставаться за пределами компетенции педиатров и, по мнению N. Zuberbier, M. Worm (2006), является междисциплинарной проблемой клинической медицины в целом.

## **1.2 Распространенность аллергодерматозов**

По данным ВОЗ, аллергические заболевания охватили 35% населения земного шара. Эпидемиологические исследования в различных регионах РФ

показывают, что аллергическими заболеваниями страдает от 15 до 25% детского населения, в структуре которых преобладает аллергическая патология кожи (аллергодерматозы) – 50–70% [4, 5, 31, 132]. Доля атопического дерматита среди аллергодерматозов составляет 17–25% и имеет постоянную тенденцию к росту [1, 33, 35, 40, 44, 116]. Согласно данным официальной статистики, распространенность АД в РФ в 2000 г. составляла 1,14% у детей, менее 1% – у подростков (0,77%) и только 0,19% – у взрослых. В 2001 г. показатели не изменились: 1,15, 0,84 и 0,19% соответственно. В то же время, оценивая темп появления новых случаев АД по показателю первичной заболеваемости, следует отметить, что, как и при других атопических заболеваниях, среди детей он наиболее высокий (5,89 на 1000); среди подростков равен 3,50 %, у взрослых – 1,03%. Эти показатели трудно сопоставить с данными эпидемиологических исследований, которые проводились по стандартизированным международным протоколам как у детей, так и у взрослых в более чем 30 городах России. Согласно результатам этих исследований, прогнозируемая частота АД у детей должна составлять 7–11%. Данные показатели, превышая официальные в 10 раз, ложатся в основу научных прогнозов о росте числа больных, страдающих, прежде всего, легкими вариантами аллергических заболеваний [42, 64]. Так, по результатам национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей, проводимого в период с января по декабрь 2004 г., распространенность АД среди детского населения колеблется от 10 до 28%, а в структуре аллергических заболеваний его доля составляет 50–75 % [100].

В развитых странах, по мнению разных авторов, распространенность АД возросла за последние пять десятилетий и составляет 10–15% у детей в возрасте до 5 лет и 15–20% у школьников [30, 42, 157, 174, 200, 220]. По данным международного исследования (Global International Study of Asthma and Allergies in Childhood), проводимого в течение 12 месяцев, распространенность АД у 11-летних детей составила от 1 до 20% [222]. При этом наиболее высокая распространенность наблюдается в северной Европе (20%) и Австралии (30,8%), а наименьшая – среди детей, проживающих в Азии – 5% [31, 117, 157].

По последним данным, в промышленно развитых странах распространенность АД в течение последних десятилетий возросла у детей в 2 раза (с 15 до 30%), у взрослых – в 5 раз (с 2 до 10%) [15, 159]. Наиболее высокая распространенность аллергических болезней (в том числе АД) отмечается среди городских детей, что связано с высоким уровнем загрязнения воздушной среды побочными химическими продуктами промышленного производства и автомобильного транспорта. Одним из таких городов является Кемерово, градообразующие предприятия которого – мощнейшие заводы химической и угольной промышленности [101, 103]. Следовательно, возрастает риск тяжелых клинических форм АД, определяющих качество жизни пациентов, его психологический и физический комфорт. Выявляется прямая корреляционная зависимость между степенью загрязнения ее химическими веществами и показателями распространенности атопического дерматита [31, 35, 44, 60, 100].

### **1.3 Этиологические аспекты аллергического дерматита**

Аллергический дерматит и, в частности, атопический дерматит являются мультифакториальными заболеваниями и их развитие определяется, прежде всего, сочетанным воздействием генетических и средовых факторов [1, 4, 11, 33, 40, 79, 170].

Факторы, способствующие развитию атопического дерматита, можно разделить на внешние и внутренние – неммунологические и иммунологические.

К неиммунологическим относятся: отягощенная аллергией наследственность; факторы, вызывающие сухость кожных покровов (нарушение потоотделения, недостаток внутритканевой жидкости), изменения кожных липидов, снижение порога зуда [30, 31, 91, 125, 126, 133, 180, 186]. К иммунологическим факторам относятся: дисбаланс Th-1 и Th-2 лимфоцитов, повышенная дегрануляция тучных клеток и антигенпрезентирующая активность



клеток Лангерганса, повышенная продукция IgE [44, 45, 46, 84, 134, 173, 214]. Внешние факторы – это воздействие реактивных химических соединений, аллергенов, пищевых антигенов, микроорганизмов, стресса, климатических условий.

Контактные раздражители и аллергены (порошки, отбеливатели, мыло, одежда из шерсти, фруктовые кислоты и каротин, консерванты, ароматизаторы), вызывая местное раздражение, способствуют еще большему повреждению кожного барьера, открывают входные ворота для микробных агентов [38]. Кроме того, эпикутанная сенсibilизация может вызвать системный аллергический ответ, в том числе верхних и нижних дыхательных путей, и индуцировать Th-2 тип иммунологического ответа [49, 111, 146, 199].

Микробные агенты могут усиливать повреждение кожных покровов, и наиболее токсигенными являются штаммы *S. aureus* и дрожжеподобные грибы *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale* и *Pityrosporum orbiculare*). По данным литературы, у 80–95% больных доминирующим микроорганизмом является *S. aureus* с феноменом колонизации высокой степени плотности, а у детей раннего возраста с экссудативными изменениями кожных покровов массивный рост *S. aureus* документирован в 100% случаев [68, 104, 141, 150, 162]. Плотность его колоний даже на непораженной коже у больных АД может достигать  $10^7$  КОЕ на  $1 \text{ см}^2$  [1, 31, 206]. Энтеротоксины, продуцируемые *S. aureus*, играют роль суперантигенов, провоцирующих воспаление и индуцирующих IgE-антитела [140, 218]. Имеется прямая корреляционная связь между тяжестью течения АД и численностью колоний *S. aureus* на коже, а сенсibilизация к *Malassezia furfur* специфична только для атопического дерматита [7, 42, 156]. Таким образом, бактериальная и грибковая инфекции выступают не только в качестве инфекционных агентов с формированием осложненных форм АД (в 25–34% случаев), но и в качестве триггера [42, 71, 84, 208].

Попытки связать возникновение и развитие АД с пищевой аллергией (ПА) имеют давнюю историю. Еще в 1918 г. Talbot сообщил об улучшении состояния кожи у больного с экземой при исключении из его пищевого рациона молока и

куриных яиц [111, 117]. Статистика последних лет свидетельствует, что распространенность ПА в детской популяции составляет от 2 до 5%, причем от 60 до 94% случаев её отмечается у детей первого года жизни [4, 91, 148, 215]. По существу, пищевая аллергия – это стартовая сенсibilизация, на фоне которой в силу сходства антигенной структуры и развития перекрестных аллергических реакций формируется гиперчувствительность к другим видам аллергенов (пыльцевым, бытовым, эпидермальным). Для ПА характерно отсутствие «множественности», или «поливалентности», так как 90% всех больных реагирует только на один или два пищевых продукта. Наиболее значимые пищевые аллергены – белки куриного яйца и молока, соя, злаки (пшеница, кукуруза), орехи, арахис, рыба и ракообразные, при этом в возрасте от 1 до 3 лет спектр сенсibilизации меняется мало [9, 31, 72, 190, 223]. Тридцать процентов детей, страдающих ПА с доказанной IgE-опосредованной сенсibilизацией, становятся толерантными к причинно-значимым пищевым аллергенам в течение первого года при назначении обоснованной индивидуальной элиминационной диеты [20, 157, 212]. Данный тезис не является аксиомой, поскольку генетически детерминированная ПА сохраняется на протяжении всей жизни, а появление толерантности к ранее установленным «пищевым аллергенам», скорее всего, свидетельствует о морфофункциональном созревании желудочно-кишечного тракта. Хотя объем сведений, свидетельствующих о связи ПА с атопическим дерматитом, выглядит весьма убедительным, следует признать, что многие пациенты, особенно взрослые, не связывают обострение кожного процесса с нарушением диеты. Следовательно, ПА является первой, но не главной и единственной основой развития АД [101, 143, 148, 202].

В последние 10 лет в европейских медицинских источниках активно обсуждается новая концепция патогенеза АД – «снаружи-внутри» (англ. outside-inside) [113, 133, 139, 153], в основе которой лежит представление, что причиной заболевания является не генетическая поломка на уровне иммунных механизмов, а нарушение дифференцировки зернистых клеток эпидермиса вследствие мутации гена филаггрина (FLG) – белка, необходимого для дифференцировки клеток

эпидермиса и формирования кожного эпителиального барьера [30, 53, 62, 91, 121, 149, 155, 162, 185]. В Российской Федерации традиционно считается, что патогенез АД связан с генетическим дефектом в иммунной системе – развитием «изнутри-наружу» (англ. inside-outside), приводящим к аномалии дифференцировки Т-хелперов при антигенном воздействии, активации Th2-зависимых цитокинов (IL-4, IL-5), вызывающих гипериммуноглобулинемию и эозинофильную реакцию, особенностям антигенпредставляющих клеток Лангерганса, повышению уровня разных подклассов IgG, снижению уровня  $\gamma$ -интерферона [5, 32, 33, 157, 172, 184, 193].

Кожа является высокоорганизованным органом, ассоциированным с иммунной системой, и обладает необходимым составом иммунокомпетентных клеток, взаимодействующих с помощью поверхностных рецепторных структур и цитокинов [43, 194, 211, 214, 219]. Иммунокомпетентные клетки кожи осуществляют свои функции не как фиксированная ткань, а как рециркулирующие клетки. Таким образом, вопрос что первично: сбой в работе иммунной системы организма или нарушение барьерных свойств кожи – остается открытым [1, 139, 144, 146, 164, 192].

У. W. Linde (1992), а затем J. A. McGrath (2008) и P. M. Elias (2009) дополнили патогенез атопического дерматита сведениями об изменениях липидного гомеостаза эпидермиса и показали нарушение синтеза важных составляющих кожного барьера, таких как жирные кислоты, керамиды, дефицит  $\gamma$ -линоленовой кислоты ( $\omega$ -6), фермента липидного обмена ( $\Delta$ -6-десатуразы) и мутации гена филаггрина (FLG) [133, 162, 164, 181, 185]. Эти изменения уменьшают гидрофильность кожи, приводят к трансэпидермальной потере воды через роговой слой эпидермиса, интенсифицируют процессы гипер- и паракератоза, ксероза, усугубляют энергетический дефицит и кислородное голодание эпидермиса, и что особенно значимо, – препятствуют восстановлению барьерно-защитной функции кожи [49, 52, 90, 107, 113, 125, 133, 149, 181].

На первом ежегодном Международном симпозиуме по проблеме атопического дерматита им. Герга Райка (Давос, Швейцария, 1998) было

отмечено, что повышение уровня IgE является характерным не только для АД, а предложенный «критерий тысячелетия» наличия аллергенспецифических IgE не является обязательным, поскольку у половины детей аллергенспецифические IgE не выявляются [31, 51, 65, 101]. Повышенное содержание общего IgE и специфических IgE в крови определяется приблизительно у 75–80% больных, и патогенная роль повышенного IgE при АД у большинства авторов не вызывает сомнения [37, 134]. Но воспалительные поражения кожи при АД могут развиваться без участия IgE, и, по данным литературы, приблизительно у 25% этих больных уровень IgE не превышает нормального [31, 37, 70, 119]. Так, ряд авторитетных авторов не выявляют корреляцию между развитием АД и уровнем сывороточного IgE, что, возможно, связано с концентрацией IgE не в крови, а на мембране клеток-мишеней [136, 194, 214].

Процесс свободно-радикального окисления является неспецифическим механизмом повреждения биомембран при многих патологических состояниях, в том числе при АД [10, 20, 24, 50, 73, 105, 125, 126]. Но данные отечественных исследователей, изучающих состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) у взрослого контингента, больных весьма противоречивы. Так, по данным О. А. Ивановой (1998), Т. А. Главинской (2003), О. А. Биткиной (2008), у больных с нейродермитом отсутствовала исходная интенсификация ПОЛ [16, 26, 34], а по данным Е. С. Шмельковой (2002), И. В. Кошелевой (2000, 2004) – у 92,5–82,9% больных АД и экземой, напротив, выявлена интенсификация процессов ПОЛ [55, 95, 130]. В детской практике данные по оценке состояния ПОЛ при АД малочисленны и до конца не изучены. Так, по данным Т. А. Нагаевой (2001), Ю. П. Часовских (2001), Т. В. Лариной (2003), О. Д. Куликовой, Н. Г. Романцова (2002), В. В. Афанасьева (2005), у детей с АД процессы перекисного окисления липидов протекают значительно интенсивнее, чем у здоровых детей [10, 59, 60, 126].

Также необходимо подчеркнуть важную роль неспецифических механизмов в развитии АД. Так, А. Szentivanyi считает, что концепция блокады  $\beta_2$ -адренорецепторной чувствительности с гиперчувствительностью

$\alpha$ -адренорецепторного и холинэргического аппарата на мембранах клеток занимает значительное место в понимании патогенеза атопического дерматита АД у детей [17, 30, 38, 90, 126, 198, 199].

С развитием нейроиммунологии было показано, что основным субстратом в психонейроиммунном взаимодействии являются нейропептиды (субстанция Р, кальцитонин-генподобный пептид, нейротензины А и В), обеспечивающие взаимосвязь между С-волоконными, тучными клетками и сосудами [147, 180]. Так, Ю. К. Скрипкин (2009), А. Ю. Сергеев (2012) подчеркивают участие нейропептидов в манифестации АД, что обусловлено анатомической связью между клетками Лангерганса, кровеносными сосудами и С-волоконными клетками кожных покровов. Под действием «аксон-рефлекса» развивается вазодилатация, проявляющаяся эритемой, субстанция Р обеспечивает высвобождение гистамина из тучных клеток кожи и оказывает прямое воздействие на сосуды, увеличивая их проницаемость, чем можно объяснить слабую эффективность в ряде случаев антигистаминных препаратов [38, 110].

Таким образом, в развитии атопического дерматита участвуют не только специфические (иммунные), но и неспецифические (неиммунные) механизмы. Их тесная взаимосвязь и определяет своеобразие реакции кожи на действие причинных факторов, выражающаяся в особенностях иммунного ответа и гиперреактивности.

#### **1.4 Клинико-патогенетическая характеристика аллергического дерматита**

С момента появления термина «атопический дерматит» прошло уже более 75 лет, но до сих пор отсутствует официальная общепринятая классификация АД у детей [4, 5, 8, 31, 117]. Впервые диагностические критерии атопического дерматита были разработаны в 1980 г. J. M. Hanifin, G. Rajka [168]. Согласно этим

критериям, для диагностики атопического дерматита необходимо наличие как минимум трех из четырех главных критериев (зуд, наличие в анамнезе заболевания и/или семейном анамнезе признаков атопии, хронический рецидивирующий, сезонный характер течения, типичная морфология и расположение высыпаний) и трех из 20 дополнительных критериев. На практике, как правило, нет необходимости учитывать все эти признаки, так как половина из дополнительных критериев встречается лишь у 3% детей с АД.

В последующем еще неоднократно были предприняты попытки разработать диагностические критерии АД, и по результатам одних исследований ведущим симптомом является кожный зуд, по другим – характерная локализация поражения или конституционально повышенная сухость кожи. Известны, например, так называемые лиллехаммеровские критерии (1994), критерии, предложенные на рабочем совещании по АД в Великобритании (1994), критерии Американской академии дерматологии, предложенные на согласительной конференции по АД у детей (2003) [151, 152, 220]. Тем не менее, критерии, предложенные J. M. Hanifin, G. Rajka (1980) и дополненные J. M. Hanifin, K. D. Cooper (1986), являются основополагающими и необходимыми при проведении дифференциального диагноза АД с контактным дерматитом, гипер-IgE-синдромом и другими фенотипически схожими с АД заболеваниями [8, 157, 167, 168].

Наши отечественные клиницисты А. А. Ревякина, И. И. Балаболкин, Л. С. Намазова и соавт. (1998) предложили рабочую классификацию, основанную на выделении основных клинико-морфологических форм: все симптомы АД, протекающие с явлениями эксудации, отнесены к эксудативной форме, проявления с очагами инфильтрации и лихенификации – к пролиферативной, наличие одновременного присутствия очагов эксудации, инфильтрации и лихенификации рассматривается как смешанная форма [8, 31].

Для правильного понимания особенностей течения АД важно знать о наличии возрастной эволюции его клинико-морфологических форм, что нашло отражение в рабочей классификации атопического дерматита, представленной в

научно-практической программе Союза педиатров России (2000). Она дополняет вышепредложенную клиническими формами – младенческой (с периода возникновения заболевания до 2 лет), детской (от 2 до 10–12 лет), подростково-взрослой (от 10–12 до 18 лет) [4, 5, 33, 110, 112].

Кроме того, К. Н. Суворова и соавт. (1996) дополнили клинико-морфологические формы и предложили свою клиническую классификацию, в соответствии с которой принято выделять пять форм АД: везикулезно-крустозную, эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную, пруригинозную [118].

Н. Г. Короткий и соавт. (2000) выделили ряд клинико-патогенетических вариантов развития и течения заболевания: истинный (аллергический) вариант АД с преобладанием специфического IgE-опосредованного иммунного механизма; смешанный вариант АД, где выражены и специфические, и неспецифические механизмы; псевдоаллергический вариант с преобладанием неспецифических механизмов (нейровегетативных и микроциркуляторных расстройств) [52, 101, 114].

Необходимо отметить, что все имеющиеся классификации АД основываются преимущественно на клинических данных, а учет лабораторных параметров, в частности повышенного уровня IgE, себя не оправдал. В связи с этим на сегодняшний день для установления диагноза «атопический дерматит» достаточно клинических симптомов заболевания [111, 117, 127, 138, 139, 191].

Для оценки тяжести клинических симптомов в настоящее время наиболее широко используют шкалы SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASY (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score). В нашей стране широкое распространение получила шкала SCORAD, разработанная и утвержденная Европейским обществом дерматовенерологов в Женеве (1993), которая учитывает распространенность кожного процесса (А), интенсивность клинических проявлений (В) и субъективных симптомов (С) и позволяет объективно оценить степень тяжести АД [31, 39, 100, 117, 206].

## **1.5 Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения аллергического дерматита**

Учитывая окончательно невыясненный патогенез заболевания, многообразие фенотипических проявлений, стадийное течение процесса лечение детей с АД на современном этапе не утратило свою актуальность и усугубляется угрозой возникновения тяжелых клинических (инвалидизирующих) форм заболевания, определяющих качество жизни пациентов, его психологический и физический комфорт [9,17, 43, 48, 89, 94].

На современном этапе лечение АД основывается на трех китах: элиминации причинных факторов, вызывающих обострение (аллергенных и неаллергенных триггеров), наружной противовоспалительной терапии, лечебно-косметическом уходе за кожей [1, 9, 84, 87, 117, 121, 125, 153, 163].

По данным ряда авторов, грудное молоко обладает протективным действием и предотвращает риск развития АД в 4 раза [106, 203, 215, 223]. Согласно рекомендации «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (Москва, 2011), при наличии подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока с сопутствующими гастроинтестинальными симптомами ПА, вскармливание детей должно проводиться смесями на основе высокогидролизованного белка и на соевой основе [72, 212]. Необходимо помнить, что смеси, созданные на основе соевого белка, содержат нативный белок и потенциально аллергенны, а по данным ГУ НИИ питания РАМН, пищевая аллергия к белку сои встречается у 20–25% детей [61]. Вводить в питание их нужно постепенно, не назначать детям до 5–6-месячного возраста и в случае непереносимости бобовых у членов семьи. У детей старше одного года назначаются индивидуальные элиминационные диеты с исключением причинно-значимых аллергенов на основании данных анамнеза. «Вечных» диет для детей не существует!!! Необходимо помнить, что при генетически детерминированном АД у детей грудного возраста диетотерапия



оказывает весьма ограниченное воздействие [202]. Она является решающей и эффективной при АД, ассоциированном с пищевой аллергией [9, 91, 143, 148, 190]. Для эффективного лечения АД необходим гипоаллергенный режим, обеспечивающий ограничение поступления различных аэроаллергенов и поллютантов в жилище, поддержание оптимальной влажности и температуры воздуха [4, 31, 33, 117].

Наружная терапия является обязательной и важнейшей частью комплексного лечения АД у детей. Она должна быть патогенетически обоснованной и проводиться с учетом патологических изменений в коже, с рациональным использованием топических лекарственных средств и их различных форм [9, 41, 47, 49, 52, 75, 79, 111, 125, 221].

За последние годы отмечается накопление научных исследований и практического опыта при лечении воспалительных заболеваний кожи кортикостероидными препаратами [13, 53, 69, 85, 158]. В настоящее время существует огромный арсенал топических кортикостероидов (ТКС), подразделяющиеся в соответствии с Европейской классификацией (Miller, Munro) по силе противовоспалительного действия на четыре класса: слабые (I), средние (II), сильные (III) и очень сильные (IV) [187]. Назначая ТКС, необходимо помнить о возможных побочных эффектах, которые могут быть местными и системными. Системные побочные эффекты связаны с чрескожной абсорбцией гормона и возможны у детей до 2 лет, у пациентов с тяжелым течением заболевания, при длительном назначении на большие участки кожи, при применении препаратов IV класса активности. В последние годы отмечается более тяжелое, упорное течение АД, требующее длительной противовоспалительной терапии. Поэтому при использовании даже современных безопасных ТКС необходим взвешенный подход к их назначению и соблюдение определенных принципов, особенно касающихся детей грудного и раннего возраста [122].

На протяжении последнего десятилетия обсуждается возможность применения в терапии детей с АД топических нестероидных противовоспалительных иммунодепрессантов, ингибиторов кальциневрина [30,

47, 54, 75, 133, 154, 207]. Они действуют преимущественно на Т-лимфоциты и тучные клетки, блокируют образование и высвобождение провоспалительных цитокинов, прекращают экспрессию  $\gamma$ -интерферона, уровень которого повышен при хроническом течении АД, сокращают популяцию клеток Лангерганса [33, 111, 158]. Основным предназначением препаратов этой группы является длительный контроль за заболеванием, возможность использования на всех участках кожи, включая лицо, шею и кожные складки, без ограничения по площади поражения и длительными курсами («проактивная» терапия) [94, 161, 221]. В настоящее время продолжаются исследования, в которых изучается безопасность данных препаратов у больных АД, включая детей раннего возраста, поскольку противовоспалительное действие основано на иммуносупрессии с возможностью активации оппортунистических инфекций, описанных в зарубежной литературе как случаи генерализованных вирусных инфекций (герпетическая экзема) [54, 123].

Представляют интерес современные нестероидные препараты топического действия, содержащие активированный цинк перитион и АСД III фракции, оказывающие выраженное противовоспалительное, в том числе антипролиферативное, антибактериальное и противогрибковое действие [7, 42, 49, 90, 113]. В сравнении с традиционными наружными средствами (препараты на основе дегтя, серы, нафталанской нефти, окиси цинка, ихтиола) они обладают более высокой противовоспалительной активностью и несравненно лучшими органолептическими свойствами [41, 71, 84, 102].

Атопический дерматит требует постоянного ухода за кожей даже при отсутствии явных воспалительных изменений (фаза ремиссии). Для традиционных средств, особенно на основе ланолина, свойствен ряд недостатков, они часто вызывают аллергические реакции, имеют, как правило, сложный состав и резкий запах, пачкают одежду.

Обязательным условием грамотного ухода за кожей являются гидратация и смягчение ее. Необходимо отметить, что понятие «смягчающее средство» нельзя приравнивать к увлажняющему средству [30, 49, 52, 91, 117, 133, 153].

Увлажнение кожи (гидратация, насыщение водой) не восстанавливает липидный слой, а восстановление жирового состава кожи путем применения смягчающих средств неэффективно без гидратации. Многие современные средства лечебной косметики, типа «вода в масле» или «масло в воде», сочетают в себе смягчающие (липидовосстанавливающие) и гидратирующие качества, что делает их использование особенно эффективным [113, 121, 149, 177]. Но в любом случае выбор их зависит от состояния кожи, сезона, климата и времени суток. Так, средства, содержащие полидоканол, эффективно уменьшают зуд, адъювантная аппликация препаратов, содержащих мочевины, обеспечивает интенсивную гидратацию кожи, а хронический гиперкератоз диктует использование салициловой кислоты [33, 87, 110, 122, 155].

Каждая из стадий аллергического ответа может являться объектом действия фармакологических препаратов. Так, применение антагонистов  $H_1$ -рецепторов для лечения АД обосновано важнейшей ролью гистамина в механизме кожного зуда при АД, который участвует в развитии ранней фазы аллергического ответа и способствует формированию его поздней фазы. Они могут быть использованы в течение короткого срока при интенсивном зуде в качестве дополнения к местной терапии [31, 63, 157]. По мнению некоторых авторов, неседативные антигистаминные средства малоэффективны или совсем не влияют на проявления АД у пациентов, другие исследователи, напротив, свидетельствуют о противозудном эффекте последних [38, 157, 169, 180]. Различие эффекта седативных и неседативных антигистаминных препаратов может быть объяснено наличием у больного преимущественно Th2-зависимой (ранней, более острой), в которой патогенетическая роль гистамина более существенна, или Th1-зависимой (поздней) фазы атопического дерматита [205, 210].

У 80–90% детей с АД наблюдаются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, требующие назначения средств, улучшающих и/или восстанавливающих его барьерную и элиминационную функции, ограничивающих поступление в организм экзоаллергенов, накопление продуктов нарушенного метаболизма и биологически активных веществ,

образующихся при значительной антигенной стимуляции в острый и подострый период (неполная ремиссия), непрерывно-рецидивирующем течении [1, 11, 15, 106, 111].

В последние годы в лечении АД отмечается повышение интереса к использованию иммуносупрессивного воздействия, основанного на патогенетической связи заболевания с активацией Th2. Для этой цели применялись с положительным эффектом циклоспорин А и азатиоприн. В многочисленных зарубежных и единичных отечественных работах продемонстрирована эффективность циклоспорина А в лечении тяжелых форм АД у взрослых и детей, резистентных к обычной терапии [110, 153]. У детей необходимо учитывать возможную неэффективность вакцинации на фоне иммуносупрессии и частые рецидивы после прекращения лечения [5, 70, 117].

Сообщения о нарушении метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), вовлеченных в продукцию медиаторов воспаления у больных с АД, способствовали использованию препаратов с содержанием  $\omega$ -3 ПНЖК для восполнения их дефицита у детей. Еще J. L. Burton (1989) показал, что добавление  $\omega$ -6 ПНЖК в рацион способствует уменьшению зуда и воспалительных изменений кожи. В. Melnik (1992) установил, что ранняя превентивная терапия ПНЖК может предотвратить IgE-опосредуемый механизм и манифестацию АД у детей из группы риска [186]. Ж. Ю. Горелова и соавт. (2002) отметили, что под влиянием терапии препаратом, содержащим  $\omega$ -3 ПНЖК (эйкозапентаеновая и декозагексаеновая кислоты), снижался исходно повышенный уровень продуктов арахидоновой кислоты (ПГI<sub>2</sub>, ПГF<sub>2</sub>, ЛТВ<sub>4</sub>) в гранулоцитах периферической крови, увеличивалось исходно сниженное число Т-супрессоров. При этом местное лечение  $\omega$ -3 ПНЖК не давало выраженного терапевтического эффекта [28].

В последние годы в комплексной терапии различных заболеваний, в том числе АД, широко используется системная энзимотерапия (СЭТ). Под влиянием СЭТ активизируется фагоцитарная и цитотоксическая активность иммуноцитов (макрофагов, гранулоцитов, НК-клеток, Т-лимфоцитов), подавляется экспрессия цитокиновых рецепторов на «клетках-мишенях». Кроме того, энзимы ускоряют

метаболизм медиаторов воспаления, обладая достоверной антигистаминной, антисеротониновой и антикаликкреиновой активностью, и, как следствие – противозудным эффектом [2, 109]. СЭТ рекомендована в лечении зудящих дерматозов, сопровождающихся проявлениями реактивного панкреатита. Н. С. Смирнова (2001) разработала возрастную схему СЭТ у детей с кожными заболеваниями («волнообразная» схема) и провела сравнительный анализ эффективности моно- и полиэнзимной терапии при тяжелых воспалительных дерматозах у детей, что позволило сделать вывод о возможности использования полиэнзимных препаратов в качестве базовых, а моноэнзимных – в качестве средства выбора [112].

Тот факт, что у части больных с АД в летние месяцы уменьшается число обострений заболевания, был положен в основу применения терапии ультрафиолетовым (УФ) светом. Фотоиммунологический эффект данного вида терапии объясняют воздействием УФ-лучей на активность клеток Лангерганса и кератиноцитов путем изменения продукции ими цитокинов, снижения экспрессии рецептора IL-2 на Т-клетках. В последнее время появились данные, что в отличие от традиционной УФ-терапии в диапазоне А и В, которая малоэффективна при острой фазе АД, широкополосная УФА1 терапия (длина волны 340–400 нм) достоверно снижает количество IgE-связывающих клеток в дерме, включая тучные и дендритные клетки, ингибирует миграцию клеток Лангерганса из эпидермиса в дерму [70, 157]. Но сравнительные исследования по оценке безопасности и эффективности фототерапии при АД у детей единичные, а накопленных данных в пользу ее широкого применения в педиатрической практике недостаточно [117].

Немедикаментозные методы лечения получают все большее число сторонников в связи с высоким уровнем аллергизации населения, резистентностью микроорганизмов к создаваемым лекарственным формам, высокой стоимостью последних [3, 18, 34, 82, 197]. К числу таких методов относится озонотерапия – технологический, натуропатический метод традиционной медицины, лишенный сенсibiliзирующего эффекта,

использующийся с целью повышения эффективности лечения и уменьшения медикаментозной нагрузки при аллергопатологии [26, 56, 67, 102, 115, 213]. Особенно это касается детей раннего возраста, где медикаментозное лечение, с одной стороны, имеет возрастное ограничение (с 2 лет и старше), с другой – отсутствие четкой достоверности об этиологии триггерного фактора в генезе кожного синдрома (аллергический или неаллергический) приводит к неоправданному, бесконтрольному назначению медикаментов и парадоксальной полипрагмазии [3, 120].

Установленный широчайший спектр биологического действия медицинского озона (бактерицидное, противовирусное, фунгицидное – при местном применении [92, 118, 165, 209], противовоспалительное [12, 14, 55, 67, 81], стимулирующее микроциркуляцию [80, 83, 86]), позволяет использовать его при различных заболеваниях, в том числе при дерматозах [16, 29, 78, 145, 188]. Так, в отношении биоорганических соединений установлена селективность озона к соединениям, имеющим двойные связи (аминокислоты, белки и ненасыщенные жирные кислоты, составляющие основу липидного бислоя клеточных мембран и липопротеиновых комплексов плазмы крови), а окисление арахидоновой кислоты уменьшает количество предшественников для синтеза простагландинов и лейкотриенов, что лежит в основе эффективного лечения аллергических и воспалительных заболеваний [124, 135, 137, 166]. Оптимизация про- и антиоксидантных систем организма также один из основных биологических эффектов системного воздействия озонотерапии, заключающийся в нормализации продуктов ПОЛ и компенсаторной активации по триггерному механизму эндогенной антиоксидантной системы [29, 34, 50, 160, 171].

Следует указать на необходимость строгого соблюдения технологий проведения системных и местных методик озонотерапии, дозирования озона при различных нозологиях согласно методическим рекомендациям «Техника озонотерапии» (1996), утвержденными Минздравом РФ, «Руководству по озонотерапии» Ассоциации российских озонотерапевтов (2008), протоколу Madrid Declaration on ozone therapy (2010) Международной Ассоциации

окислительной и озоновой терапии (FIOOT) [18, 67, 68, 182]. Озонотерапия зарекомендовала себя как самостоятельный метод, вместе с тем использование ее в комплексе с другими лечебными мероприятиями обеспечивает потенцирование действия последних [183, 195, 196, 216, 217]. Следует отметить минимальные противопоказания (нарушения гемостаза) и возможность использования у детей с периода новорожденности (регистрационное удостоверение МЗ РФ «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии, неонатологии», № ФС-2007/014-у от 15.02.2007 г.), в том числе при АД, учитывая его «ранний дебют» [56, 96, 97, 178].

Несмотря на более чем 180-летнюю историю со времени открытия озона профессором Базельского университета С. F. Schönbein (1832), практически 100-летнюю историю первого применения при ранениях, флегмонах, абсцессах, гнойных ранах в период Первой мировой войны, успехи, достигнутые в терапевтических целях, механизмы его действия на молекулярном и организменном уровнях уточняются и дополняются отечественными и зарубежными учеными [58, 133, 135, 145, 160, 197].

Таким образом, лечение больных с аллергическим дерматитом, и в частности с АД, представляет сложную проблему ввиду особенностей патогенеза заболевания, многообразия фенотипических проявлений, стадийного течения процесса [1, 9, 28, 35, 59, 79, 170, 192]. В настоящее время в клинической практике, несмотря на многочисленные национальные и международные согласительные документы, констатирована недостаточная эффективность используемых методов лечения в сохранении клинической ремиссии, предотвращении рецидивов для представленных и наиболее распространенных нозологических форм дерматита, что определило направление и цель настоящего исследования [163, 172, 176].

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ОТБОРА В ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ**

### **2.1 Критерии диагностики аллергического дерматита. Клиническая характеристика обследуемых**

Для достижения поставленной цели и задач на первом этапе исследования методом случайной выборки отобраны 151 ребенок с аллергическим дерматитом, резистентным к традиционной базисной терапии (согласно рекомендациям Национальной программы «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика» [8]), проживающих в г. Кемерово и Кемеровской области, из них 51,7% девочек (78 человек) и 48,3% мальчиков (73 человека). Возраст детей в группе колебался от 2 месяцев до 16,5 года (средний возраст  $6,5 \pm 4,7$  года).

Необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени официальная общепринятая классификация АД, и в частности АД у детей и подростков, отсутствует. В клинической практике сегодня ведущими диагностическими критериями атопического дерматита являются предложенные J. M. Hanifin, G. Rajka (1980), дополненные J. M. Hanifin, K. D. Cooper (1986), признанные как международные Британской группой специалистов на рабочем совещании по атопическому дерматиту в Великобритании (The U. K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis, 1994), а также критерии Американской академии дерматологии, утвержденные на согласительной конференции по атопическому дерматиту у детей (Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis, 2003) [151, 167, 168, 220]. Чувствительность такого набора критериев составляет 85%, а специфичность – 96%. Вышеназванные диагностические критерии используются также в Российской Федерации и приведены в последнем согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России



«Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» (Москва, 2006) [117].

В данном исследовании, согласно рекомендации научно-практической программы Союза педиатров России «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2000), применялась рабочая классификация АД, предложенная в 1998 году А. А. Ревякиной, И. И. Балаболкиным, Л. С. Намазовой и соавт. [8].

Данное исследование проводилось на основании решения этического комитета ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия (КемГМА) Росздрава (выписка из протокола заседания № 22/к от 08.11.2006 г.) и письменного информированного согласия родителей пациентов с аллергическим дерматитом.

На каждого ребенка заполнялась специально разработанная индивидуальная статистическая анкета, в которой регистрировали данные анамнеза жизни и заболевания, антропометрические, инструментальные и лабораторные показатели, включающие исходные параметры (до начала лечения) и спустя 30 дней терапии. Все дети находились в статистически равнозначных условиях (амбулаторное наблюдение в течение шести и более месяцев, однородный социальный состав, одинаковые условия для контроля и самоконтроля за процессом лечения, элиминационные мероприятия).

Критерии включения в исследование:

- возраст 2 месяца – 16,5 года;
- наличие критериев аллергического дерматита, не соответствующих четырем основным и дополнительным диагностическим критериям атопического дерматита (АД) [5, 119, 138, 201];
- наличие атопического дерматита, верифицированного на основании международных критериев U. K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis (1994), Международного согласительного документа EAACI/AAAAI/PRACTALL (2006) [117, 157, 167, 168, 220];
- пациенты, не получавшие в течение последнего месяца, предшествующего включению [согласно анализу амбулаторных карт – история развития ребенка

(Ф 112/у) и медицинских карт стационарного больного (Ф 003/у)], адекватной степени тяжести клинических проявлений терапии (согласно Согласительному документу Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра», 2006 г.);

- Комплаентные пациенты, родители или официальные опекуны которых способны адекватно оценивать состояние ребенка;
- информированное письменное согласие пациента и/или его родителей (официальных опекунов) об участии в исследовании;

Критерии исключения из исследования:

- дети младше 2 месяцев и старше 16,5 года;
- наличие у ребенка признаков вторичной бактериальной, вирусной и грибковой инфекций кожных покровов;
- наличие у ребенка острых инфекционных и обострения хронических заболеваний (инфекции мочевыводящих путей, ЛОР-органов, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, паразитарные инвазии);
- любые декомпенсированные заболевания, которые могли влиять на участие и результаты исследования;
- несогласие пациента и/или его родителей участвовать в исследовании.

До настоящего времени общепринятой классификации атопического дерматита в клинической практике не существует. С целью верификации диагноза «Атопический дерматит» использовались следующие диагностические критерии [5, 31, 138, 167, 168, 201, 220]:

- зуд кожных покровов различной интенсивности;
- типичная морфология и локализация кожных высыпаний: в младенческий период – симметричное поражение кожи в зоне румянца на лице, на экстензорных поверхностях верхних и нижних конечностей, голове; в детский – преимущественно складочная и флексорная локализация на конечностях («сгибательная лихенизация»); в подростково-взрослый – поражение в основном верхней части тела, особенно лица («атопическое лицо»), шеи, кистей;

- отягощенный аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит) персональный и/или семейный анамнез;

- хроническое рецидивирующее течение;
- сухость кожных покровов (ксероз);
- начало заболевания в детском возрасте (до 2 лет);
- складки нижнего века Денье – Моргана (суборбитальные складки);
- восприимчивость к инфекционным поражениям кожи;
- гиперлинейность ладоней;

В возрастном аспекте это были дети и подростки от 2 месяцев до 16,5 года (средний возраст  $5,6 \pm 4,5$  года), мальчиков из них было 50% (58 человек), девочек также 50% (58 человек).

Аллергический дерматит (АлД) у детей был гетерогенен по своему происхождению, симптомы которого у 76,8% обследуемых ( $n=116$ ) отвечали международным диагностическим критериям АД. У 23,2% детей ( $n=35$ ) имелись симптомы экссудативного или эритематозного воспаления в первые годы жизни, не отвечающие международным диагностическим критериям АД.

В Российской Федерации, согласно МКБ-10, в рубрике L20 – «Атопический дерматит» выделяют атопический дерматит неуточненный (L20.9), а в рубрике L30 – «Другие дерматиты» выделен неуточненный дерматит (L30.9).

В меморандуме «Пересмотренная номенклатура аллергических болезней» European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI, 2001) для обозначения кожных реакций гиперчувствительности, сопровождающихся экземой, предложен термин «синдром атопической экземы/дерматита» (AEDS), который может быть аллергическим (ассоциированным или неассоциированным с IgE) и неаллергическим [5, 145]. В дальнейшем представленная выше номенклатура была доработана при участии World Allergy Organisation (WAO, 2003) [201]. Предложенный ранее термин AEDS предложено заменить на экзему. У детей и подростков с атопической конституцией, где в качестве причины воспаления доминируют IgE-антитела, заболевание определяют как атопическую

экзему. При этом подчеркивается, что диагноз атопической экземы можно ставить лишь в случаях IgE-опосредованной сенсibilизации, подтвержденной кожными пробами или определением IgE-антител к аллергенам. Во всех остальных случаях ставят диагноз неатопической экземы.

Классификация дерматита, отраженная в МКБ-10, применяется в клинической практике, в научных исследованиях правомочнее использовать номенклатуру EAACI (2001), доработанную при участии WAO (2003), поэтому в рамках данного исследования используется терминология и классификация согласно вышеназванной номенклатуре.

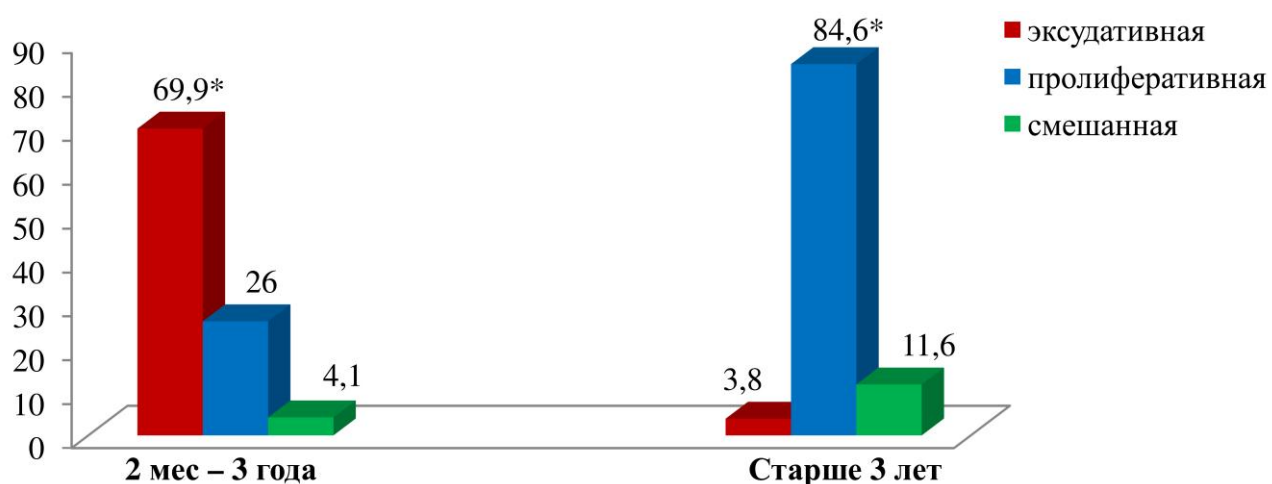
Критериями «неатопического дерматита», согласно меморандуму EAACI (2001), дополненные при участии WAO (2003), клиническим рекомендациям Союза педиатров России (А. А. Баранов, Р. М. Хаитов, Л. М. Огородова, 2011), К. Н Суворовой (1996, 2005) являлись:

- отсутствие наследственной предрасположенности в развитии аллергических заболеваний у лиц первой и второй линии родства;
- отсутствие зуда;
- отсутствие типичной экзематозной сыпи с истинным полиморфизмом высыпаний вне зависимости от стадии воспаления (острая и хроническая) и клинической формы;
- отсутствие типичной симметричной локализации высыпаний и ее возрастных изменений: в младенческий период – симметричное поражение кожи в зоне румянца на лице, на экстензорных поверхностях верхних и нижних конечностей, голове; в детский период – преимущественно складочная и флексорная локализация на конечностях; в подростково-взрослый – поражение в основном верхней части тела, особенно лица, шеи, кистей);
- дебют кожного синдрома с рождения или с первых недель жизни;
- нормальный уровень IgE.

Средний возраст этих детей составил  $4,4 \pm 3,2$  года. Девочек среди них было 54,3% (19 человек) и мальчиков 45,7% (16 человек). К концу третьего года катamnестического наблюдения все клинические проявления дерматита у вышеназванных 35 детей были нивелированы.

Следовательно, данные группы (АД и НеАД) возрастных и гендерных статистически значимых различий ( $p=0,07$ ;  $p=0,75$ ) не имели, что отражает корректность проводимой статистической обработки данных.

Клиническая (с дерматологической позиции) классификация К. Н. Суворовой с соавт. (1996) предусматривает выделение основных клинико-морфологических форм [119]. В общей репрезентативной выборке у детей с АД выявлены следующие клинические формы: экссудативная 35,8% (54 ребенка), пролиферативная 56,3% (85 детей), смешанная 7,9% (12 детей). Удельный вес клинико-морфологических форм АД в зависимости от возраста представлен на рисунке 1.



\* Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p<0,05$

Рисунок 1 – Удельный вес клинико-морфологических форм АД в зависимости от возраста

Экссудативная форма (везикулезно-крустозная и эритематозно-сквамозная) явно преобладала у детей раннего возраста (от 2 месяцев до 3 лет): 69,9% (51/73) против 3,8% (3/78) – в возрасте старше 3 лет ( $p=0,000$ ). Пролиферативная форма (эритематозно-сквамозная с лихенификацией, лихеноидная, пруригинозная) в 3,3 раза чаще выявлялась у детей старше трехлетнего возраста: – 84,6% (66/78) против 26,0% (19/73) в возрасте 2 месяцев – 3 лет ( $p=0,000$ ). Смешанная форма АД также преобладала у детей старше 3 лет – 11,6% (9/78) против 4,1% (3/73) у детей раннего возраста ( $p=0,09$ ).

Следует подчеркнуть, что особенностями течения АлД у детей раннего возраста явились преобладание островоспалительных изменений в виде гиперемии кожи, экссудации, папулезных высыпаний с локализацией в области лица, волосистой части головы, наружных поверхностей верхних и нижних конечностей, туловища, ягодиц (75,3 против 20,5% детей старше 3 лет,  $p=0,0000$ ).

В то время как особенностью течения АлД у детей старших возрастных групп были признаки стабильного хронического процесса в виде папулезных проявлений и инфильтрации, сухости и фолликулярного гиперкератоза (88,5 против 27,4% детей младше 3 лет,  $p=0,0000$ ).

Результаты расчета ОШ развития атопического дерматита у детей, имеющих отягощенный семейный аллергологический анамнез по атопии и зуду кожи по отношению к таковым без зуда, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Отношение шансов атопического дерматита у детей и подростков с отягощенной наследственностью по атопии, имеющих кожный зуд, и при его отсутствии

Отягощенная наследственность по атопии и наличие зуда	Атопический дерматит			ОШ	95% ДИ***	p*
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	8 (50%)	11(16,7%)	19	4,99	1,51; 16,64	0,008
Есть	8 (50%)	55 (83,3%)	63			
Всего	16	66	82			
Отягощенная наследственность по атопии и отсутствие зуда	Атопический дерматит			ОШ	95% ДИ***	p**
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	6 (28,6%)	4 (22,2%)	10	1,39	0,32; 6,06	0,02
Есть	15 (71,4%)	14(77,8%)	29			
Всего	21	18	39			

Примечания. \*Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера.

\*\* Метод сравнения:  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

\*\*\* Вычисление доверительного интервала ОШ по методу Woolf.

Согласно полученным результатам (таблица 1), относительный риск или шанс иметь атопический дерматит у лиц с отягощенным семейным анамнезом по

атопии и наличием зуда кожи статистически значимо (в 1,5 раза) выше, чем у пациентов с аллергическим дерматитом (OR=1,5; 95% ДИ – [1,02; 2,23]; Se – 87%, Sp – 42%). А шанс иметь атопический дерматит у детей и подростков с отягощенной наследственностью по атопии при отсутствии кожного зуда равнозначен показателям у лиц с АД (OR=1,2; 95% ДИ – [1,08; 1,32], Se – 48%, Sp – 60%).

С учетом возрастной эволюции клинико-морфологических форм АД, согласно И. И. Балаболкину (1999), А. А. Кубановой, Р. М. Хаитову (2002) [5, 31], включенные в обследование дети в зависимости от возрастного периода (фазы) заболевания распределялись следующим образом: младенческий период (с возникновением заболевания до 2 лет) – 53 ребенка (35,1%), детский (от 2 до 10 лет) – 67 детей (44,4%), подростково-взрослый (от 10 до 16 лет) – 31 ребенок (20,5%) (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение детей с аллергическим дерматитом в зависимости от клинико-морфологического периода заболевания и патогенетического варианта

Возрастной период заболевания	Количество детей с аллергическим дерматитом (n=151)			
	с атопическим дерматитом (n=116)		с неатопическим дерматитом (n=35)	
	n	%	n	%
Младенческий	38	32,8	15	42,9
Детский	47	40,5	20	57,1
Подростково-взрослый	31	26,7	–	–
Итого	116	76,8	35	23,2

Примечание. Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Среди детей с НеАД подростково-взрослого периода практически не регистрировалось.

Для объективной оценки степени тяжести клинических симптомов использовалась шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), разработанная и утвержденная Европейской международной группой экспертов по проблемам

атопического дерматита в Женеве (1994) [39, 206]. Расчет индекса SCORAD (ИС) производился по формуле

$$\text{ИС} = \text{A}/5 + 7\text{B}/2 + \text{C},$$

где А – распространенность кожного процесса, %;

В – интенсивность клинических проявлений, баллы;

С – субъективные симптомы (зуд кожных покровов и нарушение сна) оценивались по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у детей старше 7 лет при условии понимания родителями принципа оценки, баллы.

Оценка ИС:

- ИС в пределах 0–20 баллов – легкая степень тяжести клинических симптомов;
- ИС от 20 до 40 баллов – средняя степень тяжести;
- ИС более 40 баллов – тяжелая степень поражения кожных покровов.

В зависимости от возрастной стадии заболевания исходные (т.е. до начала научного исследования) средние значения ИС представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Средние значения индекса SCORAD в зависимости от возрастного периода аллергического дерматита (M±STD)

Период заболевания	n	%	Среднее значение индекса SCORAD (баллы)
Младенческий	53	35,1	35,8±15,6
Детский	67	44,4	33,0±14,2
Подростково-взрослый	31	20,5	33,3±16,3
Итого	151	100	34,0±15,1

Примечание. Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Распределение обследованных детей по степени тяжести клинических симптомов (согласно значениям индекса SCORAD) не имело гендерных различий и было следующим: легкое течение аллергического дерматита было документировано у 31 ребенка (20,6%), среднее значение ИС которых было равно 17,0±2,6 балла; 65 детей (43,0%) имели среднетяжелое течение аллергического дерматита (ИС 27,8±5,1 балла) и 55 детей (36,4%) страдали тяжелой формой кожных проявлений – ИС 51,2±9,6 балла (таблица 4).



Таблица 4 – Степень тяжести аллергического дерматита и средние значения индекса SCORAD в зависимости от половой принадлежности (M±STD) (баллы)

Степень тяжести аллергического дерматита (индекс SCORAD, баллы)	Среднее значение индекса SCORAD (баллы)	Мальчики		Девочки		Количество больных	
		n	%	n	%	n	%
Легкая (0–20)	17,0±2,6	14	19,2	17	21,8	31	20,6
Среднетяжелая (20–40)	27,8±5,1	30	41,1	35	44,9	65	43,0
Тяжелая (>40)	51,2±9,6	29	39,7	26	33,3	55	36,4
Итого	34,0±15,1	73	48,3	78	51,7	151	100

Примечание. Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Результаты расчета ОШ развития АД у детей и подростков, имеющих тяжелый дерматит (индекс SCORAD >40 баллов) и отягощенную наследственность по атопии, относительно лиц, имеющих аллергический дерматит, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Отношение шансов развития атопического дерматита у детей и подростков, имеющих индекс SCORAD >40 баллов, в сочетании с отягощенной наследственностью по атопии относительно лиц с аллергическим дерматитом неатопическим вариантом

Атопический дерматит	Индекс SCORAD >40 баллов в сочетании с отягощенной наследственностью по атопии			ОШ	95% ДИ**	p*
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	6 (40%)	1 (7,7%)	7	7,82	1,26; 77,69	0,027
Есть	9 (60%)	12 (92,3%)	21			
Всего	15	13	28			

Примечания. \* Метод сравнения:  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

\*\* Вычисление доверительного интервала ОШ по методу Woolf.

Относительный риск (ОР) для атопического дерматита составил 4,07; 95% ДИ для ОР – [1,58; 26,1]. Следовательно, риск развития АД у детей и подростков, имеющих тяжелый дерматит (индекс SCORAD >40 баллов) и отягощенный семейный анамнез, по атопии объективно (4–7 раз) выше, чем у пациентов с аллергическим дерматитом (Se – 63%, Sp – 86%).

Динамическое наблюдение за больными проводилось за период 2006–2009 гг. на базе кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, детских отделений (детское нефрологическое, отделение острых респираторных инфекций) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница (КОКБ)» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 – Детская поликлиника» г. Кемерово.

## **2.2 Тип и дизайн исследования. Характеристика критериев отбора в исследуемые группы**

Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах (3 группы). Тип исследования – проспективное, продольное за период 2006–2009 гг., при котором репрезентативная выборка составила 151 человек от 2 месяцев до 16,5 года. Данный этап исследования соответствует уровню В категорий доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях.

Таблица категорий доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях представлена в приложении В.

Критерии включения детей и подростков с АД в исследуемые группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Критерии включения детей и подростков с аллергическим дерматитом в группы

Исследуемая группа	n	Критерии включения
1-я группа (базисная терапия)	79	<ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 2 месяца –16,5 года;</li> <li>• наличие аллергического дерматита;</li> <li>• наличие атопического дерматита;</li> <li>• базисное лечение (амбулаторное, стационарное) по протоколу<sup>1</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– элиминационные мероприятия;</li> <li>– антигистаминные препараты 1-го или 2-го поколения;</li> <li>– гипосенсибилизирующие средства<sup>2</sup>;</li> <li>– препараты, повышающие толерантность желудочно-кишечного тракта<sup>3</sup>;</li> <li>– наружная терапия<sup>4</sup></li> </ul> </li> </ul>
2-я группа (системная озонотерапия)	38	<ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 2 месяца –16,5 года;</li> <li>• наличие аллергического дерматита;</li> <li>• наличие атопического дерматита;</li> <li>• базисное лечение (амбулаторное, стационарное) по протоколу<sup>1</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– элиминационные мероприятия;</li> <li>– антигистаминные препараты 1-го или 2-го поколения;</li> <li>– гипосенсибилизирующие средства<sup>2</sup>;</li> <li>– препараты, повышающие толерантность желудочно-кишечного тракта<sup>3</sup>;</li> <li>– наружная терапия<sup>4</sup>;</li> </ul> </li> <li>• системная озонотерапия<sup>5</sup></li> </ul>
3-я группа (местная озонотерапия)	34	<ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 2 месяца – 16,5 года;</li> <li>• наличие аллергического дерматита;</li> <li>• наличие атопического дерматита;</li> <li>• базисное лечение (амбулаторное, стационарное) по протоколу<sup>1</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– элиминационные мероприятия;</li> <li>– антигистаминные препараты 1-го или 2-го поколения;</li> <li>– гипосенсибилизирующие средства<sup>2</sup>;</li> <li>– препараты, повышающие толерантность желудочно-кишечного тракта<sup>3</sup>;</li> <li>– наружная терапия<sup>4</sup>;</li> </ul> </li> <li>• местная озонотерапия<sup>6</sup></li> </ul>

Примечания. <sup>1</sup> Протокол в соответствии с: приказами Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 746 от 11.12.07, № 854 от 16.12.06

«Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным с атопическим дерматитом» (при оказании амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи); рекомендациями научно-практической программы Союза педиатров России «Атопический дерматит: диагностика, лечение, профилактика» (2000), согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» (2006); клиническими рекомендациями по ведению больных атопическим дерматитом (Российское общество дерматовенерологов, 2010); Международного согласительного документа EAACI/AAAAI/PRACTALL (2006) [8, 48, 76, 77, 117, 157];

<sup>2</sup> Гипосенсибилизирующие средства – препараты кальция, тиосульфат натрия.

<sup>3</sup> Препараты, повышающие толерантность желудочно-кишечного тракта – энтеросорбенты, про- и зубиотики, ферментные препараты.

<sup>4</sup> Наружная терапия – противовоспалительные средства, в том числе негалогенизированные топические кортикостероиды II–III класса, лечебные космецевтики.

<sup>5</sup> Системная озонотерапия – ректальные инфузии озono-кислородной смеси.

<sup>6</sup> Местная озонотерапия – аппликации озонированного касторового масла на очаги поражения кожи.

Озонотерапия – это новый технологический метод традиционной медицины, который был использован с целью возможного повышения эффективности терапии и уменьшения медикаментозной нагрузки у детей с аллергическим дерматитом. Озонотерапия как метод лечения зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения новых медицинских технологий МЗ РФ. Получены регистрационные удостоверения «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии, неонатологии» (№ ФС-2007/014-у от 15.02.2007 г.) и «Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии» (Методические рекомендации № 2003/84; регистрационное удостоверение

ФС-2005/058, 04.10.2005–04.10.2015) [18, 93, 95, 96]. Кроме того, Министерством здравоохранения РФ и Российским научным центром восстановительной медицины и курортологии утверждено пособие для врачей «Основные принципы и тактика озонотерапии» (Москва, 2001) [86].

Ожидаемая оценка эффективности лечения базировалась на основных, доказанных многочисленными исследовательскими работами, патогенетических действиях озона [14, 26, 55, 83, 165, 166, 195, 217]:

- противовоспалительном (реакция озона в месте двойных связей арахидоновой кислоты уменьшает количество её предшественников для синтеза простагландинов и лейкотриенов);
- бактерицидном и фунгицидном (способность озона при прямом контакте оказывать окислительное действие на мембрану бактерий и грибов);
- дозозависимом иммуномодулирующем (терапевтические концентрации стимулируют синтез цитокинов, высокие – ингибируют с последующим снижением выработки антител);
- антигипоксическом (активации цикла Кребса и диссоциации оксигемоглобина за счет активного образования 2,3-дифосфоглицерата);
- оптимизации микроциркуляции (увеличение деформабельности и эластичности мембран эритроцитов за счет снижения вязкости липидного бислоя).

Вышесказанное определило выбор метода лечения в данном исследовании.

Выбор методики системной озонотерапии в виде ректальных инфузий озono-кислородной смеси был определен по следующим причинам: с одной стороны, она проводится как альтернатива парентеральным методам озонотерапии (большая аутогемозонотерапия, внутривенное капельное введение озонированного 0,9%-ного NaCl), с другой – удобна в случаях, когда внутривенные инъекции затруднены – детский возраст, поражение кожных покровов в области кубитальных вен («сгибательная лихенификация» при АД) [34, 58, 92, 178]. Следует подчеркнуть, что данная методика неинвазивна, безболезненна и проста в проведении [67, 121].

Ректальные инфузии озono-кислородной смеси проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Техника озонотерапии» (1996), утвержденными Минздравом РФ, «Руководством по озонотерапии» (2008) Ассоциации российских озонотерапевтов, протоколом Madrid Declaration on ozone therapy (2010) Международной Ассоциации окислительной и озонотерапии (FIOOT) [18, 67, 68, 182]. Озono-кислородную смесь синтезировали на аппарате для газовой озонотерапии с деструктором озона АГОД «Квазар» (конструкторское бюро измерительных приборов «Квазар», г. Нижний Новгород; сертификат соответствия РОСС RU.АЯ74.В34055, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08320). Поток кислорода составлял 1 л/мин, концентрация озона на выходе из озонатора 15 мг/л – в первую неделю лечения, 20 мг/л – в последующие дни, доза озона на инфузию – 75 мкг/кг веса пациента. Объем озono-кислородной смеси для ректальной инфузии рассчитывали по формуле

$$V = \frac{\text{масса тела (кг)} \cdot 75}{15 (20)},$$

где 75 – доза озона, мкг;

15 (20) – концентрация озона на выходе из озонатора, мг/л;

Рассчитанный объем озono-кислородной смеси (мл) набирался в шприц Жане и вводился пациенту, лежащему на левом боку с согнутыми в коленях ногами, посредством одноразового стерильного ректального катетера (Ареxmed, размер СН 10, сертификат соответствия РОСС NL.ИМ15.В01583, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/02867). Системная озонотерапия проводилась через день в количестве восьми процедур.

Для местной озонотерапии озонировалось фармакопейное (высокоочищенное, рафинированное) касторовое масло на аппарате для газовой озонотерапии с деструктором озона АГОД «Квазар» (конструкторское бюро измерительных приборов «Квазар», г. Нижний Новгород; сертификат соответствия РОСС RU.АЯ74.В34055, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08320). Для получения озонированного масла с пероксидным числом от 2,5 до 3,5% в процентах на выделившийся йод или 1600–2200 мгО<sub>2</sub>/кг, кислотным

числом 8–18 мг КОН/г перфузия озono-кислородной смеси через столб масла проводилась при потоке кислорода 1 л/мин, концентрации озона на выходе из озонатора 20 мг/л, времени барботирования 100 мл масла 20 минут [16, 68, 118, 124, 188]. Озонированное касторовое масло хранилось в темной стеклянной посуде в холодильнике при температуре 4–6°C, так как, по данным Т. Miura et al. (2003), оно сохраняет свою активность при комнатной температуре 3 месяца, при нахождении в холодильнике – в течение 2х лет [209]. Аппликации озонированного касторового масла на очаги поражения проводились ежедневно 2 раза в день тонким слоем с экспозицией 15–20 минут в течение месяца.

Назначение озонотерапии осуществлялось независимо от патогенетического варианта аллергического дерматита (атопический дерматит или неатопический). Дизайн исследования представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Дизайн исследования

Визит	Показатель
Визит 1 (рандомизация)	Оценка соответствия критериям включения в исследование и критериям исключения Заполнение анкет Регистрация исходных клинических параметров
Визит 2 (15-й день)	Контроль комплаентности к лечению Оценка интенсивности зуда по ВАШ Оценка дополнительной потребности в ТКС
Визит 3 (30-й день)	Оценка клинической эффективности терапии по индексу SCORAD Оценка клинической эффективности терапии по трем информационным блокам (А, В, С), составляющим индекс SCORAD Оценка интенсивности зуда по ВАШ Оценка дополнительной потребности в ТКС Глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ) Оценка безопасности терапии
Визит 4 (проспективное исследование 6 месяцев)	Оценка клинической эффективности терапии по индексу SCORAD с определением регресса индекса (R SCORAD) Количественная оценка рецидивов

Схема исследования пациентов с аллергическим дерматитом представлена в приложении Б.

Контроль эффективности лечения:

- динамика индекса SCORAD;
- динамика информационных блоков, составляющих индекс SCORAD:
  - блок А (распространенность кожных поражений);
  - блок В (интенсивность кожных поражений);
  - блок С (субъективные симптомы – зуд и нарушение сна);
- динамика кожного зуда по визуально-аналоговой шкале;
- динамика дополнительной потребности в ТКС;
- глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ);
- содержание в крови цитокинов IL-4 и TNF- $\alpha$ ;
- влияние на липопероксидационный статус: прооксидантную систему (ГПЛ, МДА, ООА пл), антиоксидантную систему (ОАА эр).

Критерии оценки эффективности лечения:

- статистически значимая динамика индекса SCORAD;
- достоверная динамика информационных блоков, составляющих индекс SCORAD (блоки А, В, С);
  - статистически значимая динамика кожного зуда по ВАШ;
  - достоверное снижение дополнительной потребности в ТКС;
  - глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ) [49]:
    - отличный результат (3 балла) – уменьшение выраженности клинических признаков на 75% и более от исходного уровня;
    - хороший результат (2 балла) – от 50 до 75% от исходного уровня;
    - удовлетворительный результат (1 балл) – от 25 до 50% от исходного уровня;
    - неудовлетворительный результат (0 баллов) – менее 25% от исходного уровня.

Оценка безопасности и переносимости системной озонотерапии:



– удовлетворительное самочувствие (согласно индивидуальному анкетированию);

– уровень ОАА эр;

– уровень ООА пл.

Первая группа составила 79 детей на базисной стандартной терапии, средний возраст  $6,1 \pm 3,9$  года, из них 41 мальчик (51,9%), средний возраст  $6,8 \pm 3,4$  года и 38 девочек (48,1%), средний возраст  $5,4 \pm 3,9$  года ( $p > 0,05$ ).

Вторая группа детей в количестве 38 человек (25,2%), средний возраст  $7,1 \pm 5,0$  года, как уже указывалось, находилась на комбинированном лечении. Помимо базисной терапии (препараты которой могли разово использоваться, что фиксировалось в соответствующем разделе дневника пациента), детям этой группы проводились ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси. Системная озонотерапия проводилась через день в количестве восьми процедур, доза озона на одно введение составляла 75 мкг/кг. *Выбор методики системной озонотерапии (ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси), дозы озона на одно введение (75 мкг/кг), концентрации озона на выходе из медицинского озонатора (15 мг/л – в первую неделю лечения, 20 мг/л – в последующие дни), количество процедур (8) и частота их проведения (через день) были регламентированы методическими рекомендациями «Техника озонотерапии» (1996), утвержденными Минздравом РФ, пособие для врачей Министерства здравоохранения РФ и Российского научного центра восстановительной медицины и курортологии «Основные принципы и тактика озонотерапии» (2001), «Руководством по озонотерапии» (2008) Ассоциации российских озонотерапевтов, протоколом Madrid Declaration on ozone therapy (2010) Международной Ассоциации окислительной и озоновой терапии (FIOOT) для применения в педиатрии, в том числе при аллергодерматозах [18, 67, 68, 182].* В состав группы вошли 16 мальчиков (42,1%), средний возраст  $6,7 \pm 4,2$  года и 22 девочки (57,9%), средний возраст  $7,2 \pm 4,1$  года без статистически значимых различий в возрастном и гендерном аспектах ( $p > 0,05$ ).

Третья группа детей – 34 человека (22,5%), из них 16 мальчиков (47,1%) и 18 девочек (52,9%), средний возраст  $6,3 \pm 5,4$  года, в качестве дополнительной терапии получала аппликации озонированного касторового масла на очаги поражения ежедневно дважды в день тонким слоем на 15–20 минут в течение месяца. Данная методика использована в соответствии с методическими рекомендациями «Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии» (№ 2003/84; регистрационное удостоверение ФС-2005/058, 04.10.2005–04.10.2015), регистрационным удостоверением «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии, неонатологии» (№ ФС-2007/014-у от 15.02.2007 г.), «Руководством по озонотерапии» (2008) Ассоциации российских озонотерапевтов, пособием для врачей «Метод лечения хронических дерматозов озонированными оливковыми маслами «Отри-озонид» и «Отри-суперозонид» (2008) [16, 67, 95, 96]. Средний возраст девочек группы был  $6,9 \pm 5,6$  года, мальчиков –  $5,7 \pm 5,0$  года ( $p > 0,05$ ).

Контрольную группу составили 52 ребенка и подростка I и II группы здоровья из популяции, средний возраст  $7,1 \pm 3,8$  года: 46,2% (24/52) мальчиков, средний возраст  $6,4 \pm 3,6$  года, 53,8% (28/52) девочек, средний возраст  $7,3 \pm 4,4$  года. Критерии включения: неотягощенный персональный и/или семейный анамнез по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит); отсутствие жалоб на момент обследования; нормальное физическое развитие в соответствии с центильным методом; отсутствие локальных очагов инфекции и хронических заболеваний; отсутствие в предшествующий месяц острых респираторных заболеваний.

При оценке показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности в качестве контрольной группы использовались результаты 46 детей и подростков в возрасте от 1 года до 16 лет. Из них 41,3% (19/46) детей были в возрасте от 1 года до 6 лет (средний возраст  $4,4 \pm 0,2$  года), 58,7% (27/46) – от 7 до 16 лет (средний возраст  $10,1 \pm 0,5$  года). Оценку уровня цитокинов и липопероксидационного статуса у больных аллергическим дерматитом сравнивали с данными, полученными у 18 и 40 детей и подростков

контрольной группы соответственно, в возрасте 2 месяцев – 16 лет (средний возраст составил  $6,3 \pm 4,9$  года).

Дополнительным этапом данного исследования являлась оценка эффективности терапевтического воздействия озонированного растительного (касторового) масла. С этой целью проводился сравнительный анализ динамики типичных клинических проявлений атопического дерматита у детей и подростков на фоне применения озонированного масла и Дардия Липо Крема («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия) – современного лечебного космецевтика на основе «вода в масле». Поскольку, согласно исследованиям ряда авторов, генетически запрограммированный дефект барьерной функции эпидермиса (дефицит керамидов,  $\gamma$ -линоленовой кислоты, нарушение обмена холестерина, дисфункция  $\Delta$ -6-десатуразы, дефект белка филаггрина), приводящий к большой трансэпидермальной потере воды, требует обязательного грамотного ухода за кожей больных с АД в любом периоде заболевания, в том числе и в ремиссию, сочетающий гидратацию с применением смягчающих (липидовосстанавливающих) средств [30, 91, 125, 131, 133, 149, 155, 162, 185].

На данном этапе группа Дардия Липо Крем составила 40 пациентов в возрасте 2 месяца – 16,5 года (средний возраст  $5,9 \pm 4,8$  года) с документированным атопическим дерматитом (степень тяжести по шкале SCORAD 0–30 баллов), из них 18 мальчиков (45%) и 22 девочки (55%). Средний возраст девочек группы был  $6,4 \pm 5,4$  года, мальчиков –  $5,0 \pm 4,4$  года. Статистически значимых различий среднего возраста между девочками и мальчиками внутри группы не было ( $p > 0,05$ ). Пациенты данной группы в качестве дополнительной терапии получали аппликации Дардия Липо Крем на очаги поражения ежедневно 2 раза в день тонким слоем с экспозицией 15–20 минут в течение месяца. Разработанный дизайн исследования и характеристика отбора в исследуемые группы данного этапа будут представлены ниже (параграф).

Характеристика трех исследуемых групп по структуре патогенетического варианта аллергического дерматита и его степени тяжести представлена в таблицах 8 и 9.

Согласно ранговому анализу вариаций по Краскелу – Уоллису, средние значения индекса SCORAD (таблица 8) у детей трех исследуемых групп статистически значимых различий не имели как при атопическом дерматите ( $p_{1-2}=0,15$ ;  $p_{1-3}=0,60$ ;  $p_{2-3}=0,08$ ), так и при неатопическом ( $p_{1-2}=0,16$ ;  $p_{1-3}=0,25$ ;  $p_{2-3}=0,92$ ).

Таблица 8 – Средние значения индекса SCORAD у детей исследуемых групп в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита ( $M \pm \text{std}$ ) (баллы)

Патогенетический вариант аллергического дерматита	1-я группа (n=79)			2-я группа (n=38)			3-я группа (n=34)		
	n	%	индекс SCORAD (баллы)	n	%	индекс SCORAD (баллы)	n	%	индекс SCORAD (баллы)
Атопический	61	77,2	35,8±16,1	29	76,3	41,1±16,3	26	76,5	33,9±13,7
Неатопический	18	22,8	27,3±8,2	9	23,7	22,7±6,5	8	23,5	23,1±8,7
Итого	79	52,3	33,9±15,1	38	25,2	36,8±16,5	34	22,5	31,4±13,4

Примечание. Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса;  $p > 0,05$ .

Согласно данным таблицы 9, структура степени тяжести аллергического дерматита в исследуемых группах была представлена равномерно (метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера).

Таблица 9 – Распределение детей в исследуемых группах в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести аллергического дерматита (индекс SCORAD, баллы)	1-я группа (n=79)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=34)	
	n	%	n	%	n	%
Легкая (0–20)	15	19,0	8	21,1	8	23,5
Среднетяжелая (20–40)	36	45,6	14	36,8	15	44,1
Тяжелая (более 40)	28	35,4	16	42,1	11	32,4
Итого	79	52,3	38	25,2	34	22,5

Примечание. Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Аллергологическое обследование включало в себя сбор данных аллергологического анамнеза с учетом особенностей течения беременности, родов, наличия в анамнезе матери хронических заболеваний, генеалогических сведений в двух поколениях.

По данным Н. И. Ильиной (2004), Н. В. Кунгурова и соавт. (2012), В. А. Ревякиной (2011), J. L. Peters et al. (2012), при неблагоприятном течении беременности нарушаются иммунологические взаимоотношения в системе «мать – плацента – плод». В результате внутриутробного воздействия инфекционных и других токсических факторов на незрелую иммунную систему плода возникает дисбаланс Т-хелперов, с относительным преобладанием Th-2, которые вызывают повышенный синтез IgE [1, 35, 94, 198]. Учитывая вышесказанное, с целью оценки равнозначности условий проводимого исследования был проведен анализ течения антенатального периода и родов у детей трех исследуемых групп. Совокупные данные о патологическом течении анте- и интранатального периодов у детей трех групп представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Сравнительные данные о течении антенатального периода у детей изучаемых групп

Показатель	1-я группа (n=79)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=34)	
	n	%	n	%	n	%
Патологическое течение беременности	68	86,1	31	81,6	28	82,4
Гестоз I и/или II половины беременности	42	53,2	21	55,3	18	52,9
Угроза прерывания беременности	34	43,0	16	42,1	14	41,2
Экстрагенитальная патология**	23	29,1	12	31,6	11	32,4
Урогенитальная патология***	41	51,9	20	52,6	17	50,0
Анемия беременных	38	48,1	19	50,0	16	47,1

Примечания. \* Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

\*\* Экстрагенитальная патология – хронический гастродуоденит, бронхит, тонзиллит, колит.

\*\*\* Урогенитальная патология – пиелонефрит, цистит, дрожжевой кольпит, хламидийный уретрит.

Таблица 11 – Сравнительные данные о течении интранатального периода у детей изучаемых групп

Показатель	1-я группа (n=79)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=34)	
	n	%	n	%	n	%
Патологическое течение родов	33	41,8	15	39,5	13	38,2
Преждевременные роды	4	5,1	2	5,3	2	5,9
Кесарево сечение	8	10,1	5	13,2	4	11,8
Дискоординация родовой деятельности	11	13,9	5	13,2	5	14,7
Длительный безводный период	5	6,3	3	7,9	2	5,9
Асфиксия новорожденного	10	12,7	4	10,5	4	11,8

Примечание. Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Установлено патологическое течение беременности у 86,1% матерей пациентов первой группы, у 81,6% – во второй и у 82,4% – в третьей группе.

Таким образом, течение беременности и родов у матерей детей в трех изучаемых группах не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что за последние два десятилетия отмечается рост патологического течения беременности. Так, по данным Ю. И. Ровда (1988), среди популяции детей города Кемерово и Кемеровской области, патологическое течение беременности имели 46% их матерей, что почти в 2 раза ниже полученных нами данных – 86,1% (95% ДИ – [76,1; 96,1]), при этом частота токсикозов беременности у матерей современных детей также увеличилась почти в 1,5 раза (39,6 против 53,2% (95% ДИ – [41,0; 65,4])), что статистически значимо (с уровнем значимости 0,05). Возможно, такая нарастающая тенденция связана с социально-экономической перестройкой в стране и ее ближайшими последствиями. Тем не менее, при оценке интранатальной патологии статистически значимых различий не получено (недоношенность – 5,1% (95% ДИ – [1,0; 11,2]) против 9,5%; асфиксия 12,7 % (95% ДИ – [4,2; 21,2]) против 19% соответственно [103]).

С целью оценки равнозначности условий проводимого исследования между группами дополнительно были проанализированы следующие показатели: наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, возраст, в котором дебютировал АлД, структура наиболее значимых экзогенных факторов, спровоцировавших первые проявления АлД, продолжительность грудного вскармливания и зависимость тяжести АлД от него, наличие и структура сопутствующих заболеваний.

Сравнительные данные аллергологического анамнеза представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительные данные аллергологического анамнеза детей первой, второй и третьей групп

Показатель	1-я группа (n=79)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=34)	
	n	%	n	%	n	%
Отягощенная наследственность по атопии, из них:	57	72,2	30	78,9	25	73,5
– по линии матери	31	54,4	6	53,3	14	56,0
– по линии отца	17	29,8	9	30,0	8	32,0
– по обеим линиям родства	9	15,8	5	16,6	3	12,0
Время дебюта аллергического дерматита						
– до года	64	81,0*	29	76,3*	27	79,4*
– в первые 6 месяцев	47	73,4	23	79,3	21	77,8
– после года	15	19,0	9	23,7	7	20,6
Структура провоцирующих факторов на первом году жизни:						
– введение прикорма	27	42,2	12	41,4	11	40,7
– перевод на искусственное вскармливание	21	32,8	10	34,5	9	33,3
– лечение антибиотиками	11	17,2	4	13,8	4	14,8
– нарушения в диете матери	5	7,8	3	10,3	2	7,4

Примечание. \* Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям встречалась с одинаковой частотой во всех трех исследуемых группах пациентов ( $p>0,05$ ).

У большинства детей – у 81,0, 76,3 и 79,4 в первой, второй и третьей группах соответственно дебют АлД отмечался в возрасте до 1 года, тогда как в возрасте старше года лишь у 19,0, 23,7 и у 20,6% пациентов в первой ( $p=0,000$ ), второй ( $p=0,000$ ) и третьей группах соответственно ( $p=0,000$ ). Хочется отметить, что симптомы атопического дерматита, приобретающего со временем тяжелое течение, формируются преимущественно на первом году жизни. Так, у 85,7% обследованных больных с тяжелым АлД (ИС  $>40$  баллов) первой группы, 87,5% – второй группы, 81,8% пациентов из третьей группы отмечалось раннее начало болезни, т.е. до года.

В структуре факторов, спровоцировавших первые симптомы АлД на первом году жизни, наибольший удельный вес имели продукты прикорма. Наиболее значимыми из них являлись белки коровьего молока и куриного яйца, злаковые (пшеница). Около трети матерей детей всех трех групп связали дебют АлД с переводом ребенка на искусственное вскармливание, а менее пятой части матерей – с проводимой их детям антибактериальной терапией (таблица 10). Почти у половины детей (45,6% – в первой, 47,4% – во второй и 41,2% – в третьей) морфологические элементы АлД на коже появились во время грудного вскармливания. Определенный вклад в структуру провоцирующих факторов дебюта АлД, согласно анамнестическим данным, внесли нарушения в диете матери.

В целом частота регистрации отягощенной наследственности по различным аллергическим заболеваниям, время дебюта АлД, структура факторов, спровоцировавших первые симптомы АлД, на первом году жизни в трех группах не имела статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) (таблица 12).

Статистически значимой зависимости между продолжительностью грудного вскармливания и тяжестью АлД у детей всех трех исследуемых групп не зарегистрировано. Так, у детей первой группы продолжительность грудного вскармливания составила  $5,8\pm 9,4$ ,  $7,7\pm 6,9$  и  $7,6\pm 7,5$  месяца при легком,



среднетяжелом и тяжелом АлД соответственно ( $p>0,05$ ). Аналогичные данные получены и у детей, которые в дальнейшем получали в качестве лечения озонотерапию (вторая и третья группы): продолжительность грудного вскармливания у них составила  $7,4\pm 6,5$  и  $8,9\pm 7,8$  месяца – при легком,  $5,9\pm 8,5$  и  $7,5\pm 7,2$  месяца – при среднетяжелом,  $7,9\pm 6,2$  и  $7,3\pm 7,2$  месяца – при тяжелом АлД соответственно ( $p>0,05$ ).

Сопутствующие заболевания документированы в целом у 85,6% детей первой, 84,2% детей второй и 85,3% детей третьей группы ( $p>0,05$ ), среди которых чаще регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта (оценивалось наличие кишечной, гастральной диспепсии и рецидивирующего болевого абдоминального синдрома) – 68,8% в первой группе, 71,3% – во второй, 69,0% – в третьей; эндокринопатии (тиреопатология, избыток массы тела  $>85$  перцентиля) соответственно по группам 10,7; 9,4; 10,3%. Сезонные проявления аллергии (ринит, конъюнктивит) сопутствовали течению АлД у 9,8, 11,5 и 10,3% у пациентов первой, второй и третьей групп. Бронхиальная астма была документирована соответственно у 29,8% детей первой, 32,4% – второй и 31,0% детей и подростков третьей группы. Аллергический ринит и бронхиальная астма во всех случаях были документированы у детей старше 3 лет. Следует отметить высокий процент наличия в анамнезе глистно-паразитарной инвазии, составляющий 54,2% у детей первой группы, 58,1% – у пациентов второй группы, 55,2% – в третьей, при этом в более чем в половине случаев регистрировалась лямблиозная инвазия – соответственно по группам 58,4; 57,1; 56,3% ( $p>0,05$ ). Остальные 41,6% пациентов первой группы, 42,9% детей из второй и 43,7% из третьей группы с документированной инвазией имели энтеробиоз (24,5; 22,8; 24,4%), аскаридоз (12,6; 13,9; 13,2%), сочетанную глистно-паразитарную инвазию (4,5; 6,2; 6,1%).

В целом продолжительность грудного вскармливания и структура сопутствующих заболеваний в трех группах не имели между собой достоверных различий ( $p>0,05$ ).

Следовательно, по ведущим показателям (гендерные, возраст, социальный статус, степень тяжести клинических симптомов, патогенетические

варианты, возрастные периоды аллергического дерматита), влияющим на анализируемые клинико-метаболические и иммунологические параметры, представленные группы были однородны и сопоставимы, что в рамках методов доказательной медицины отражает корректность проводимого исследования.

Подводя итог данному разделу исследования, можно сделать вывод, что дети исследуемых групп, согласно анамнестическим данным, характеризовались отягощенной наследственностью по атопии (74,9%), патологическим течением антенатального периода (более чем у 80%), отягощенным интранатальным периодом (более чем у трети исследуемых пациентов). В структуре патогенетического варианта преобладал атопический дерматит над неатопическим (76,8 против 23,2%), а в зависимости от возрастной эволюции симптомов – детский период заболевания (44,4%) против подростково-взрослого (20,5%) и младенческого (35,1%). У большинства (78,9%) дебют АД отмечался в возрасте до года. По степени тяжести клинических проявлений явно доминировало среднетяжелое течение (ИС 20–40 баллов) – 43,0%, а наименьший удельный вес имело легкое течение (20,6%). Большинство пациентов (85%) имели сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладала функциональная патология желудочно-кишечного тракта.

### **2.3 Характеристика параклинических исследований**

В комплексе обследования детей и подростков с аллергическим дерматитом использовались лабораторные методы исследования, выполненные на базах:

- ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», отделение функциональной диагностики;
- клинической, биохимической, радиоизотопной, медико-генетической лабораториях ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»;

- клинической и биохимической лабораториях муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2», г. Кемерово;
- Специализированной городской лаборатории (лицензия ЛО-42-01-001524), г. Кемерово;
- Лаборатории иммуногистохимии и канцерогенеза Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово;
- Лаборатории современных медицинских технологий Северо-Западного Консорциума (лицензия ЛО-42-01-000721), г. Кемерово.

Основные методы исследования включали: оценку количества эозинофилов в лейкоцитарной формуле Шиллинга, комплексное иммунологическое обследование, изучение состояния липопероксидационного статуса, цитокинового профиля.

### **2.3.1 Комплексное иммунологическое обследование**

Для выявления изменений и оценки показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности у детей с аллергическим дерматитом исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов, CD4- и CD8-лимфоцитов в крови, вычисляли индексы Т-лимфоциты/В-лимфоциты и CD4/CD8, определяли концентрацию иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, проводили оценку общей активности системы комплемента по 50%-ному гемолизу, фагоцитарной активности нейтрофилов (процент фагоцитоза), определяли фагоцитарное число (ФЧ) [108, 129]. Результаты исследования показателей иммунитета у больных аллергическим дерматитом сравнивали с данными, полученными у детей контрольной группы. Контрольная группа представляла собой 46 практически здоровых детей из популяции в возрасте от 1 года до 16 лет. Из них 41,3% (19/46) детей были в возрасте от 1 года до 6 лет (средний возраст  $4,4 \pm 0,2$  года), 58,7% (27/46) – от 7 до

16 лет (средний возраст  $10,1 \pm 0,5$  года) с неотягощенным персональным и/или семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит), без хронических и острых инфекционных заболеваний.

Тестами I–II уровней [согласно Меморандуму ВОЗ по использованию иммунологических тестов (1982) и методических рекомендаций Минздрава СССР «Оценка иммунного статуса человека» (1984)] производили подсчет относительного и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови с помощью реакций спонтанного и комплементарного розеткообразования (С. Bianco et al., (1970), M. Jondal et al., (1972)); результаты выражали в процентах и абсолютных числах. Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8), а также В-лимфоцитов (CD20) в крови исследовали методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител по методу М. Я. Ярцева и соавт. (1989); результаты выражали в процентах и абсолютных числах. В последующем вычисляли индексы Т-лимфоциты/В-лимфоциты и CD4/CD8. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) G, A, M определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al. (1965) с использованием моноспецифических антисывороток, выпускаемых нижегородским предприятием по производству бактериальных препаратов, по прилагаемым инструкциям; результаты выражали г/л [36, 88, 129].

Уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови у больных аллергическим дерматитом определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «IgE-ИФА-БЕСТ-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) по прилагаемым инструкциям; результаты выражали в МЕ/мл. С учетом рекомендаций ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск) и лаборатории, выполняющей исследование, за диапазон нормативных показателей уровня общего IgE у детей были приняты следующие: 3 месяца 0,39–1,76 МЕ/мл; 6 месяцев 1,09–6,60 МЕ/мл; 1 год 1,67–7,29 МЕ/мл; 2 года 3,03–9,46 МЕ/мл; 4 года 2,4–34,8 МЕ/мл; 7 лет 3,64–45,6 МЕ/мл; 10 лет 4,82–50 МЕ/мл; 10–15 лет до 116,2 МЕ/мл; взрослые 14,0–122,0 МЕ/мл.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли унифицированным методом преципитации с 3,5%-ным раствором полиэтиленгликоля с последующей колориметрией на спектрофотометре по методике V. Naskova et al., в модификации Ю. А. Гриневич и А. Н. Алферова; результаты выражали в ед. опт. пл. [36, 88].

Оценка общей активности системы комплемента проводилась по 50%-ному гемолизу. Активность комплемента выражается в 50%-ных гемолитических единицах – СН50. За одну гемолитическую единицу комплемента принимают такое его количество, которое вызывает гемолиз половины (50%) эритроцитов, содержащихся в 1 мл гемолитической системы при 37°C за 1 час. У здоровых людей титр комплемента (СН 50 на мл) составляет 40–60 СН 50.

Фагоцитарную активность нейтрофилов у больных аллергическим дерматитом оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 0,8 мк по методу С. Г. Потаповой с соавт. (1977); результаты выражали в процентах (процент фагоцитоза). Фагоцитарное число рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом [88, 93, 108].

### **2.3.2 Исследование цитокинового профиля**

Цитокиновый статус определяли у детей с аллергическим дерматитом первой и второй групп методом случайной выборки согласно этическим требованиям российского законодательства. Цитокиновый профиль оценивали по уровням интерлейкина-4 (IL-4) и фактору некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови [37, 45, 46, 93, 175]. Определение содержания указанных цитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов альфа-ФНО-ИФА-Бест и ИЛ-4-ИФА-Бест для количественного определения в биологических жидкостях человека и культуральных средах,

выпускаемых ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск) по прилагаемым инструкциям. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами наборов являются моноклональные антитела к TNF- $\alpha$  и IL-4, сорбированные на поверхности лунок разборного полистерольного планшета. Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Для каждой партии сывороток ставилось шесть калибровочных образцов: для TNF- $\alpha$ : 0, 5, 15, 40, 100, 250 пг/мл; IL-4: 0, 10, 40, 100, 200, 400 пг/мл. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Униплан» (Россия). Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Результаты исследования уровня цитокинов у больных аллергическим дерматитом сравнивали с данными, полученными у 18 детей и подростков из популяции (средний возраст составил  $6,3 \pm 4,9$  года) с неотягощенным персональным и/или семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит), без хронических и острых инфекционных заболеваний.

### **2.3.3 Исследование липопероксидационного статуса**

Кислородзависимые процессы составляют основу жизнедеятельности всех клеток, определяя интенсивность реакций аккумуляции и трансформации энергии, перекисного окисления липидов (ПОЛ). Согласно исследованиям К. Н. Конторщиковой (2000, 2007), О. В. Масленникова (2012), ПОЛ является универсальным патогенетическим признаком практически всех патологических процессов [14, 50, 67] и участвует в реорганизации структуры и функции клеточных мембран, что чрезвычайно важно для понимания патогенеза различных заболеваний, в том числе и атопического дерматита [20, 24, 90, 105, 126, 131].

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ определяли общую оксидантную активность плазмы (ООА пл), уровни молекулярных продуктов липопероксидации: первичных – гидроперекисей липидов (ГПЛ), вторичных – малонового диальдегида (МДА) [73, 130]. Активность антиоксидантной системы, контролирующей физиологический уровень продуктов ПОЛ и компенсаторно повышающейся на введение медицинского озона, нормализуя процессы липопероксидации, оценивали по общей антиоксидантной активности эритроцитов (ОАА эр) [14, 26, 81].

Количество ГПЛ определяли модифицированным методом (В. Б. Гаврилов, М. И. Мешкорудная, 1983), основанном на интенсивном поглощении конъюгированных структур ГПЛ в области 232–234 нм с предварительной экстракцией непредельных жирных кислот смесью гептан-изопропанол (С. Чевари и соавт., 1991); результат выражали в условных единицах поглощения (у.е.) [22, 128].

Определение концентрации МДА проводили по методу Л. И. Андреевой, Л. А. Кожемякину с соавт. (1988), в котором МДА образует с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, интенсивность которого пропорциональна концентрации МДА; результат выражается в нмоль/мл [6].

ООА плазмы определяли по степени накопления в модельной системе конечного продукта ПОЛ с использованием субстрата твин-80; результат выражали в процентах (%) [128].

ОАА эритроцитов определяли по степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА; результат выражали в процентах (%) [6, 128].

Результаты исследования липопероксидационного статуса у больных аллергическим дерматитом сравнивали с данными, полученными у 40 детей и подростков (средний возраст  $7,4 \pm 4,2$  года) с неотягощенным персональным и/или семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит), без хронических и острых инфекционных заболеваний.

## **2.4 Оценка безопасности местной и системной озонотерапии в лечении аллергического дерматита у детей и подростков**

Согласно данным мировой статистики, представленным в Madrid Declaration on ozone therapy (2010) Международной Ассоциации окислительной и озонотерапии (FIOOT) (данные 26 национальных ассоциаций по озонотерапии в Европе, Америке, Азии и Африке), в том числе общества озонотерапевтов Германии (инициативные исследования 1986, 1999, 2009), регистрируемые осложнения от использования озона составили 0,7 случая на 100 тысяч процедур озонотерапии [67, 68, 183, 196, 217]. При этом было отражено, что данные осложнения связаны не с действием вещества, а с нарушением правил эксплуатации медицинской техники (кислородный концентратор, медицинский генератор озона) и технологии проведения процедур [182, 213].

В настоящем исследовании у детей и подростков с аллергическим дерматитом для оценки безопасности, переносимости и регистрации нежелательных побочных эффектов системной озонотерапии (ректальные инсуффляции озono-кислородной смеси), согласно рекомендациям Ассоциации российских озонотерапевтов (2008), Madrid Declaration on ozone therapy (2010) международной Ассоциации окислительной и озонотерапии (FIOOT), К. Н. Конторщиковой, О. В. Масленникова (2008, 2012) [67, 68], использовались следующие показатели: удовлетворительное самочувствие пациентов (согласно индивидуальному анкетированию), уровни общей оксидантной активности плазмы (ООА пл), общей антиоксидантной активности эритроцитов (ОАА эр). Оценка безопасности местной озонотерапии (аппликации озонированного растительного масла) проводилась в сравнительном аспекте с применением современного зарегистрированного лечебного космецевтика Дардия Липо Крема («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия) [согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов, Фармакологического



комитета Минздрава РФ (профессор А. А. Кубанова, 2010), представленных профессором С. В. Ключаревой, 2010)] на основании регистрации частоты развития нежелательных побочных эффектов, включающих боль и покалывание, эритему, кожные высыпания, аллергические реакции, индивидуальную непереносимость, атрофии [40, 48, 49].

## 2.5 Статистическая обработка данных

Материал исследования подвергнут статистической обработке с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11). Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения полученных данных [27]. Характер распределения переменных величин в совокупностях определялся с помощью критерия Шапиро – Уилка или построения гистограмм распределения признака. В ряде случаев использовали количественный метод оценки: если  $s < M/2$  – распределение считалось симметричным. Согласно данным методам, значительная часть количественных признаков имела распределение, отличное от нормального (неправильное, негауссово). Если распределение соответствовало нормальному (гауссово, симметричное), то использовались параметрические критерии оценки достоверности, в случаях ненормального распределения – непараметрические критерии. Для описания количественных данных при нормальном распределении использовали среднее значение, стандартную ошибку средней величины и стандартное отклонение ( $M$ ,  $m$ ,  $Std$ ). В случаях отклонения распределения от нормального признаки были представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $LQ$ ;  $UQ$ ) – 25–75-й процентиля и  $X \pm SE$ , где  $X$  – среднеарифметическое,  $SE$  – ошибка среднего.

Качественные бинарные признаки представлены в работе в виде относительной частоты (%) и ее 95% доверительного интервала (95% CI /95% ДИ). При оценке наличия взаимосвязи двух признаков, имеющих нормальное (гауссово) распределение, применяли методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента (t) для зависимых и независимых выборок. В случаях распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические аналоги t-критерия Стьюдента: для зависимых выборок – критерий Вилкоксона (T), критерий знаков и для независимых выборок – критерий Манна – Уитни (U), а также дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Связь между явлениями (порядковыми признаками) оценивалась при помощи расчета непараметрического коэффициента корреляции Спирмена с последующим определением его статистической значимости.

Сравнение групп по бинарному признаку или сравнение относительных частот внутри одной группы или двух независимых групп проводилось при помощи построения четырехпольных таблиц абсолютных частот, согласно проверке нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях с использованием двустороннего критерия значимости или точного двустороннего критерия Фишера. Если абсолютные частоты в четырехпольных таблицах сопряженности составляли менее 10, то использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность [99].

Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (p) статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Для сравнения групп по бинарному признаку (симптом, синдром, исход) проводился расчет отношения шансов (ОШ) – это отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе. ОШ вычислялся по четырехпольной таблице сопряженности для бинарных признаков по формуле  $ОШ=(A/B)/(C/D)$ . В случае исследования факторов риска или эффективности методов лечения вычислялся относительный риск (ОР) по формуле

$$OR = [A/(A+B)]/[C(C+D)],$$

где А – количество истинных отрицательных диагнозов;

В – количество ложноположительных диагнозов;

С – количество ложноотрицательных диагнозов;

Д – количество истинных положительных диагнозов.

Доверительный интервал (ДИ) для ОШ вычислялся по методу Woolf, для ОР – по методу Katz. В случае расположения ДИ правее (или  $>$ ) единицы, шанс или относительный риск изучаемого события (признака) был статистически значимо выше.

Для оценки вероятности отрицательного и положительного результатов исследования использовались методы чувствительности (Se) и специфичности (Sp), характеризующие качество диагностики с точки зрения врача. Они указывают, насколько в полном объеме он выявляет наличие болезни и насколько часто ставится диагноз в случае ее отсутствия. Se – доля больных, которым был поставлен диагноз (или сделано заключение) о наличие болезни, рассчитывалась по формуле  $D/(C+D)$ . Sp определялась как доля здоровых, у которых предполагалось отсутствие болезни, формула расчета  $A/(A+B)$  [25, 27, 99].

Разработанный дизайн исследования, включающий изучаемые клиничко-метаболические параметры, методы их исследования и критерии диагностики, представлен в приложении А.

## **ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И НЕАТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

### **3.1 Клиническая оценка эффективности влияния системной озонотерапии в лечении различных нозологических форм аллергического дерматита у детей**

С целью оценки эффективности системной озонотерапии в виде ректальных инсуффляций озono-кислородной смеси в лечении аллергического дерматита у детей в представленном исследовании сравнивались клинические показатели воспалительных изменений на коже согласно индексу SCORAD и по составляющим его трем информационным блокам [А – распространенность кожных поражений, В – интенсивность, С – субъективные симптомы (зуд и нарушение сна) по ВАШ], а также параклинические показатели (количество эозинофилов крови, тесты иммунологической реактивности I–II уровней, цитокиновый профиль, липопероксидационный статус) детей с различными патогенетическими вариантами аллергического дерматита.

Первая группа больных находилась на базисной терапии (в соответствии с приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 746 от 11.12.2007 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с атопическим дерматитом» (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи), № 854 от 16.12.2006 «Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным атопическим дерматитом» (при оказании стационарной помощи), рекомендациями научно-практической программы Союза педиатров России «Атопический дерматит: диагностика, лечение, профилактика» (2000), согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и

иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» (2006), клиническими рекомендациями по ведению больных атопическим дерматитом Российского общества дерматовенерологов (2010), Международного согласительного документа ЕААСI/ААААI/PRACTALL (2006)) [8, 48, 76, 77, 117, 157], включающей сочетание элиминационных мероприятий и применения медикаментозных лекарственных средств как системного (десенсибилизирующие, антигистаминные, улучшающие толерантность желудочно-кишечного тракта), так и местного воздействия (противовоспалительные стероидные и нестероидные, смягчающие средства) [11, 13, 52, 61, 63, 72]. Второй группы детей дополнительно применялся системный метод озонотерапии – ректальные инфузии озон-кислородной смеси [67, 86, 93–96, 182].

Индекс SCORAD (ИС) является информативным, объективным и доступным в применении врачами любой специализации критерием оценки проявлений и тяжести дерматита. С целью изучения влияния различных методов лечения на динамику патологического процесса оценивались средние значения ИС. Исходные средние значения ИС у детей обеих групп (таблица 13) во все возрастные периоды АлД не имели статистически достоверной разницы (метод сравнения – непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок,  $p > 0,05$ ).

Таблица 13 – Сравнительный анализ значений индекса SCORAD (баллы) у детей первой и второй групп с аллергическим дерматитом до лечения ( $M \pm \text{std}$ )

Период заболевания	1-я группа (n=79)	2-я группа (n=38)	p
Младенческий	36,7±16,1	35,3±14,0	0,92
Детский	32,1±13,3	36,6±15,8	0,33
Подростково-взрослый	31,3±16,2	37,8±20,0	0,45
Всего	33,9±15,1	36,8±16,5	0,45

Примечание. Метод сравнения: непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

На данном этапе исследования проводилась сравнительная оценка динамики клинических критериев (проявлений) АлД у детей на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) вне зависимости от патогенетического варианта.

Динамика средних значений индекса SCORAD у детей с АлД на фоне базисного лечения через 30 дней представлена в таблице 14.

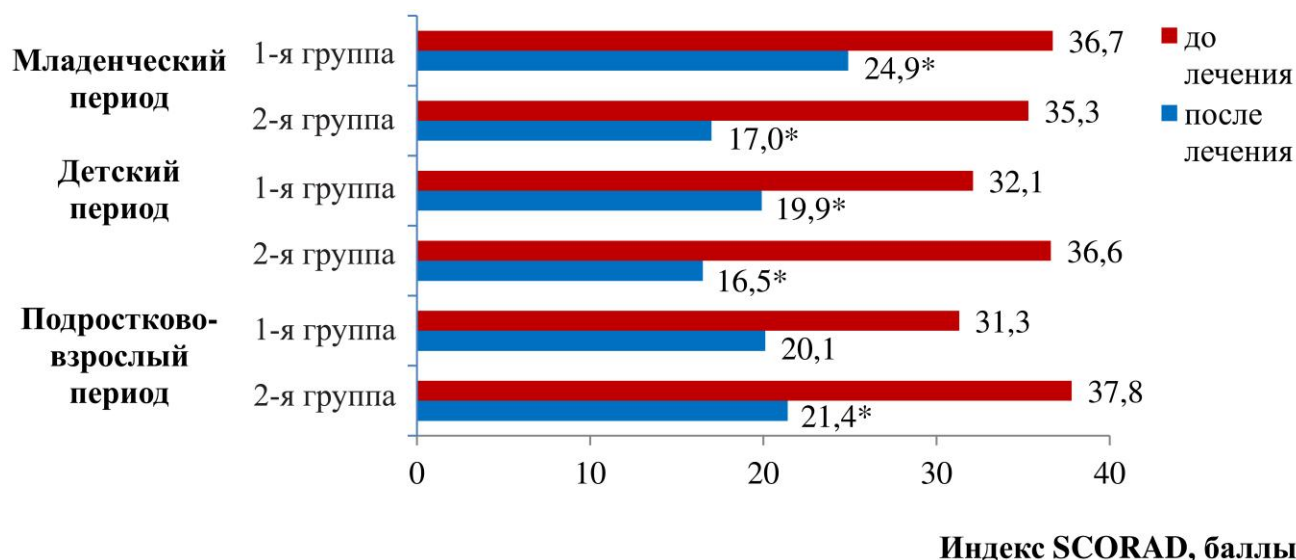
Таблица 14 – Динамика значений индекса SCORAD у детей с аллергическим дерматитом через 30 дней базисного лечения (баллы)

Период заболевания	1-я группа (n=79)				p
	до лечения		после лечения		
	M±STD	Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	M±STD	Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	
Младенческий	36,7±16,1	36[23–50]	24,9±14,6*	19[13–31]	0,001
Детский	32,1±13,3	28[24–42]	19,9±10,2*	17[12–25]	0,000
Подростково-взрослый	31,3±16,2	30[20–37]	20,1±12,1	17[12–25]	0,09
Всего	33,9±15,1	28[22–45]	22,3±12,7*	18[12–29]	0,000

Примечание. \*Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический T-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

Согласно полученным данным (таблица 14), у детей первой группы (n=79) при всех периодах заболевания относительно исходных параметров наблюдалось снижение средних значений ИС. Но статистически значимое его снижение отмечалось только у детей в младенческом периоде на 32,2% (11,8±8,5 балла;  $p=0,001$ ) и в детском – на 38% (12,2±7,1 балла;  $p=0,00004$ ).

Динамика средних значений ИС у детей, получающих базисное лечение (1-я группа) и системную озонотерапию (2-я группа) в зависимости от возрастного периода АлД представлена на рисунке 2.



\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

Рисунок 2 – Динамика средних значений индекса SCORAD (баллы) через 30 дней на фоне базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) детей с аллергическим дерматитом в зависимости от возрастного периода

В группе детей, находившихся на системной озонотерапии (2-я группа,  $n=38$ ) в течение 30 дней, зарегистрировано статистически значимое снижение показателя ИС во всех возрастных периодах АлД, но наиболее значимое – у детей в детском периоде, которое составило 54,9% (с  $36,6 \pm 15,8$  балла до  $16,5 \pm 9,1$ ;  $p=0,0001$ ) (рисунок 2). У детей этой же группы в младенческом периоде среднее значение ИС снизилось на 51,9% ( $18,3 \pm 9,1$  балла;  $p=0,02$ ), в подростково-взрослом – на 43,4% ( $16,4 \pm 5,7$  балла;  $p=0,032$ ).

Динамика средних значений ИС детей первой и второй групп в зависимости от патогенетического варианта АлД представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Динамика средних значений индекса SCORAD на фоне базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) в зависимости от патогенетического варианта ( $M \pm \text{std}$ ) (баллы)

Патогенетический вариант	1-я группа (n=79)			2-я группа (n=38)		
	n	до лечения	после лечения	n	до лечения	после лечения
Атопический дерматит	61	35,8±16,1	23,5±13,9*	29	41,1±16,3	17,7±9,6*
Неатопический дерматит	18	27,3±8,2	18,3±6,2*	9	22,7±6,5	8,0±4,7**
Всего	79	33,9±15,1	22,3±12,7*	38	36,8±16,5	15,4±9,6**

Примечания. \* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

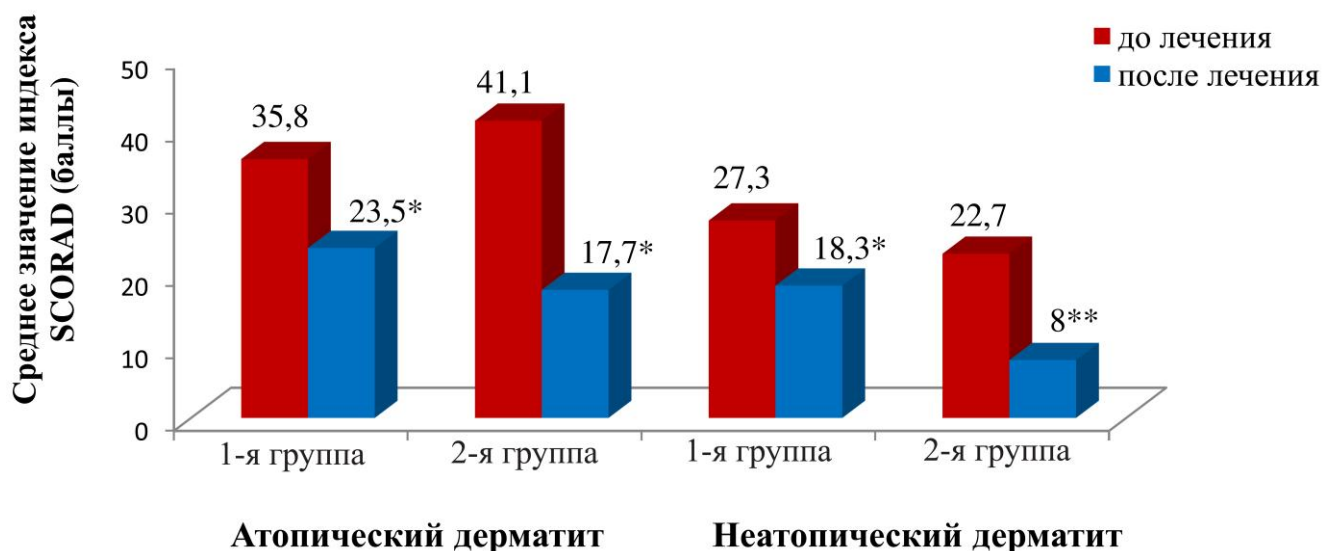
\*\*Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Результаты исследования показали, что в первой группе (таблица 15) на фоне базисного лечения средние значения ИС достоверно уменьшились как у детей с АД – на 34,4% (с 35,8±16,1 до 23,5±13,9 балла;  $p=0,000$ ), так и у детей с НеАД – на 33,0% (с 27,3±8,2 до 18,3±6,2 балла;  $p=0,001$ ). Динамика снижения ИС у пациентов с АД в первой группе составила 12,3±2,2 балла и несколько превосходила таковую пациентов с НеАД этой же группы (9,0±2,0 балла) ( $p=0,5$ ). Во второй группе также произошло статистически значимое снижение показателя ИС в сравнении с исходным как при АД, так и при НеАД (рисунок 3).

Следует отметить, что если до начала терапии обе исследуемые группы не имели достоверной разницы средних значений ИС при всех патогенетических вариантах АД, то через 30 дней лечения этот показатель у детей второй группы с НеАД был статистически значимо ниже такового первой группы на 56,3% (10,3±1,5 балла;  $df=25$ ,  $p=0,0006$ ).

У детей с АД среднее значение ИС статистически значимо снизилось на 56,9% (с 41,1±16,3 до 17,7±9,6 балла;  $p=0,0000$ ) в сравнении с исходными данными (рисунок 3).





\* Статистически значимое различие  $p < 0,01$  в сравнении с исходными данными в исследуемой группе (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

\*\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок)

Рисунок 3 – Динамика снижения средних значений индекса SCORAD на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита

На фоне проведения системной озонотерапии у пациентов с НеАД зафиксировано достоверно значимое снижение ИС на 64,8% ( $14,7 \pm 1,8$  балла,  $p = 0,0006$ ) в сравнении с исходными данными, а в сравнении с результатами базисного лечения детей с НеАД – на 56,3% ( $10,3 \pm 0,1$  балла;  $df = 25$ ,  $p = 0,0006$ ). Необходимо отметить, что при применении ректальных инфузий озон-кислородной смеси кратность снижения ИС у детей с НеАД составила 2,8 раза и превосходила таковую у пациентов с АД (регресс ИС в 2,3 раза) ( $p = 0,003$ ).

По данным ряда отечественных исследователей [39], показывающих, что близкие суммы баллов ИС могут иметь пациенты с различными ведущими клиническими признаками АД, следующим этапом исследования явилась оценка динамики информационных блоков (А, В, С), составляющих ИС.

Согласно полученным результатам (таблица 16), в первой группе ( $n = 79$ ) на фоне базисного лечения динамика среднего уровня имела статистически значимые различия в степени проявления интенсивности кожных поражений – блок В ( $1,9 \pm 0,5$  балла;  $df = 149$ ,  $p = 0,0000$ ) и субъективных симптомов – блок С

(1,7±0,5 балла; df=27, p=0,04). Средний уровень распространенности кожных поражений (блок А) у детей этой группы уменьшился без статистической значимости с 17,9±16,2 до 15,2±15,1% (p=0,14).

Таблица 16 – Динамика средних значений информационных блоков индекса SCORAD детей с аллергическим дерматитом на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) через 30 дней (M±std) (баллы)

Информационный блок	1-я группа (n=79)		2-я группа (n=38)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
А	17,9±16,2	15,2±15,1	20,4±11,7	13,1±12,9**
В	6,8±3,0	4,9±2,5*	7,4±3,9	<u>3,3±2,5**</u>
С	5,2±2,7	3,5±2,2*	5,9±4,6	<u>2,2±1,8**</u>
Всего:	11,6±12,4	9,3±11,5	12,1±10,4	6,9±9,7

Примечания. \* Статистически значимое различие p<0,05 (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

\*\* Статистически значимое различие p<0,05 (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

Подчеркнутые – статистически значимое различие p<0,05 (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Во второй группе, на фоне лечения ректальными инсуффляциями озон-кислородной смесью, произошло достоверное снижение среднего уровня всех трех составляющих ИС. Так, среднее значение распространенности кожных поражений (блок А) уменьшилось на 35,8% (7,3±1,2%, p=0,001) в сравнении с исходными данными. Средние значения информационных блоков В и С имели статистически значимые различия как в сравнении с исходными данными этой группы, так и в сравнении со средними значениями блоков В и С детей первой группы после лечения. Средний уровень интенсивности кожных поражений (блок В) на фоне лечения снизился на 55,4% (4,1±1,4 балла, p=0,001) в сравнении с исходными данными и на 32,7% в сравнении со средним значением блока В первой группы (3,3±2,5 балла во второй группе против 4,9±2,5 балла в первой группе после лечения; df=73, p=0,03). Степень снижения средних значений блока

С в сравнении с исходными данными составила 62,7% (с  $5,9 \pm 4,6$  до  $2,2 \pm 1,8$  балла,  $p=0,001$ ), а относительно первой группы – 37,1% ( $2,2 \pm 1,8$  балла во второй группе против  $3,5 \pm 2,2$  балла в первой после лечения;  $df=27$ ,  $p=0,03$ ).

Исходя из позитивной динамики информационных блоков у детей обеих групп, была проведена оценка данных показателей в различные возрастные периоды АлД, получающих базисную терапию (1-я группа) и системную озонотерапию (2-я группа). Целью данного этапа исследования явилось уточнение, касающееся возрастного периода АлД, за счет которого преимущественно отмечалась положительная динамика значений блоков А, В, С (таблица 17).

Таблица 17 – Средние значения информационных блоков (А, В, С) первой и второй групп до и после лечения в зависимости от возрастного периода аллергического дерматита ( $M \pm STD$ )

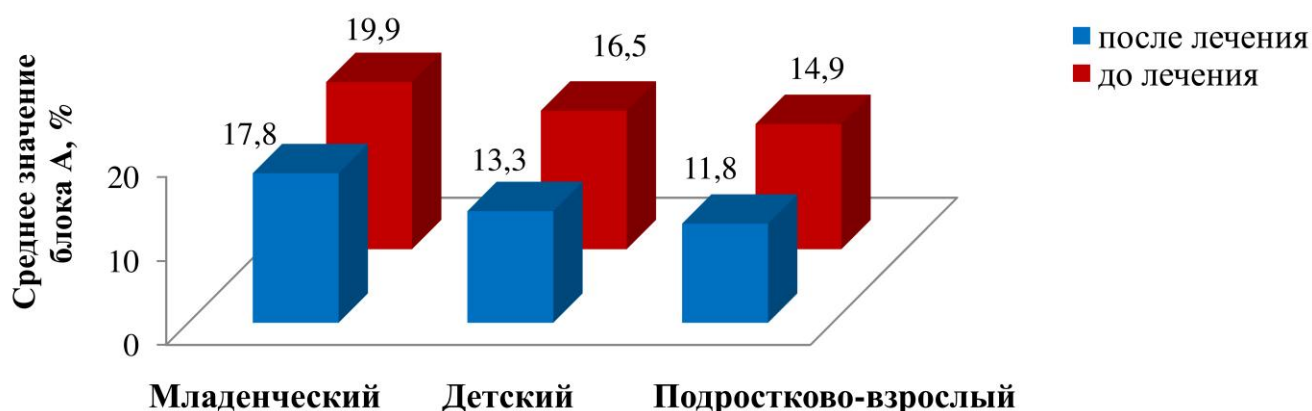
Период аллергического дерматита	Информационный блок		1-я группа (n=79)	2-я группа (n=38)
Младенческий	А	до	$19,9 \pm 18,4$	$20,8 \pm 8,6$
		после	$17,8 \pm 17,6$	$7,2 \pm 7,4^{**}$
	В	до	$7,3 \pm 3,1$	$6,5 \pm 3,1$
		после	$5,5 \pm 2,7^*$	$2,5 \pm 0,8^{**}$
Детский	А	до	$16,5 \pm 14,8$	$21,8 \pm 12,7$
		после	$13,3 \pm 13,4$	$13,4 \pm 12,7^{**}$
	В	до	$6,1 \pm 2,7$	$7,3 \pm 3,6$
		после	$4,2 \pm 1,8^*$	$3,0 \pm 2,1^{**}$
	С	до	$6,8 \pm 2,7$	$5,9 \pm 4,7$
		после	$5,0 \pm 2,4$	$1,6 \pm 2,0^{**})$
Подростково-взрослый	А	до	$14,9 \pm 11,7$	$17,9 \pm 11,6$
		после	$11,8 \pm 8,3$	$15,6 \pm 15,1$
	В	до	$7,2 \pm 3,5$	$8,1 \pm 4,8$
		после	$4,8 \pm 3,0$	$4,3 \pm 3,5^{**}$
	С	до	$4,1 \pm 2,1$	$4,7 \pm 1,8$
		после	$2,6 \pm 1,61^*$	$2,4 \pm 1,7^{**}$

Примечания. \* Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными данными в первой группе (непараметрический Т-критерий Вилкоксона).

\*\* Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными данными во второй группе (непараметрический Т-критерий Вилкоксона).

Следует указать, что во все возрастные периоды АлД исходные значения каждого информационного блока (до начала лечения) не имели статистически значимого различия пациентов первой и второй групп ( $p > 0,05$ ) (таблица 17).

По полученным результатам базисная терапия у детей (1-я группа) не привела к статистически значимому снижению показателя блока А во все возрастные периоды АлД. Так, среднее значение распространенности кожных поражений уменьшилось на 10,6% (с  $19,9 \pm 18,4$  до  $17,8 \pm 17,6\%$ ,  $p = 0,42$ ) у детей в младенческом периоде АлД, на 19,4% (с  $16,5 \pm 14,8$  до  $13,3 \pm 13,4\%$ ,  $p = 0,30$ ) – в детском периоде и у детей в подростково-взрослом периоде на 20,8% (с  $14,9 \pm 11,7$  до  $11,8 \pm 8,3\%$ ,  $p = 0,48$ ) (рисунок 4).

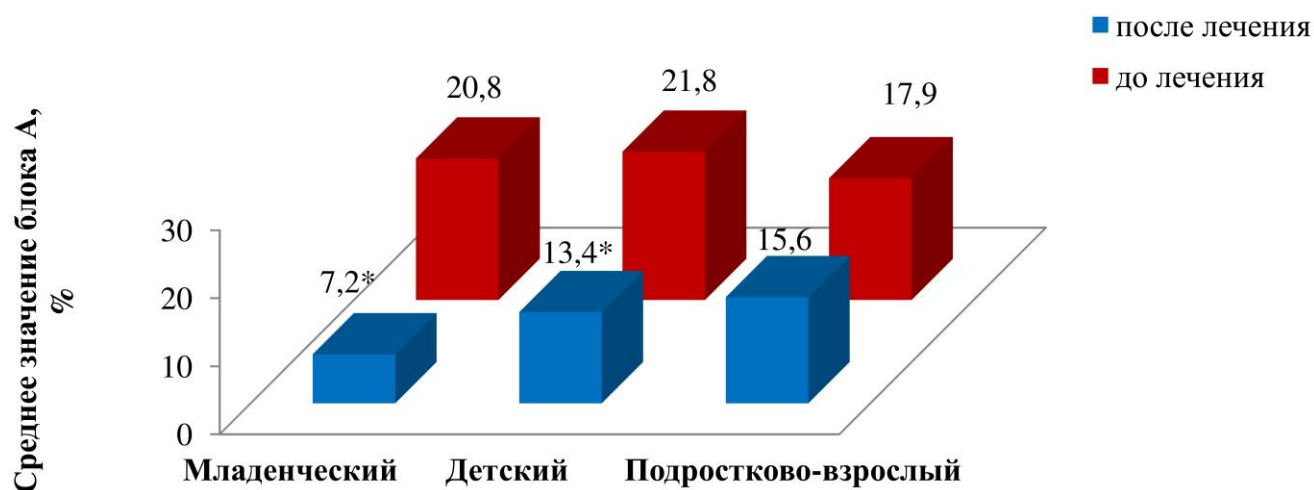


Метод сравнения: непараметрический Т-критерий Вилкоксона

Рисунок 4 – Динамика значений информационного блока А на фоне базисной терапии в зависимости от возрастного периода аллергического дерматита

Кратность снижения вышеназванного показателя оказалась недостоверной и практически равнозначной во все возрастные периоды АлД, но все же максимальной – у детей в подростково-взрослый период (регресс в 1,3 раза).

На фоне системной озонотерапии (2-я группа) динамика снижения среднего значения блока А и кратность снижения оказались максимальными в младенческий период –  $13,6 \pm 1,2\%$ , что составило 65,4% (кратность снижения – 2,9 раза,  $p = 0,02$ ) (таблица 17, рисунок 5).



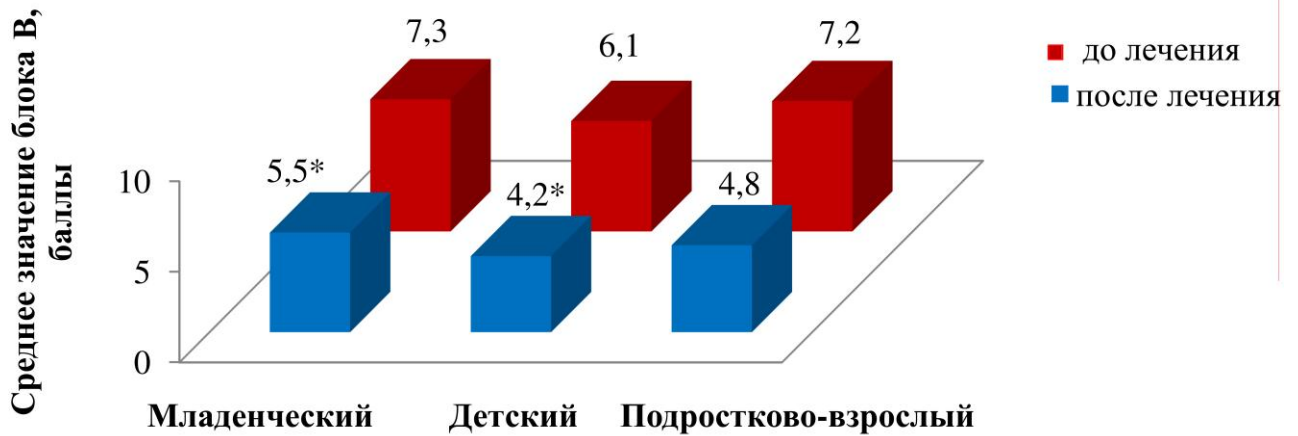
\* Метод сравнения: непараметрический Т-критерий Вилкоксона

Рисунок 5 – Динамика значений информационного блока А на фоне системной озонотерапии в зависимости от возрастного периода аллергического дерматита

В детский и подростковый периоды динамика снижения вышеуказанного показателя составила соответственно  $8,4 \pm 0,0\%$  (на  $38,5\%$ , кратность снижения – 1,6 раза,  $p=0,04$ ) и  $2,3 \pm 4,5\%$  (на  $12,8\%$ , кратность снижения – 1,2 раза,  $p=0,21$ ).

Оценка динамики среднего значения блока В в зависимости от метода лечения и возрастного периода АД (рисунки 6, 7) показала, что в группе получающих базисную терапию интенсивность кожных поражений достоверно изменилась у детей в младенческом и детском периодах.

В младенческий период средний уровень интенсивности кожных поражений в сравнении с исходными данными снизился на  $24,7\%$  (с  $7,3 \pm 3,1$  до  $5,5 \pm 2,7$  балла;  $df=68$ ,  $p=0,0006$ ), динамика и кратность его снижения составила  $1,8 \pm 0,4$  балла и 1,3 раза соответственно ( $p=0,000$ ) (рисунок 6).

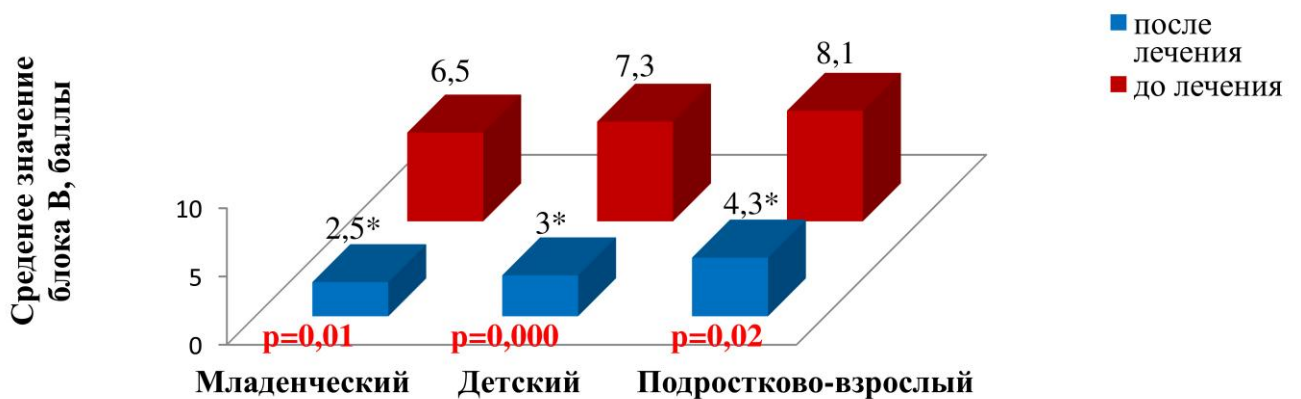


\* Метод сравнения: непараметрический Т-критерий Вилкоксона

Рисунок 6 – Динамика значений информационного блока В на фоне базисной терапии в зависимости от возрастного периода аллергического дерматита

У детей в детском периоде этот показатель снизился на 31,1% (с  $6,1 \pm 2,7$  до  $4,2 \pm 1,8$  балла;  $df=57$ ,  $p=0,0008$ ), динамика и кратность его снижения составили  $1,9 \pm 0,9$  балла и 1,5 раза соответственно. У детей в подростково-взрослом периоде снижение среднего уровня блока В не имело статистической значимости, составив  $2,4 \pm 0,5$  балла ( $7,2 \pm 3,5$  балла до лечения против  $4,8 \pm 3,0$  балла через 30 дней;  $df=16$ ,  $p=0,07$ ).

Среди детей, получавших системную озонотерапию (2-я группа), зарегистрировано статистически значимое снижение средних значений блока В во все возрастные периоды АД (рисунок 7).

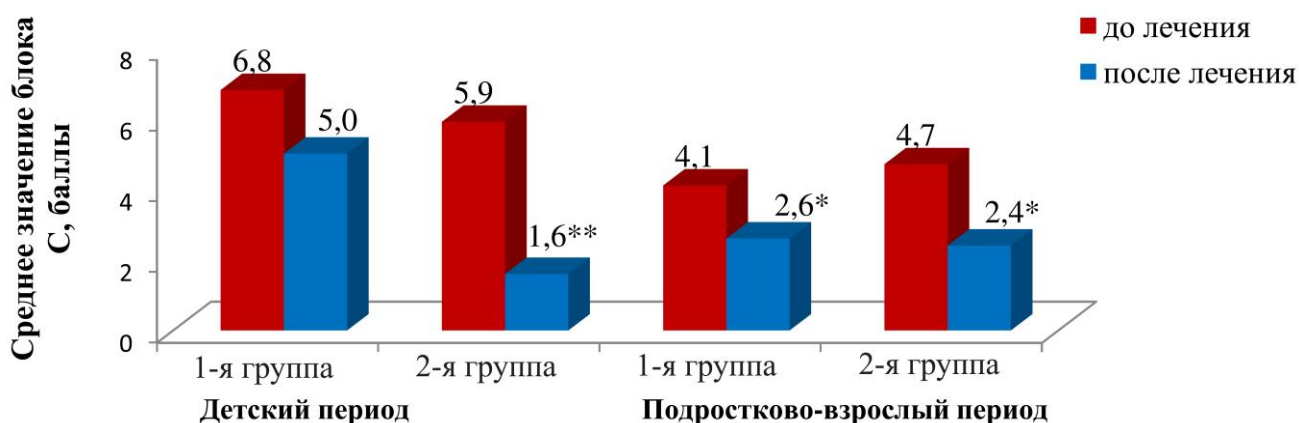


\* Метод сравнения: непараметрический Т-критерий Вилкоксона

Рисунок 7 – Динамика значений информационного блока В на фоне системной озонотерапии в зависимости от возрастного периода аллергического дерматита

Максимальное снижение среднего показателя интенсивности кожных поражений было достигнуто у детей с младенческой стадией (рисунок 7) – на 61,5% (динамика снижения составила  $4,0 \pm 2,3$  балла;  $p=0,01$ ). У детей в детском и подростково-взрослом периодах динамика снижения среднего значения блока В составила  $4,3 \pm 1,5$  балла (на 58,9%;  $df=31$ ,  $p=0,0000$ ) и  $3,8 \pm 1,3$  балла (на 46,9%,  $p=0,02$ ) соответственно. В целом, кратность снижения среднего значения блока В составила 2,6; 2,4 и 1,9 раза соответственно у детей в младенческом, детском и подростково-взрослом периодах.

Субъективные симптомы – зуд и нарушение сна (блок С), согласно Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis (1994), оценивались у детей первой и второй групп старше 7 лет, т.е. у детей в детском и подростково-взрослом периодах заболевания. Таких пациентов в первой группе оказалось 20% (15/79), во второй группе – 47% (18/38). Согласно полученным данным, у детей первой группы отмечалась значимая положительная динамика среднего значения информационного блока С только у детей старше 10 лет, т.е. в подростково-взрослом периоде АД на 36,6% (с  $4,1 \pm 2,1$  до  $2,6 \pm 1,6$  балла, что составило  $1,5 \pm 0,5$  балла;  $df=15$ ,  $p=0,05$ ). Среди пациентов в детском периоде к концу лечения данная динамика не отличалась достоверностью и составила 26,5% ( $1,8 \pm 0,3$  балла;  $df=10$ ,  $p=0,12$ ). Динамика снижения субъективных симптомов составила  $1,5 \pm 0,5$  и  $1,8 \pm 0,3$  балла в подростково-взрослый и детский периоды АД соответственно (рисунок 8).



\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона)

\*\* статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни)

Рисунок 8 – Динамика снижения средних значений информационного блока С через 30 дней на фоне базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) детей в зависимости от возрастной стадии аллергического дерматита

В группе получающих системную озонотерапию (2-я группа), согласно полученным результатам (рисунок 8), статистически значимая положительная динамика среднего уровня субъективных симптомов получена как за счет детей в подростково-взрослом периоде – на 48,9% ( $2,3 \pm 0,1$  балла;  $df=22$ ,  $p=0,003$ ), так и за счет пациентов в детском периоде – на 72,9% ( $4,3 \pm 2,7$ ;  $df=9$ ,  $p=0,02$ ). Следует отметить, что регресс среднего значения показателей информационного блока С у детей в подростково-взрослом периоде были практически одинаковыми как в первой, так и во второй группе (1,6 и 2,0 соответственно,  $p=0,83$ ), тогда как у детей второй группы в детском периоде кратность снижения среднего значения блока С превышала таковую у детей из первой группы почти в 3 раза (3,7 против 1,3 соответственно,  $p=0,000$ ).

Таким образом, оценка клинической эффективности базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии с применением ректальных инсуффляций озоно-кислородной смеси (2 группа) по показателям каждого информационного блока индекса SCORAD (блоки А, В, и С) у детей с АлД показала, что наибольшая эффективность документирована в снижении интенсивности клинических проявлений (блок В) у детей всех возрастных периодов на системной озонотерапии (2-я группа) и у детей, получающих



базисное лечение (1-я группа), кроме пациентов в подростково-взрослом периоде. Наименьшая положительная динамика при обоих видах лечения отмечалась со стороны коррекции распространенности поражения кожных покровов (блок А), а именно, в группе на базисной терапии (1-я группа) статистически значимой динамики не регистрировалось ни в одном из трех возрастных периодов, при использовании системной озонотерапии – в подростково-взрослом периоде, в то время как в младенческом и детском периодах достигнута достоверная положительная динамика. Анализ динамики субъективных симптомов – зуд и нарушение сна (блок С) показал, что во второй группе во все возрастные периоды (детский, подростково-взрослый) имел место статистически значимый регресс, а на базисной терапии – только в подростково-взрослый период.

Необходимо отметить, что системная озонотерапия по своей клинической эффективности опережала базисное лечение, так как статистически значимая положительная динамика документирована во все возрастные периоды при оценке блоков В, С и в двух из трех периодов – при оценке блока А. Максимальная клиническая эффективность при оценке распространенности кожных поражений (блок А) и интенсивности клинических проявлений (блок В) документирована у детей раннего возраста (младенческий период), когда преобладает распространенное островоспалительное (с экссудацией) поражение кожных покровов. Такая же тенденция имела место и при оценке блока С – максимальная эффективность у детей до 10 лет (детский период). Все вышесказанное может характеризовать системную озонотерапию с применением ректальных инфузий озоно-кислородной смеси как многокомпонентный способ лечения, действующий на все стадии патоморфоза АД, но в большей степени на ранние.

Следующим этапом работы была оценка эффективности системной озонотерапии по динамике показателей информационных блоков ИС у детей с различными патогенетическими вариантами АД (АД или НеАД). До начала терапии средние значения информационных блоков А, В, С у детей первой и

второй групп с различными патогенетическими вариантами АлД не имели достоверных различий (таблица 18).

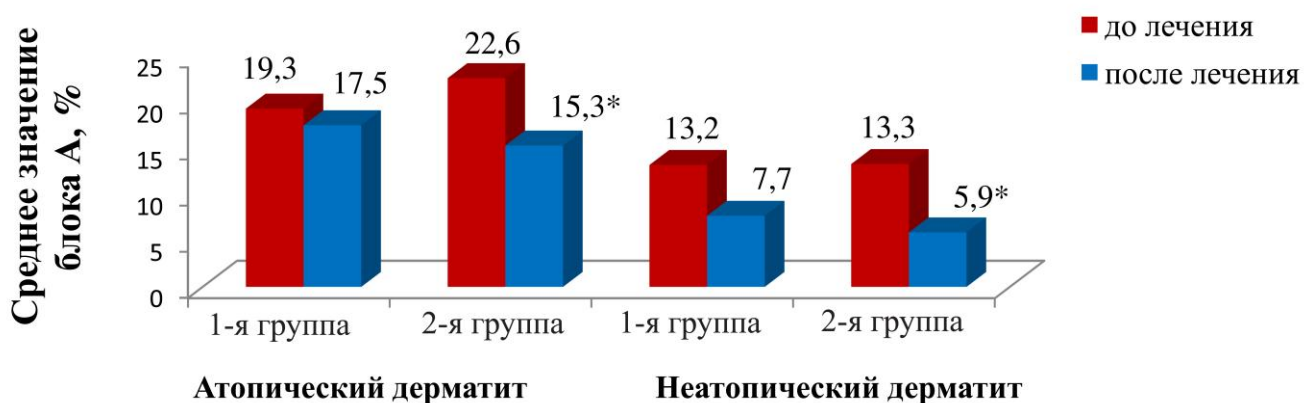
Таблица 18 – Динамика средних значений информационных блоков (А, В, С) первой и второй групп до и после лечения в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита ( $M \pm \text{std}$ ) (баллы)

Группа	n	Атопический дерматит (n=90)						n	Неатопический дерматит (n=27)			
		А		В		С			А		В	
		до	после	до	после	до	после		до	после	до	после
1-я группа (n=79)	61	19,3 ± 17,0	17,5 ± 16,2	7,3 ± 3,1	5,1 ± 2,6*	5,2 ± 2,7	3,5 ± 2,2*	18	13,2 ± 12,7	7,7 ± 6,9	4,9 ± 1,3	4,0 ± 1,5*
2-я группа (n=38)	29	22,6 ± 11,4	15,3 ± 13,8*	8,4 ± 3,9	3,9 ± 2,7**	5,3 ± 3,3	2,2 ± 1,8**	9	13,3 ± 10,0	5,9 ± 4,9*	4,2 ± 1,0	1,6 ± 0,5**

Примечания. \* Статистически значимое различие (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

\*\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Динамика снижения средних значений информационного блока А у детей на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) в зависимости от патогенетического варианта АлД через 30 дней представлена на рисунке 9.



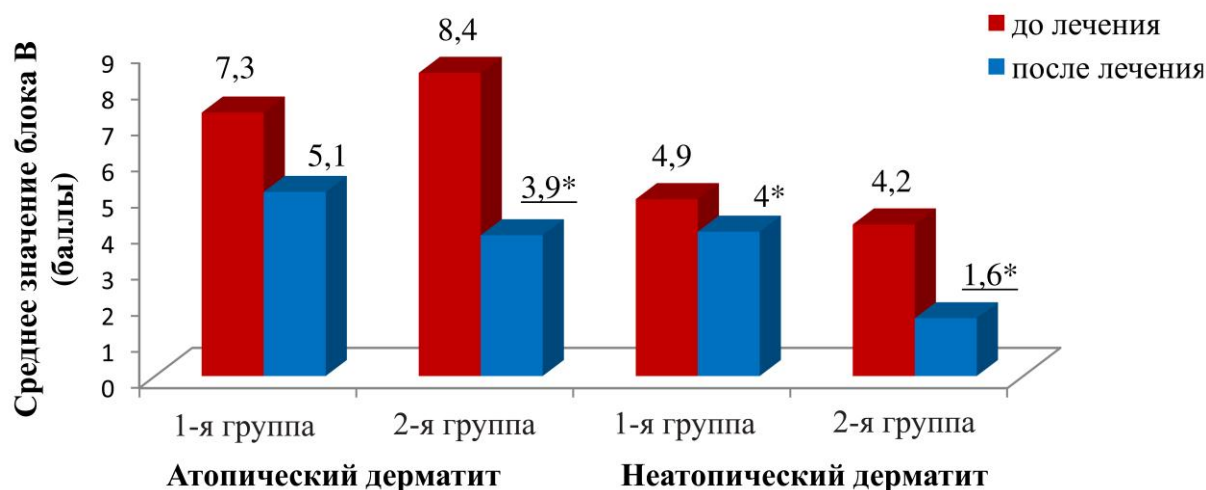
\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

Рисунок 9 – Динамика снижения средних значений информационного блока А у детей на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) через 30 дней в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита

Согласно представленным данным (рисунок 9), базисная терапия (1-я группа) не привела к достоверному изменению среднего уровня блока А (распространенность кожных поражений) ни у детей с АД ( $n=61$ ), ни у детей с НеАД ( $n=18$ ). Разница в динамике снижения показателей вышеназванного блока у детей первой группы с АД составила  $1,8 \pm 0,8$  балла, у детей этой же группы с НеАД –  $5,5 \pm 5,8$  балла ( $p > 0,05$ ).

Оценка степени влияния системной озонотерапии (2-я группа) на информационный блок А показала статистически значимое снижение среднего уровня распространенности кожного поражения как у детей с АД ( $n=29$ ), так и с НеАД ( $n=9$ ). При этом показатель снижения среднего уровня блока А у детей с АД составил  $7,3 \pm 2,4$  балла (с  $22,6 \pm 11,4$  до  $15,3 \pm 13,8$  балла, регресс 1,5 раза;  $df=54$ ,  $p=0,02$ ). У детей с НеАД этой же группы – с  $13,3 \pm 10,0$  до  $5,9 \pm 4,9$  балла ( $df=12$ ,  $p=0,03$ ), показатель снижения –  $7,4 \pm 5,1$  балла (регресс в 2,3 раза) (рисунок 9). Необходимо отметить, что достоверных различий в динамике средних значений блока А после лечения между первой и второй группами не зарегистрировано как у детей с АД, так и у детей с НеАД ( $df=22$ ,  $p > 0,05$ ) (таблица 18, рисунок 9).

Динамика снижения средних значений информационного блока В у детей на базисной терапии и системной озонотерапии через 30 дней в зависимости от патогенетического варианта АлД представлена на рисунке 10.



\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  внутри группы (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

Подчеркнутые – статистически значимое различие  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок)

Рисунок 10 – Динамика снижения средних значений информационного блока В у детей на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) через 30 дней в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита

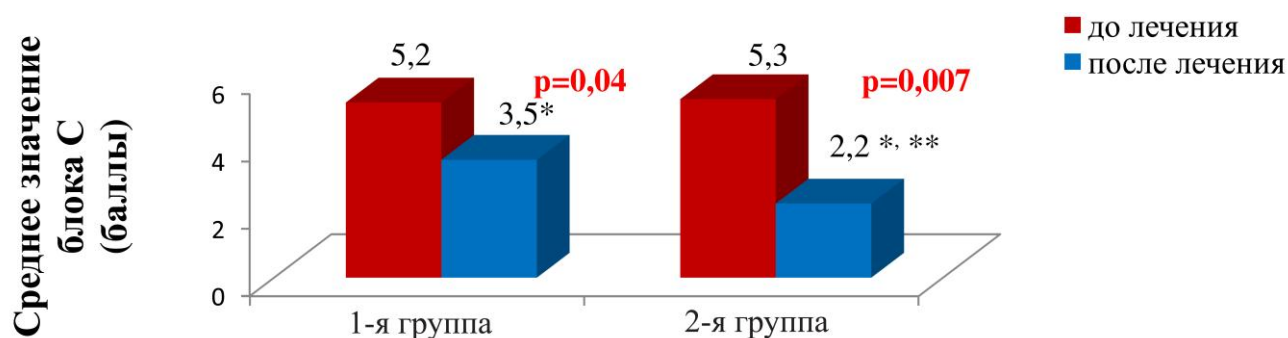
Согласно полученным данным (рисунок 10), средние значения интенсивности кожных поражений (блок В) статистически значимо уменьшились у детей как первой, так и второй группы при каждом патогенетическом варианте АлД. При этом коэффициенты снижения средних значений блока В на фоне системной озонотерапии (2-я группа) статистически значимо превышали таковые детей, находящихся на базисном лечении (1-я группа). Так, у детей второй группы с АД динамика снижения средних значений блока В составила  $4,5 \pm 1,2$  балла (53,6%,  $p = 0,0000$ ) против  $2,2 \pm 0,5$  балла (30,1%,  $p = 0,0000$ ) у детей-«атопиков» из первой группы ( $df = 57$ ,  $p = 0,02$ ). Аналогичные данные зарегистрированы и у детей второй группы с НеАД, у которых показатель снижения средних значений бло-

ка В составил  $2,6 \pm 0,5$  балла (61,9%,  $p=0,0000$ ) против  $0,9 \pm 0,2$  балла (22,5%,  $p=0,03$ ) детей первой группы с НеАД ( $df=22$ ,  $p=0,000$ ).

Оценка динамики средних значений субъективных симптомов (блок С) проводилась у детей первой и второй групп только при атопическом дерматите, так как среди пациентов с неатопическим дерматитом преобладали дети младше 7 лет, у которых, согласно Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis, оценка субъективных симптомов по визуально-аналоговой шкале не проводится [39, 204].

Динамика средних значений информационного блока С у детей с атопическим дерматитом на базисном лечении (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) через 30 дней представлена на рисунке 11.

Согласно данным рисунка 11, исходный уровень среднего значения блока С не имел значимых различий у детей первой и второй групп и составил  $5,2 \pm 2,7$  и  $5,3 \pm 3,3$  балла соответственно ( $p > 0,05$ ).



\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  внутри группы (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

\*\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  между 1-й и 2-й группами (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок)

Рисунок 11 – Динамика снижения средних значений информационного блока С у детей с атопическим дерматитом на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) через 30 дней

При оценке динамических изменений средних значений блока С оказалось, что у детей второй группы документировано статистически значимое снижение блока С на 58,5% (с  $5,3 \pm 0,8$  до  $2,2 \pm 1,8$  балла;  $df=28$ ,

$p=0,0007$ ) в сравнении с исходными данными и на 25,8% ( $1,3\pm 0,4$  балла;  $df=27$ ,  $p=0,04$ ) – в сравнении с динамикой среднего уровня блока С первой группы. В первой группе также зарегистрировано достоверное снижение среднего уровня субъективных симптомов на 32,7% (с  $5,2\pm 2,7$  до  $3,5\pm 2,2$  балла;  $df=28$ ,  $p=0,04$ ) в сравнении с исходными данными (рисунок 11). Результаты расчета ОШ полного купирования и статистически значимого снижения субъективных симптомов при системной озонотерапии у детей и подростков с АД представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Отношение шансов полного купирования и статистически значимого снижения субъективных симптомов (блок С) у детей и подростков с атопическим дерматитом, получающим комбинированное лечение (сочетание базисного лечения и системной озонотерапии)

Комбинированная терапия (базисная+системная озонотерапия)	Полное купирование субъективных симптомов (блок С)			ОШ	95% ДИ <sup>#</sup>	p*
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	14 (48,3%)	1 (20%)	15	3,76	2,69; 37,8	0,03
Есть	15 (51,7%)	4 (80%)	19			
Всего	29	5	34			
Комбинированная терапия (базисная+системная озонотерапия)	Статистически значимое снижение субъективных симптомов (блок С)			ОШ	95% ДИ <sup>#</sup>	p*
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	10 (58,8%)	5 (29,4%)	15	3,42	1,2; 5,16	0,17
Есть	7 (41,2%)	12 (70,6%)	19			
Всего	17	17	34			

Примечания. \* Метод сравнения:  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

# Вычисление доверительного интервала ОШ по методу Woolf.

Согласно полученным результатам (таблица 19), ОШ полного купирования субъективных симптомов (зуд и нарушение сна – блок С) при комбинированной терапии (сочетание базисной и системной озонотерапии) статистически значимо (почти в 4 раза) выше ( $Se - 21\%$ ,  $Sp - 93\%$ ), чем на базисной терапии, а значимое снижение субъективных симптомов, несмотря на  $ОШ=3,42$ , не имеет

объективного различия по отношению к детям и подросткам, получающих только базисное лечение (Se – 33%, Sp – 71%).

Таким образом, клиническая оценка проводимого лечения показала уменьшение как субъективных, так и объективных признаков воспалительных изменений на коже у больных АлД как на фоне базисной, так и системной озонотерапии. При этом у пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с системной озонотерапией (2-я группа), лечебные мероприятия оказались статистически значимо более эффективными при всех возрастных периодах АлД (младенческий, детский, подростково-взрослый) с максимальным регрессом в детском (почти на 55%), при атопическом и неатопическом патогенетическом вариантах с наибольшей динамикой у «неатопиков» (регресс на 64,8%), о чем свидетельствует статистически значимый регресс блока А в младенческом, детском периодах; блока В – во всех трех возрастных периодах при всех патогенетических вариантах АлД; блока С – в детский, подростково-взрослый периоды у детей с АлД. Необходимо отметить, что позитивная динамика системной озонотерапии имела объективное опережающее значение в сравнении с базисным лечением в регрессе площади поражения кожи (блок А) при всех патогенетических вариантах и во все возрастные периоды, интенсивности клинических проявлений (блок В) в подростково-взрослый период, зуда и нарушения сна (блок С) – в детский период. Данные результаты могут характеризовать комбинированное лечение с использованием системной озонотерапии в виде ректальных инфузий озоно-кислородной смеси как многокомпонентный, действующий на различные звенья патоморфоза АлД, прежде всего, на распространенность кожного процесса, интенсивность клинических проявлений и субъективные симптомы при любом патогенетическом варианте.

### **3.2 Оценка параклинических параметров как критериев эффективности системной озонотерапии в лечении различных патогенетических вариантов аллергического дерматита у детей**

Среди параклинических параметров проводилась сравнительная оценка показателей периферической крови (количество эозинофилов), цитокинового профиля (IL-4, TNF- $\alpha$ ), липопероксидационного статуса (ГПЛ, МДА, ООА плазмы, ОАА эритроцитов), иммунограммы (общее число лейкоцитов крови, Т-лимфоциты (CD3), В-лимфоциты (CD20), Th-лимфоциты (CD4), Т-цитотоксические лимфоциты (CD8), индекс CD4/CD8, IgG, IgA, IgM, IgE, ЦИК, комплемент, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число). Данная комбинация параклинических исследований выбрана не случайно, так как патогенез аллергического дерматита, и в частности атопического дерматита, по-прежнему является дискуссионным, и в настоящее время основной интерес исследователей направлен на иммунологические механизмы развития этого заболевания [184, 193, 194, 210, 219]. Так, количество эозинофилов в гемограмме в определенной степени отражает существенные особенности иммунопатогенеза аллергического воспалительного процесса в целом (эозинофилы высвобождают мощные цитотоксические белки и химические медиаторы, способствуя развитию экзематозной реакции) [147, 204]. Цитокинам (растворимым медиаторам) придается важнейшее значение в регуляции иммунного ответа и определении характера воспалительного инфильтрата при аллергическом дерматите [32, 45, 136, 173, 175, 205]. Так ФНО- $\alpha$ , продуцируемый в первую очередь клетками врожденной системы иммунитета – палеоиммунитета (макрофагами, нейтрофилами) и в меньшей степени лимфоцитами (клетки адаптивного иммунитета), является провоспалительным цитокином, обладает ярко выраженной плеiotропией действия, вовлеченный как в эффекторное, так и регуляторное звено иммунореактивности организма [36, 37, 46, 57]. IL-4, продуцируемый Th-2, индуцирует продукцию В-



лимфоцитами общего и специфических IgE. Липопероксидационный статус характеризует факт и степень оксидантного стресса (дистресса) и теоретически может изменяться под действием кислородо- и озонотерапии [6, 22, 50, 59, 81, 171].

### **3.2.1 Оценка иммунореактивности детей с аллергическим дерматитом**

Оценка иммунореактивности предполагает дифференцированную характеристику разных звеньев иммунного ответа, но в практическом здравоохранении спектр иммунологического обследования чаще всего определяется возможностями лабораторной службы конкретного лечебного учреждения. В настоящем исследовании использованы методы оценки иммунореактивности, которые, согласно Меморандуму ВОЗ по использованию иммунологических тестов (1982) и методических рекомендаций Минздрава СССР «Оценка иммунного статуса человека» (Р. В. Петров, Ю. М. Лопухин, А. Н. Чередеев, Л. В. Ковальчук, К. А. Лебедев, 1984), выделены как тесты иммунологического обследования I уровня значимости для первичной и вторичной иммунологической недостаточности [19, 36, 88, 108, 129]. Проводилась оценка показателей, ставших «золотым стандартом» и позволяющих оценить состояние Т- и В-систем лимфоцитов, неспецифических факторов защиты: клинический анализ крови с подсчетом числа лейкоцитов и формулы Шиллинга, содержание Т-лимфоцитов (CD3) и их популяций [Т-хелперов (CD4), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8)], В-лимфоцитов (CD20), подсчет иммунорегуляторного индекса (ИРИ – соотношение Т-хелперы/Т-цитотоксические лимфоциты), IgA, IgM, IgG, IgE; фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), система комплемента (показатели неспецифических факторов защиты).

Сравнительный анализ показал, что исходный уровень эозинофилов и удельный вес детей с эозинофилией в двух анализируемых группах статистически значимых различий не имел. Характеристика групп представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика первой и второй групп детей с аллергическим дерматитом

Показатель		1-я группа (n=79)	2-я группа (n=38)
Эозинофилия		%	58,2
		n	46
Количество эозинофилов, %		M±STD	6,2±5,9
		Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	6[2–8]
Количество эозинофилов в зависимости от тяжести аллергического дерматита, %	легкий	M±STD	3,8±2,5
		Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	3[2–5]
	среднетяжелый	M±STD	5,5±3,5
		Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	6[2–8]
	тяжелый	M±STD	8,0±8,2
		Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	6[3–9]
		9[6–10]	

Примечание. Метод сравнения непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Согласно данным таблицы 20, среднее количество эозинофилов у детей первой и второй групп было равнозначным ( $p=0,31$ ). Удельный вес детей с эозинофилией в первой группе составил 58,2% (46/79), во второй группе – 60,5% (23/38) ( $p=0,81$ ). При этом среднее количество эозинофилов в обеих группах имело линейную зависимость с тяжестью АлД согласно индексу SCORAD (таблица 20). Получена прямая корреляционная связь – среднее количество эозинофилов прямо коррелировало со степенью тяжести АлД в первой ( $r_{s1}=0,56$ ,  $p=0,001$ ) и второй ( $r_{s2}=0,29$ ,  $p=0,04$ ) группах обследуемых детей.

Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований и демонстрируют значимую роль эозинофилов в патогенезе АлД с характерным наличием активированных эозинофилов как в периферической крови, так и в пораженной коже на всех стадиях аллергического воспаления. Вероятно,

причиной накопления эозинофилов при этом заболевании является торможение апоптоза эозинофилов, миграция эозинофилов и их активация в тканях, опосредуемая действием Th2 цитокинов, таких как IL-5 и IL-13 [37, 145, 171, 201].

Сравнительная оценка эозинофилии при экссудативной форме АлД как наиболее активной представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика детей первой и второй групп с экссудативной формой аллергического дерматита

Группа	Экссудативная форма аллергического дерматита		Количество эозинофилов, % (M±STD)	Эозинофилия	
	n	P [95 CI]		n	P [95 CI]
1-я группа (n=79)	35	44,3 [25,1–63,5]	6,7±3,5	21	60,0 [34,3–85,7]
2-я группа (n=38)	8	21,1 [19,4–61,6]	6,9±6,7	5	62,5 [0,5–124,5]

Примечание. Методы сравнения: непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок; двусторонний точный критерий Фишера.

У детей с экссудативной формой АлД, получавших базисную терапию (1-я группа), среднее количество эозинофилов составило 6,7±3,5%, у детей второй группы – 6,9±6,7%; удельный вес детей с эозинофилией оказался 60% (21/35) в первой группе, а во второй – 62,5% (5/8), что согласно непараметрическому методу Манна – Уитни по вышеуказанным показателям исследуемые группы не имели статистически значимых различий, что свидетельствует о корректности проводимой статистической обработки данных на последующих этапах.

Оценка показателей иммунореактивности по тестам I–II уровней иммунологического обследования [36, 88] проводилась у детей с АлД двух возрастных периодов (1–6 и 7–16 лет) [19, 106, 127]. Полученные результаты сравнивали со значениями контрольной группы. Характеристика показателей иммунореактивности у детей с аллергическим дерматитом двух возрастных групп представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Показатели иммунитета I–II уровней иммунологического обследования у детей с аллергическим дерматитом и контрольной группы в зависимости от возрастного периода (M±STD)

Показатель	Дети с аллергическим дерматитом (n=23)		Контрольная группа (n=46)	
	1–6 лет (n=12)	7–16 лет (n=11)	1–6 лет (n=19)	7–16 лет (n=27)
Общие лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,8±2,0	5,7±1,4	6,2±1,9	5,4±1,9
Лимфоциты, %	44,2±8,5	33,7±15,6	37,6±9,6	30,7±10,5
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,7±0,6	2,0±1,1	2,2±0,8	1,6±0,7
T-лимфоциты (CD3), %	52,7±15,3	58,4±9,4	55,4±11,7	59,6±8,6
T-лимфоциты (CD3), 10 <sup>9</sup> /л	2,1±1,1	1,2±0,8	2,7±1,46	0,9±0,4
T-хелперы (CD4), %	29,1±12,3	34,2±10,2	33,1±12,0	39,8±10,6
T-хелперы (CD4), 10 <sup>9</sup> /л	1,0±0,9	0,8±0,6	0,8±0,4	0,6±0,3
T-цитотоксические лимфоциты (CD8), %	18,3±9,4	19,0±8,3*	21,1±8,9	26,9±8,8
T-цитотоксические лимфоциты (CD8), 10 <sup>9</sup> /л	0,5±0,3	0,4±0,4	0,4±0,2	0,4±0,2
B-лимфоциты (CD20), %	14,6±7,4*	12,7±9,5	10,3±4,6	10,5±4,9
B-лимфоциты (CD20), 10 <sup>9</sup> /л	0,5±0,4*	0,2±0,2	0,3±0,2	0,2±0,1
ИРИ (CD4/ CD8)	1,8±1,1	1,9±0,4	1,7±0,5	1,6±0,6
IgG, г/ л	7,8±4,2*	11,9±4,3	11,3±6,3	15,8±9,8
IgA, г/ л	0,9±0,7*	1,2±0,7*	1,9±1,2	1,9±1,1
IgM, г/ л	1,2±0,6	1,6±0,7	1,5±0,8	1,6±0,7
IgE, МЕ/мл	106,6±21,4*	234,5±54,8*	28,6±2,7	43,9±3,1
Фагоцитарное число (ФЧ)	6,5±1,3	6,0±1,4	5,9±1,8	7,3±5,5
Фагоцитарный индекс (ФИ), %	70,0±9,0	57,6±11,0	59,3±13,1	61,4±14,6
ЦИК, ед. опт. пл.	0,018±0,02	0,029±0,03	0,026±0,02	0,028±0,02
Комплемент, CH50	30,8±17,0*	51,0±28,3	64,7±14,8	59,0±7,9

Примечание. \* Статистическая значимость различий  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой (непараметрический U-критерий Манна – Уитни).

В сравнении с детьми контрольной группы у детей с АД обеих возрастных подгрупп (младшей и старшей) были зарегистрированы изменения в клеточном,

гуморальном звеньях иммунной системы, а также в показателях неспецифической системы защиты.

Наибольшие изменения наблюдались у детей младшей возрастной подгруппы (1–6 лет), где достоверная разница в сравнении с детьми аналогичного возраста контрольной группы зарегистрирована по шести показателям из двадцати (относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов, уровни IgA, IgG, IgE, комплемента). Так, уровень В-лимфоцитов, являющихся эффекторами иммунного ответа и основными антителопродуцентами, был статистически значимо выше как в относительном, так и абсолютном содержании в сравнении с детьми контрольной группы. Уровень В-лимфоцитов в относительном содержании был достоверно выше на 29,5% ( $14,6 \pm 7,4\%$  у детей с АлД против  $10,3 \pm 4,6\%$  в контрольной группе;  $df=21$ ,  $p=0,05$ ), в абсолютном содержании в 1,9 раза больше ( $0,5 \pm 0,4$  против  $0,3 \pm 0,2$  у детей с АлД и контрольными значениями соответственно;  $df=20$ ,  $p=0,04$ ). Также у детей с АлД этой возрастной категории в сравнении с показателями группы контроля отмечалась дисиммуноглобулинемия в виде статистически значимого снижения уровней IgA и IgG при значительном повышении IgE (таблица 22). При этом уровни IgA и IgG были ниже соответственно на 52,6% ( $1,0 \pm 0,5$  г/л,  $p=0,01$ ) и на 31,0% ( $3,5 \pm 2,1$  г/л,  $p=0,05$ ) в сравнении с контрольными значениями, а уровень IgE статистически достоверно превышал таковой в группе контроля в 3,7 раза ( $106,6 \pm 21,4$  против  $28,6 \pm 2,7$  МЕ/мл,  $p < 0,001$ ). Так же как и в младшей возрастной подгруппе, у детей с АлД старшей возрастной категории имела место дисиммуноглобулинемия в виде статистически значимого снижения уровня IgA на 36,8% ( $1,2 \pm 0,7$  г/л у детей с АлД против  $1,9 \pm 1,1$  г/л в контрольной группе;  $df=33$ ,  $p=0,04$ ) и повышения IgE в 5,3 раза ( $234,5 \pm 54,8$  против  $43,9 \pm 3,1$  МЕ/мл;  $df=21$ ,  $p=0,002$ ) в сравнении с контрольными значениями детей аналогичного возраста.

Следует отметить, что у детей с АлД уровень IgM не имел статистически значимой разницы в сравнении с контрольными значениями во все возрастные периоды (как в период 1–6 лет, так и в возрасте 7–16 лет).

Среднее содержание комплемента у детей с АлД до 7 лет документировано на уровне  $30,8 \pm 17,0$  СН50, что статистически значимо ниже (в 2 раза) соответствующего показателя детей группы контроля ( $64,7 \pm 14,8$  СН50,  $p=0,0008$ ).

У детей с АлД старшей возрастной подгруппы (7–16 лет) в отличие от детей группы контроля соответствующего возрастного периода зарегистрировано статистически значимое снижение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) в относительном содержании, которое составило  $19,0 \pm 8,3\%$ , что на  $29,4\%$  ( $df=28$ ,  $p=0,04$ ) ниже соответствующего показателя у детей контрольной группы этого же возраста ( $26,9 \pm 8,8\%$ ) (таблица 22).

Таким образом, на основании полученных данных для детей с АлД характерно снижение Т-цитотоксических лимфоцитов (в относительном содержании у детей 7–16 лет), IgG (дети 1–6 лет), IgA (во все возрастные периоды), комплемента (дети 1–6 лет), увеличение В-лимфоцитов (в относительном и абсолютном содержании у детей 1–6 лет), IgE (все возрастные периоды), что свидетельствует о парадоксальном сочетании угнетения клеточного иммунитета и активации клеточно-опосредованной аллергической реактивности и согласуется с результатами ряда исследований [4, 100, 146, 184, 194]. При этом, с одной стороны, отмечается снижение содержания при данном заболевании уровня цитотоксической популяции Т-лимфоцитов (CD8), являющихся, по мнению ряда зарубежных исследователей, ядром корреляционных связей иммунологических параметров при АлД и играющих ведущую роль в генерации первичных очагов на коже [193, 205, 210]. С другой – аллергический дерматит патогенетически связан с суперактивацией В-системы иммунитета и ее дисфункцией, выражающейся в гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е при относительно низкой способности продуцировать антитела других изотипов (IgA, IgG), что в свою очередь ведет к сенсibilизации организма и дисфункции Т-хелперов [173, 211, 219].

### 3.2.2 Характеристика состояния цитокинового профиля у детей с аллергическим дерматитом, получающих базисную терапию и системную озонотерапию

Согласно данным V. Bordignon, J. L. Sinagra et al. (2005), E. Machura, B. Mazur et al. (2007), изменения в системе цитокинов отражают дисбаланс именно в различных популяциях иммунной системы [136, 175]. Вместе с тем, вклад отдельных цитокинов в развитие обострений и формирование различных клинических форм АД у детей изучен недостаточно [32, 57, 60, 65]. В связи с тем, что в Российской Федерации сведения по нормативам содержания цитокинов крови у детей отсутствуют, предварительно оценивалось содержание в крови уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  в контрольной группе.

Результаты сравнительного анализа уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  у детей с аллергическим дерматитом, находящихся на базисном лечении и системной озонотерапии, относительно группы контроля представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика содержания IL-4 (пг/мл) и TNF- $\alpha$  (пг/мл) в крови детей с аллергическим дерматитом, находящихся на базисном лечении (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа), относительно группы контроля (M $\pm$ STD, Me[Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>])

Группы сравнения	IL-4, пг/мл		TNF- $\alpha$ , пг/мл	
	M $\pm$ STD	Me[Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	M $\pm$ STD	Me[Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]
1-я группа (n=24)	39,6 $\pm$ 23,7*	35,5[23,7–51,7]	34,3 $\pm$ 21,3*	26,0[19,1-39,4]
2-я группа (n=19)	41,3 $\pm$ 22,2*	30,9[27,3–57,2]	30,6 $\pm$ 20,9*	20,4[17,6–36,4]
Контрольная группа (n=18)	2,5 $\pm$ 0,7	2,8[2,6–2,9]	3,2 $\pm$ 1,1	3,1[2,3–4,3]

Примечание. \* Статистическая значимость различий p<0,0001 в сравнении с контрольной группой (непараметрический U-критерий Манна – Уитни).

Контрольная группа включала 18 детей и подростков из популяции (средний возраст составил  $6,3 \pm 4,9$  года) с неотягощенным персональным и/или семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит), без хронических и острых инфекционных заболеваний.

Сравнительный анализ показал, что содержание цитокина IL-4 в крови детей с АД, находящихся как на базисном лечении (1-я группа), так и получающих системную озонотерапию (2-я группа), статистически значимо и значительно превышал уровень IL-4 у детей контрольной группы. Так, средний уровень IL-4 в крови составил  $39,6 \pm 23,7$  пг/мл у детей первой и  $41,3 \pm 22,2$  пг/мл у пациентов второй группы, что в 15,0 раза ( $df=32, p=0,0000$ ) и 16,5 раза ( $df=13, p=0,0000$ ) соответственно выше, чем в контроле ( $2,5 \pm 0,7$  пг/мл).

Аналогичные результаты получены при анализе уровня TNF- $\alpha$  крови. У пациентов с АД первой группы среднее содержание TNF- $\alpha$  было в 10,7 раза выше, чем в группе контроля ( $34,3 \pm 21,3$  против  $3,2 \pm 1,1$  пг/мл,  $df=32, p=0,0000$ ), во второй группе – в 9,7 раза выше ( $30,6 \pm 20,9$  против  $3,2 \pm 1,1$  пг/мл,  $df=13, p=0,0000$ ).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о статистически значимом и значительном повышении уровней провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и IL-4 в сыворотке крови у детей с АД, что согласуется с общепризнанной концепцией, отражающей роль TNF- $\alpha$  как пускового фактора, мобилизирующего клетки-эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета в зоне воспаления [32, 36, 37, 46, 57]. Роль IL-4, являющегося продуктом Th-2, заключается в дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, индукции в В-лимфоцитах синтеза IgE [32, 136, 173, 205].

Сравнительный анализ средних значений IL-4 и TNF- $\alpha$  крови у детей с аллергическим дерматитом в зависимости от патогенетического варианта представлен в таблице 24.



Таблица 24 – Средние значения содержания IL-4 (пг/мл) и TNF- $\alpha$  (пг/мл) в крови детей с аллергическим дерматитом в зависимости от патогенетического варианта, M $\pm$ STD, Me[Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Группы сравнения	IL-4		TNF- $\alpha$	
	M $\pm$ STD	Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	M $\pm$ STD	Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]
Атопический дерматит (n=29)	47,2 $\pm$ 23,3*	49,6[30,3–62,6]	32,4 $\pm$ 23,6	23,3[17,7–34,5]
Неатопический дерматит (n=14)	28,2 $\pm$ 18,2	28,3[13,0–42,1]	31,0 $\pm$ 14,1	28,7[20,1–38,2]

Примечание. \* Статистическая значимость различий  $p=0,047$  в сравнении с детьми с неатопическим дерматитом (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Сравнительный анализ уровня цитокинов в крови показал (таблица 24), что у детей с атопическим дерматитом содержание IL-4 достоверно (в 1,7 раза) превышало таковое детей с неатопическим дерматитом ( $df=26$ ,  $p=0,047$ ), тогда как содержание TNF- $\alpha$  не имело статистически значимой разницы между данными патогенетическими вариантами аллергического дерматита ( $df=26$ ,  $p=0,4$ ).

Отношение шансов верификации аллергического и атопического дерматита при увеличении уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  представлено в таблице 25.

Таблица 25 – Отношение шансов аллергического дерматита и его атопического патогенетического варианта у обследуемых с увеличением IL-4+TNF- $\alpha$

Атопический дерматит	Увеличение IL-4+TNF- $\alpha$			ОШ	95% ДИ <sup>#</sup>	p*
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	2 (66,7%)	8 (32%)	10	4,25	2,98; 54,19	0,04
Есть	1 (33,3%)	17 (68%)	18			
Всего	3	25	28			
Аллергический дерматит	Увеличение IL-4+TNF- $\alpha$			ОШ	95% ДИ <sup>#</sup>	p*
	отсутствие	наличие	всего			
Нет	10 (76,9%)	0 (0%)	10	4,35	1,11; 17,15	0,0001
Есть	3 (23,1%)	17 (100%)	20			
Всего	13	17	30			

Примечания. \* Метод сравнения:  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность.

# Вычисление доверительного интервала ОШ по методу Woolf.

При увеличении уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  крови относительный риск или шанс верификации аллергического дерматита и его атопического варианта объективно возрастает более чем в 4 раза: ОШ=4,35; Se – 85%, Sp – 100% (p=0,0001) и ОШ=4,25; Se – 94%, Sp – 20% (p=0,04) соответственно.

Полученные данные дополнительно отражают патогенетическую неоднородность аллергического дерматита и свидетельствуют о более значимом преобладании Th2-типа иммунного ответа с преимущественной выработкой IL-4 при атопическом дерматите в сравнении с неатопическим. В то же время секреция TNF- $\alpha$ , являющегося эндогенным медиатором воспалительной реакции организма, свидетельствует о немаловажной роли его в иммунологической реактивности в развитии как АД, так и НеАД.

Учитывая данные ряда зарубежных и отечественных исследователей [37, 57, 173, 175, 205], показывающих, что синтез Th-2 лимфоцитами IL-4, IL-5, IL-13 стимулирует гуморальное звено иммунитета, а появление TNF- $\alpha$  в крови является основным эндогенным воспалительным медиатором на самых ранних этапах развития воспалительного процесса – для уточнения степени активности гуморального иммунитета и воспалительной активности был проведен анализ уровней IL-4 и ФНО- $\alpha$  крови в зависимости тяжести АД у детей первой и второй групп (таблица 26).

Таблица 26 – Средние исходные значения содержания IL-4 (пг/мл) и TNF- $\alpha$  (пг/мл) в крови детей с аллергическим дерматитом в зависимости от тяжести (M $\pm$ STD, Me[Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>])

Степень тяжести аллергического дерматита	IL-4, пг/мл		TNF- $\alpha$ , пг/мл	
	M $\pm$ STD	Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	M $\pm$ STD	Me[Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]
Легкая (n=13)	40,6 $\pm$ 20,4	48,9[21,5–50,7]	45,2 $\pm$ 24,4	36,9[23,4–62,9]
Среднетяжелая (n=12)	40,0 $\pm$ 22,1	35,3[25,8–54,4]	32,1 $\pm$ 22,9	27,5[20,1–36,4]
Тяжелая (n=18)	43,7 $\pm$ 27,3	35,7[29,0–54,7]	24,2 $\pm$ 14,4*	20,3[17,3–23,9]

Примечание. \* Статистическая значимость различий p=0,02 в сравнении с легкой степенью тяжести аллергического дерматита (непараметрический U-критерий Манна –Уитни).

Результаты исследования показали (таблица 26), что у детей с АлД средний уровень IL-4 крови имел практически равнозначные значения при всех степенях тяжести АлД без достоверной корреляционной связи ( $r_s=0,23$ ,  $p=0,25$ ). При анализе уровня TNF- $\alpha$ , напротив, документирована статистически значимая обратная корреляционная связь в зависимости от степени тяжести (согласно индексу SCORAD) АлД ( $r_s= -0,39$ ,  $p=0,04$ ): максимальное значение TNF- $\alpha$  составило  $45,2\pm 24,4$  пг/мл и зарегистрировано при легком АлД, а минимальное значение  $24,2\pm 14,4$  пг/мл – при тяжелом дерматите с достоверной разницей между показателями ( $df=29$ ,  $p=0,02$ ) (таблица 26). Более низкий уровень TNF- $\alpha$  при тяжелом АлД в сравнении с легким, возможно, объясняется достоверным снижением Th1-лимфоцитов, в оптимальных условиях способных в значительном количестве продуцировать TNF- $\alpha$ .

Динамика средних значений IL-4 и TNF- $\alpha$  у детей на фоне базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика средних значений IL-4 (пг/мл) и TNF- $\alpha$  (пг/мл) у детей на фоне базисной терапии (1 группа) и системной озонотерапии (2 группа),  $M\pm STD$

Группы сравнения	IL-4		TNF- $\alpha$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1 группа (n=24)	$39,6\pm 23,7$	$41,9\pm 24,6$	$34,3\pm 21,3$	$34,8\pm 24,0$
2 группа (n=19)	$41,3\pm 22,2$	$34,3\pm 20,5$	$30,6\pm 20,9$	$39,1\pm 20,7$

Примечание. Методы сравнения: непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок, U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Анализ динамики уровня цитокина IL-4 (таблица 27) после проведенного лечения (базисного у детей первой группы и с использованием системной озонотерапии во второй группе) показал, что его колебания были разнонаправленными, но статистически незначимыми. Так, у детей с АлД первой группы уровень IL-4 крови увеличился на 5,6% ( $2,2\pm 0,9$  пг/мл;  $df=36$ ,  $p=0,39$ ), в то

время как у детей второй группы данный показатель уменьшился на 16,9% ( $7,0 \pm 1,7$  пг/мл;  $df=13$ ,  $p=0,28$ ). При сравнении между первой и второй группами в уровнях IL-4 через один месяц после лечения так же не было документировано достоверной разницы ( $41,9 \pm 24,6$  против  $34,3 \pm 20,5$  пг/мл;  $p > 0,05$ ).

Как указывалось выше, средние значения TNF- $\alpha$  в крови до начала лечения в обеих группах не имели достоверных различий. На фоне системной озонотерапии данный показатель увеличился на 21,7% (на  $8,5 \pm 0,2$  пг/мл;  $df=26$ ,  $p=0,1$ ) в сравнении с исходными данными, а на фоне стандартного лечения он остался практически на прежнем уровне ( $0,5 \pm 2,7$  пг/мл;  $df=44$ ,  $p=0,47$ ) (таблица 27).

В целом полученные данные свидетельствуют, что у детей с аллергическим дерматитом уровень цитокинов IL-4 и TNF- $\alpha$  крови статистически значимо превышает таковой контрольной группы более чем в 15 и почти в 10 раз соответственно. При этом содержание IL-4 в крови оказалось практически равнозначным при всех степенях тяжести АлД без достоверной корреляционной связи, а TNF- $\alpha$ , напротив, характеризовался обратной зависимостью и при тяжелом АлД имел наименьший уровень. Кроме того, уровень IL-4 крови имеет взаимосвязь с патогенетическим вариантом АлД (при atopическом дерматите он достоверно превышает таковой у детей с неатопическим дерматитом), в то время как содержание TNF- $\alpha$  оказалось равнозначным как при atopическом, так и неатопическом дерматите. Согласно анализу сравнения групп по бинарному признаку при сочетании тяжелого дерматита (индекс SCORAD  $>40$  баллов), отягощенной наследственности по atopии, увеличения IL-4 и TNF- $\alpha$  крови, относительный шанс верификации atopического дерматита возрастает почти в 2 раза (ОШ=1,56; 95% ДИ [0,46; 5,26], Se – 57%; Sp – 100%;  $p=0,04$ ). Базисная терапия и системная озонотерапия не оказывают статистически значимого влияния на исходные высокие уровни провоспалительного (TNF- $\alpha$ ) и Th-2-зависимого (IL-4) цитокинов.

### **3.2.3 Характеристика липопероксидационного статуса у детей с аллергическим дерматитом, получающих базисную терапию и системную озонотерапию**

Процесс свободно-радикального окисления является неспецифическим механизмом повреждения биомембран при многих патологических состояниях, в том числе при АД [10, 20, 24, 50, 73, 105]. Но данные отечественных исследователей по состоянию перекисного окисления липидов у взрослого контингента больных с нейродермитом, экземой весьма противоречивы. Так, по данным О. А. Ивановой (1998), Т. А. Главинской (2003), О. А. Биткиной (2008), у больных с нейродермитом отсутствовала исходная интенсификация ПОЛ [15, 25, 33], а по данным Е. С. Шмельковой (2002), И. В. Кошелевой (2000, 2004), у 92,5–82,9% больных АД и экземой – напротив, выявлена интенсификация процессов ПОЛ [55, 95, 130]. В детской практике данные по оценке состояния ПОЛ при АД малочисленны и до конца не изучены. Так, по данным Т. А. Нагаевой (2001), Ю. П. Часовских (2001), Т. В. Лариной (2003), О. Д. Куликовой, Н. Г. Романцова (2002), В. В. Афанасьева (2005), у детей с АД процессы перекисного окисления липидов протекают значительно интенсивнее, чем у здоровых детей [10, 59, 60, 90, 126].

В настоящем исследовании состояние процессов свободно-радикального окисления в плазме и антиоксидантную систему защиты исследовали по следующим показателям: первичным (гидроперекиси липидов – ГПЛ) и вторичным (малоновый диальдегид – МДА) продуктам липопероксидации, общей оксидантной активности плазмы (ООА пл) и общей антиоксидантной активности эритроцитов (ОАА эр). Полученные результаты (таблица 28) сравнивали со значениями контрольной группы, в которую входили 40 детей и подростков (средний возраст  $7,4 \pm 4,2$  года).

Таблица 28 – Характеристика исходного состояния липопероксидационного статуса у детей с аллергическим дерматитом на базисной терапии (1-я группа), системной озонотерапии (2-я группа) и контрольной группы,  $M \pm STD$ ,  $Me[Q_1-Q_3]$

Показатели липопероксидационного статуса		Группы сравнения		
		1-я группа (n=15)	2-я группа (n=18)	Контрольная группа (n=40)
МДА, нмоль/мл	$M \pm STD$	10,0±3,6	9,0±4,0	9,5±2,4
	$Me[Q_1-Q_3]$	8,8 [7,7–12,7]	8,5 [6,2–11,2]	8,7 [7,6–11,7]
ГПЛ, у. е.	$M \pm STD$	3,0±1,0	2,9±1,0	3,2±1,0
	$Me[Q_1-Q_3]$	3,1 [2,1–3,8]	3,1 [2,1–3,8]	3,3 [2,4–4,2]
ОАА плазмы, %	$M \pm STD$	3,3±0,9	3,5±1,0	3,4±0,8
	$Me[Q_1-Q_3]$	3,4 [2,6–3,6]	3,4 [2,7–3,7]	3,5 [2,6–3,8]
ОАА эритроцитов, %	$M \pm STD$	6,9±1,3	7,2±1,4	7,2±1,1
	$Me[Q_1-Q_3]$	6,9 [6,2–7,7]	7,2 [6,5–8,5]	7,2 [6,5–8,2]

Примечание. Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса для независимых групп.

Согласно анализу Краскела-Уоллиса (таблица 28), исходные показатели липопероксидационного статуса не имели межгрупповых статистически значимых различий, в том числе с группой контроля.

Диагностика аллергического дерматита (АлД) равнозначна как при изолированном увеличении молекулярных продуктов липопероксидации – МДА и ГПЛ (ОШ=0,96; 95% ДИ – [0,37; 2,51], Se – 38%, Sp – 61%;  $p=0,13$ ), так и в сочетании со снижением интегрального показателя антиоксидантной защиты – ОАА эр (ОШ=0,84; 95% ДИ – [0,29; 2,49], Se – 24%, Sp – 71%;  $p=0,02$ ). Аналогичные результаты получены и для шанса верификации атопического дерматита при увеличении МДА, ГПЛ (ОШ=1,04; 95% ДИ – [0,2; 5,32], Se – 38%, Sp – 63%;  $p=0,006$ ).

В работе согласно регламенту лаборатории, выполнявшей исследования, за референтные значения ГПЛ были приняты 1,5–3,5 у. е. [6, 22].

Таблица 29 – Динамика средних значений ГПЛ (у. е.) у детей первой и второй групп в зависимости от метода лечения ( $M \pm STD$ ,  $Me[Q_1-Q_3]$ )

Группы сравнения	До лечения		После лечения	
	$M \pm STD$	$Me[Q_1-Q_3]$	$M \pm STD$	$Me[Q_1-Q_3]$
1-я группа (n=15)	3,0±1,0	3,1[2,1–3,8]	3,7±2,7	3,2[2,2–3,8]
2-я группа (n=18)	2,9±1,0	3,1[2,1–3,8]	4,6±3,9*#	2,7[2,4–5,5]
Контрольная группа (n=38)	3,2±1,0	3,3[2,4–4,2]	–	–

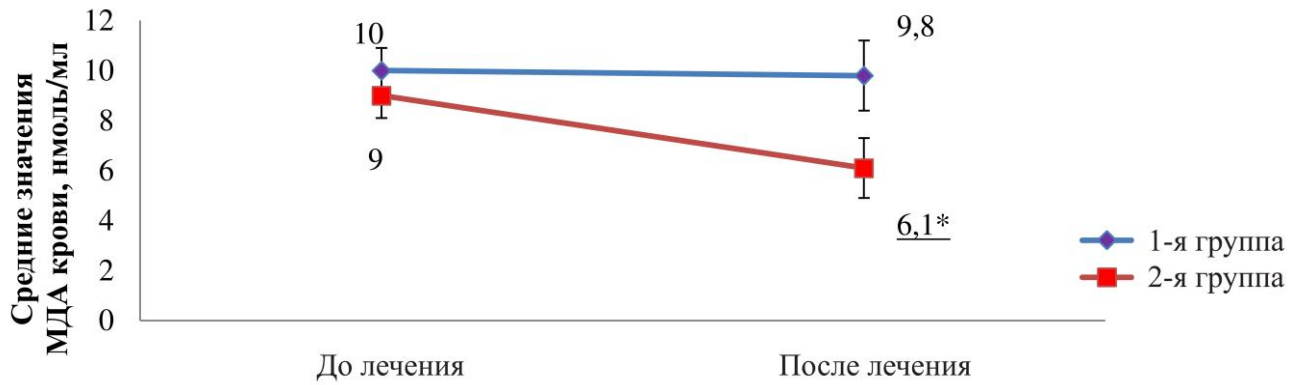
Примечания. \* Статистическая значимость различий ( $p=0,04$ ) в сравнении с исходными данными (непараметрический Т-критерий Вилкоксона).

# Статистическая значимость различий ( $p=0,03$ ) в сравнении с контрольной группой (непараметрический U-критерий Манна – Уитни).

Изучая динамику средних значений ГПЛ, было отмечено, что после системной озонотерапии в виде ректальных инсуффляций озоно-кислородной смеси данный показатель (2-я группа) как первичный продукт липопероксидации достоверно вырос на 37,0% (на  $1,7 \pm 2,9$  у. е.;  $df=32$ ,  $p=0,04$ ) в сравнении с исходными данными и на 30,4% ( $1,4 \pm 2,9$  у. е.;  $df=51$ ,  $p=0,03$ ) в сравнении с группой контроля. На фоне стандартного лечения (1-я группа) уровень ГПЛ увеличился без статистической значимости на 18,9% ( $0,7 \pm 1,7$  у. е.,  $p>0,05$ ) и на 13,5% ( $0,5 \pm 1,7$  у. е.,  $p>0,05$ ) в сравнении с исходным уровнем и уровнем контрольной группы соответственно.

Динамика средних значений МДА у детей после базисного лечения (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) представлена на рисунке 12.

Средние значения МДА до начала лечения в обеих группах не имели статистически значимых различий. На фоне лечения с применением системной озонотерапии (2-я группа) данный показатель уменьшился на 32,2% ( $2,9 \pm 0,9$  нмоль/мл;  $df=32$ ,  $p=0,02$ ) (рисунок 12) и достоверно был ниже такового первой группы на 37,8% ( $3,7 \pm 0,5$  нмоль/мл;  $df=24$ ,  $p=0,03$ ) и группы контроля, на 35,8% ( $6,1 \pm 4,9$  против  $9,5 \pm 2,4$  нмоль/мл;  $df=52$ ,  $p=0,000$ ).



\* Статистическая значимость различий  $p=0,02$  в сравнении с исходными данными (непараметрический Т-критерий Вилкоксона)

Подчеркнутые – статистическая значимость различий  $p=0,03$  в сравнении с 1-й группой (непараметрический U-критерий Манна – Уитни)

Рисунок 12 – Динамика среднего уровня МДА крови у детей на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа)

Базисная терапия не оказала статистически значимого влияния на динамику уровня МДА ( $0,2 \pm 0,5$  ммоль/мл,  $p=0,4$ ).

Динамика уровня ООА плазмы на фоне базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Динамика уровня ООА плазмы (%) у детей после базисного лечения (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа),  $M \pm STD$ ,  $Me[Q_1-Q_3]$

Группы сравнения	До лечения		После лечения	
	$M \pm STD$	$Me[Q_1-Q_3]$	$M \pm STD$	$Me[Q_1-Q_3]$
1-я группа (n=15)	$3,3 \pm 0,9$	3,4 [2,6–3,6]	$3,3 \pm 0,9$	3,4 [2,7–3,6]
2-я группа (n=18)	$3,5 \pm 1,0$	3,4 [2,7–3,7]	$3,6 \pm 2,3$	3,6 [2,0–5,0]
Контрольная группа (n=38)	$3,4 \pm 0,8$	3,5 [2,6–3,8]	–	–

Примечание. Методы сравнения: непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок; U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок; дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса для независимых групп.

Согласно представленным в таблице 30 результатам, показатели ООА плазмы на фоне базисного лечения (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) практически не изменились ( $p=0,5$  и  $p=0,4$  соответственно), что



указывает на отсутствие достоверного влияния базисного лечения и системной озонотерапии на величину ООА плазмы у детей при лечении АД.

Таблица 31– Динамика средних значений ОАА эритроцитов (%) у детей первой и второй групп в зависимости от метода лечения,  $M \pm STD$ ,  $Me[Q_1-Q_3]$

Группы сравнения	До лечения		После лечения	
	$M \pm STD$	$Me[Q_1-Q_3]$	$M \pm STD$	$Me[Q_1-Q_3]$
1-я группа (n=15)	6,9±1,3	6,9 [6,2–7,7]	7,7±2,6	7,5 [6,6–8,5]
2-я группа (n=18)	7,2±1,4	7,2 [6,5–8,5]	<u>8,7±3,1*</u>	<u>8,2 [6,6–11,7]</u>
Контрольная группа (n=38)	7,2±1,1	7,2 [6,5–8,2]	–	

Примечания. \* Достоверность различий  $p=0,04$  в сравнении с исходными данными (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

Подчеркнутые – достоверность различий  $p=0,006$  в сравнении с контрольной группой (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Согласно полученным результатам (таблица 31), в первой группе на фоне лечения уровень ОАА эритроцитов увеличился недостоверно на 11,6% ( $0,8 \pm 1,3\%$ ) и на 6,9% ( $0,5 \pm 1,5\%$ ) в сравнении с исходными данными и данными контрольной группы соответственно ( $p > 0,05$ ). На фоне проводимой системной озонотерапии средний уровень ОАА эритроцитов статистически значимо увеличился в сравнении с исходными данными на 20,8% ( $1,5 \pm 1,7$ ;  $df=32$ ,  $p=0,03$ ) и показателями контрольной группы на 20,8% ( $1,5 \pm 2,0\%$ ;  $df=52$ ,  $p=0,006$ ).

Таким образом, полученные результаты данного исследования отражают позитивное влияние системной озонотерапии с использованием ректальных инсуффляций озono-кислородной смеси на клинические проявления АД в виде регресса индекса SCORAD и составляющих его информационных блоков. В большей степени это касалось регресса ИС у детей с детским периодом АД (на 54,9%), информационных блоков В (55,4%) и С (62,7%), а с учетом возрастного периода – блоков А (65,4%) и В (61,5%) в младенческий период заболевания. Вышеназванные результаты получены в основном за счет детей с НеАД, у которых ИС снизился на 64,8% (против 56,9% – при АД), информационный блок А – на 55,6% (против 32,3% – при АД), блок В – на 61,9% (против 53,6% – при АД).

Результаты исследования показали, что базисная терапия у детей с аллергическим дерматитом не оказала значимого влияния на показатели ПОЛ (согласно ГПЛ, МДА, ООА пл) и на активацию антиоксидантной системы защиты от процессов свободно-радикального окисления (согласно ОАА эр), в то время как включение в схему лечения системной озонотерапии сопровождалось статистически значимым увеличением среднего уровня первичных молекулярных продуктов липопероксидации и активацией по триггерному механизму антиоксидантной системы защиты, в частности интегрального показателя – ОАА эритроцитов. Кроме того, отмечалось достоверное снижение среднего уровня вторичного молекулярного продукта ПОЛ (МДА) как в сравнении с контрольными значениями, так и с уровнем МДА после базисной терапии. Вышеназванная динамика уровня МДА свидетельствует об объективном снижении процессов липопероксидации у детей, использующих ректальные инфузии озono-кислородной смеси и о безопасности применяемой методики [73, 160, 166, 171, 178]. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, характеризующими роль первичных продуктов ПОЛ как активаторов антиоксидантной системы защиты по триггерному механизму [14, 34, 67, 82, 92, 145].

Оценка безопасности системной озонотерапии в лечении аллергического дерматита у детей и подростков проводилась в соответствии с рекомендациями Ассоциации российских озонотерапевтов (2008), Madrid Declaration on ozone therapy (2010), Международной Ассоциации окислительной и озонотерапии (FIOOT), К. Н. Конторщиковой, О. В. Масленникова (2012) [67, 68]. Оценивались следующие показатели: удовлетворительное самочувствие пациентов (согласно индивидуальному анкетированию), уровни общей оксидантной активности плазмы (ООА пл), общей антиоксидантной активности эритроцитов (ОАА эр), анализ которых показал, что побочных явлений и осложнений зафиксировано не было. Это подтверждалось удовлетворительным самочувствием всех пациентов на протяжении всего курса лечения, отсутствием повышения значений ООА пл –  $3,5 \pm 1,0$  и  $3,6 \pm 2,3\%$  соответственно до и после лечения ( $p=0,4$ ) и активацией ОАА эр, уровень которой статистически значимо увеличился как в сравнении с исходными данными на 20,8% ( $7,2 \pm 1,4\%$  до лечения против  $8,7 \pm 3,1\%$  после лечения,  $p=0,03$ ), так и с показателями контрольной группы ( $7,2 \pm 1,1\%$ ,  $p=0,006$ ).

## **ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И НЕАТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

### **4.1 Клиническая оценка эффективности влияния местной озонотерапии с применением озонированного касторового масла при различных нозологических формах аллергического дерматита у детей и подростков**

Наружная терапия является обязательной и важнейшей частью комплексного лечения аллергического дерматита у детей. Она должна быть патогенетически обоснованной и проводиться с учетом патологических изменений в коже, с рациональным использованием топических лекарственных средств и их различных форм [13, 30, 33, 41, 53, 79, 91, 192]. Аллергическое воспаление – хроническое при атопическом дерматите (АД) и транзитное при неатопическом дерматите (НеАД) приводит к повреждению всех слоев кожи, в том числе и эпидермиса. Нарушенные барьерные функции кожи (снижение содержания фосфолипидов, в значительной мере церамидов, дефицит жирных кислот, в том числе ненасыщенных, трансэпидермальная потеря воды, повреждения гидролипидной пленки) [9, 62, 132, 164, 179, 199, 208] способствуют колонизации кожи *S. aureus*. Следовательно, арсенал средств местной терапии, включающих в себя наряду со средствами ухода за кожей, топические кортикостероиды, нестероидные ингибиторы воспалительных цитокинов и противомикробные препараты, должен быть направлен на устранение (уменьшение) воспалительных изменений на коже и связанных с ним основных симптомов (зуд, гиперемия, отек, кожные высыпания), уменьшение сухости кожи, улучшение барьерных функций кожи, профилактику и устранение вторичной инфекции кожи [13, 41, 91, 156, 161, 187, 221].

Согласно II Международной согласительной конференции по атопическому дерматиту (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II, 2003) и консенсусу «Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых» Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии/Американской академии аллергии, астмы и иммунологии/группа PRACTALL (Consensus EAACI/AAAAI/PRACTALL, 2006), расширение арсенала топических средств терапии АД должно сочетаться с разработкой технологий наружного лечения и с учетом эффективного и безопасного местного лекарственного воздействия при различных клинических проявлениях процесса [84, 157, 163, 172].

В связи с этим, учитывая мощное противовоспалительное действие, бактерицидное и фунгицидное свойства озона, на следующем этапе исследования проведена оценка клинической эффективности озонированного растительного (касторового) масла при аллергическом дерматите у детей.

К настоящему времени достаточно изучены реакции озона с липидами, имеющими двойные связи, в результате которых образуются продукты озонлиза липидов – озониды олефинов [16, 78, 196, 216]. Растительные масла (жидкие жиры) под влиянием кислорода воздуха разлагаются и приобретают кислую реакцию (прогоркают), образуя свободные летучие жирные кислоты, раздражающие кожу. Касторовое масло относится к «не высыхающим» и не загустевающим на воздухе, оно не прогоркает, обладает антисептическим действием, хорошо переносится, легко смывается [16, 87]. В чистом виде употребляется для смягчения кожи, очищения очагов поражения от чешуек, корок, удаления остатков применявшихся лекарственных веществ. Вышеназванные характеристики определили выбор именно касторового масла в возможности применения для озонлиза.

В отечественной и зарубежной литературе описаны в основном случаи успешного применения озонированных масел при лечении ран, в том числе ожоговых, воспалительных и при грибковых заболеваниях кожи у взрослого контингента [12, 16, 26, 80, 115, 124]. В педиатрической практике публикации об использовании озонированных масел, в том числе при лечении аллергического

дерматита, единичны и не учитывают его различные формы, стадии, длительность проводимого лечения и побочные действия [29, 56, 58, 120].

На данном этапе настоящего исследования оценивалась степень эффективности местного применения озонированного касторового масла у детей и подростков с АД через 1 месяц по динамике индекса SCORAD (ИС), глобальной оценке терапевтической эффективности (ГОТЭ); потребности в использовании ТКС, выраженности кожного зуда по ВАШ на 15-й и 30-й день лечения.

Первая группа больных находилась на базисной терапии [согласно приказам Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 746 от 11.12.2007 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с атопическим дерматитом» (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи), № 854 от 16.12.2006 «Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным атопическим дерматитом» (при оказании стационарной помощи), рекомендациям научно-практической программы Союза педиатров России «Атопический дерматит: диагностика, лечение, профилактика» (2000), Международного согласительного документа ЕААСI/ААААI/PRACTALL (2006)], включающей элиминационные мероприятия, применение лекарственных препаратов с десенсибилизирующей активностью, средств, повышающих толерантность желудочно-кишечного тракта, местное использование увлажняющего крема и противовоспалительных средств, в том числе топических кортикостероидов (ТКС) II–III класса по потребности [8, 76, 77, 117, 157].

Третья группа помимо базисной терапии получала аппликации озонированного касторового масла 2 раза в день тонким слоем на 15–20 минут в течение 30 дней. В процессе лечения учитывались возможные нежелательные явления – боль и покалывание, эритема, кожные высыпания, аллергические реакции, индивидуальная непереносимость, атрофии. У детей в случае диффузного распространения воспалительного процесса, нестерпимого зуда, при ИС >30 баллов наружную терапию начинали с применения средств, содержащих нефторированные ТКС умеренного и сильного действия (II–III класс активности).

Нанесение ТКС проводили однократно утром открытым способом, чередуя с нанесением увлажняющего крема у детей первой группы и озонированного касторового масла – в третьей.

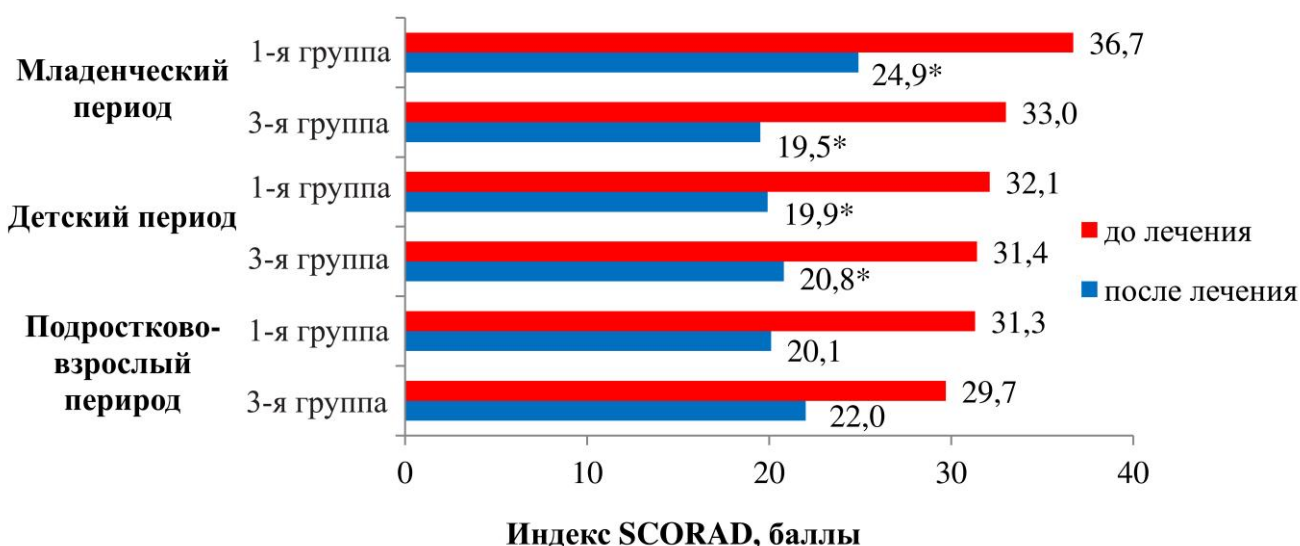
Удельный вес детей, применявших ТКС в обеих группах, был равнозначным – 46,8% (37/79) в первой и 50% (17/34) – в третьей ( $p=0,76$ ). Исходные показатели степени тяжести АД (по индексу SCORAD), представленные в таблице 32, статистически значимо не различались между собой и были сопоставимы в анализируемых группах ( $p>0,05$ ).

Таблица 32 – Средние значения индекса SCORAD (баллы) у детей 1-й и 3-й групп с аллергическим дерматитом до начала лечения ( $M\pm std$ )

Период заболевания	1-я группа (n=79)	3-я группа (n=34)	p
Младенческий	36,7±16,1	33,0±15,6	0,5
Детский	32,1±13,3	31,4±14,2	0,9
Подростково-взрослый	31,3±16,2	29,7±10,9	0,9
Всего	33,9±15,1	31,4±13,4	0,5

Примечание. \* Непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Оценка результатов лечения детей первой группы, получающих базисную терапию, и третьей группы, находившихся на местной озонотерапии с дополнительным использованием аппликаций озонированного масла, проводилась на 30-й день лечения и представлена на рисунке 13.



\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

Рисунок 13 – Динамика средних значений индекса SCORAD (баллы) через 30 дней на фоне базисной терапии (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа) детей с аллергическим дерматитом в зависимости от возрастного периода

Согласно полученным данным, у детей как на базисном лечении (1-я группа), так и с применением местной озонотерапии в виде аппликаций озонированного касторового масла (3-я группа) наблюдалось снижение средних значений ИС во всех периодах заболевания относительно исходных параметров (рисунок 13). Но статистически значимая положительная динамика ИС в обеих группах документирована у детей в младенческом и детском периодах АД. Так, на местной озонотерапии значимое снижение средних значений ИС в младенческий и детский возрастные периоды было практически равнозначным и составило 40,9% ( $13,5 \pm \pm 2,8$  балла;  $p = 0,001$ ) и 33,8% ( $10,6 \pm 3,3$  балла;  $p = 0,04$ ) соответственно. У детей этой же группы в подростково-взрослом периоде обратная динамика среднего значения ИС была недостоверной и составила 25,9% ( $7,7 \pm 0,4$  балла;  $df = 18$ ,  $p = 0,06$ ).

При этом регресс индекса SCORAD у детей первой и третьей групп составил соответственно 1,5 ( $p = 0,001$ ) и 1,7 раза ( $p = 0,005$ ) – в младенческий период, в 1,6 ( $p = 0,000$ ) и 1,5 раза ( $p = 0,001$ ) – в детский, в 1,6 ( $p = 0,09$ ) и 1,4 раза ( $p = 0,2$ ) – в подростково-взрослый.

Необходимо отметить, что документированная статистически значимая положительная динамика ИС у детей с применением местной озонотерапии в отличие от первой группы не потребовала дополнительного усиления стандартной терапии, включая использование ТКС и увлажняющих средств. Напротив, появилась необходимость уменьшения длительности использования ТКС, подтверждающие результаты будут представлены ниже.

Учитывая минимальную (недостовверную) динамику ИС у детей на местной озонотерапии в подростково-взрослом периоде АлД, состав которой, согласно возрастной эволюции и патогенетическому варианту, представлен только АД (100%), но в то же время наличие статистически значимой динамики ИС у детей в детском периоде АлД, включающем также в основном атопическую форму (78,6%), на следующем этапе проведена сравнительная оценка клинической эффективности базисной и местной озонотерапии с целью возможного влияния последней на конкретный патогенетический вариант АлД (атопический и неатопический дерматит). Динамика средних значений ИС детей на фоне базисного лечения и местной озонотерапии в зависимости от патогенетического варианта АлД представлена в таблице 33 и на рисунке 14.

Таблица 33 – Динамика средних значений индекса SCORAD (баллы) через 30 дней на фоне базисной терапии (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа) в зависимости от патогенетического варианта ( $M \pm \text{std}$ )

Патогенетический вариант	1-я группа (n=79)			3-я группа (n=34)		
	n	до лечения	после лечения	n	до лечения	после лечения
Атопический дерматит	61	35,8±16,1	23,5±13,9*	26	33,9±13,7	25,8±14,2*
Неатопический дерматит	18	27,3±8,2	18,3±6,2*	8	23,1±8,7	4,5±3,7**
Всего	79	33,9±15,1	22,3±12,7*	34	31,4±13,4	20,8±15,5*

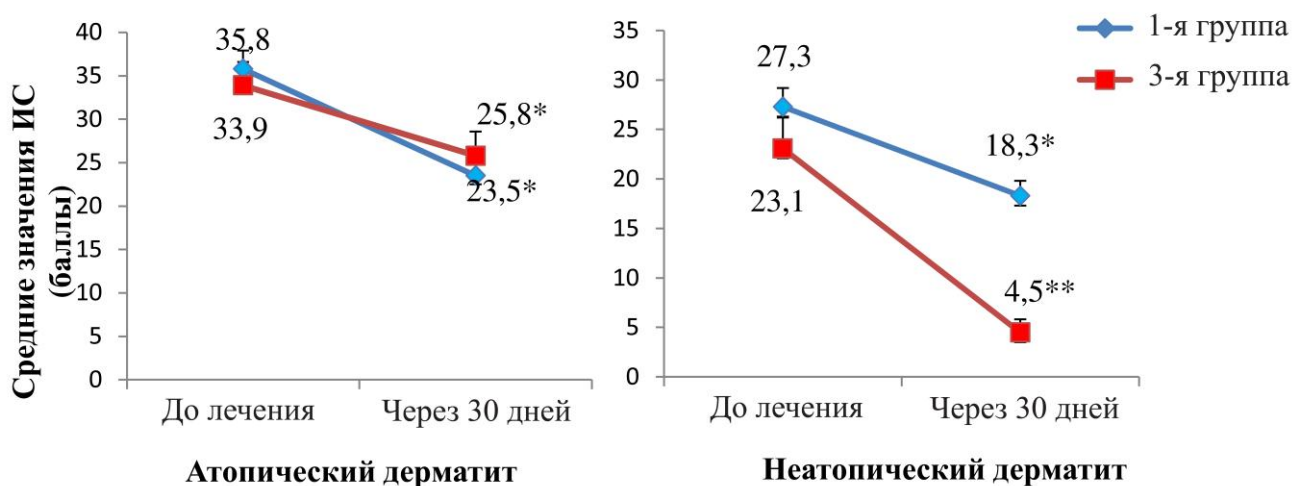
Примечания. \* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

\*\* Статистически значимое различие  $p = 0,0001$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).



Оценка результатов лечения через 30 дней показала, что обратная динамика аллергических проявлений на коже была статистически значимой в обеих группах как при атопической, так и неатопической форме дерматита (таблица 33). Так, у детей на местной озонотерапии с АД среднее значение ИС в сравнении с исходными данными регрессировало на 23,9% ( $8,1 \pm 0,5$  балла;  $df=50$ ,  $p=0,03$ ), с НеАД – на 80,5% ( $18,6 \pm 5,0$  балла;  $df=14$ ,  $p=0,000$ ).

Необходимо отметить, что у детей обеих сравниваемых групп, имеющих атопическую форму, позитивный эффект не имел статистически значимых различий (регресс ИС на 34,4 и 23,9% в первой и третьей группе соответственно,  $p=0,4$ ), тогда как у детей с неатопической формой дерматита, получающих местную озонотерапию, объективно преобладали репаративные процессы в коже (рисунок 14) и регресс ИС был выше в 2,5 раза (на 33% в 1-й группе против 80,5% – в 3-й; ОШ=5,6; 95% ДИ – [1,8; 55,3]; Se – 90%, Sp – 40%;  $p=0,015$ ).



\* Статистическая значимость различий  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными (непараметрический Т-критерий Вилкоксона)

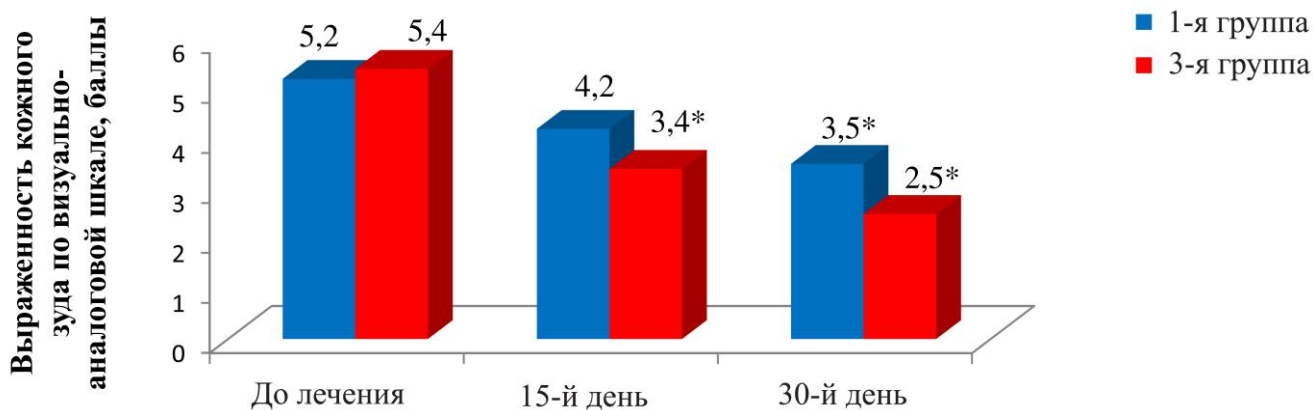
\*\* Статистическая значимость различий  $p = 0,0001$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок)

Рисунок 14 – Динамика снижения средних значений индекса SCORAD у детей на базисной терапии (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа) в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита

Как известно, интенсивный кожный зуд – один из главных и обязательных симптомов атопического дерматита [38, 85, 152, 167, 168]. Еще в 1891 году французский дерматолог Jacquet, а в 1892 году Е. Besnier впервые предположили, что не сыпь является первопричиной зуда, а, напротив, зуд приводит к появлению сыпи. Wise и Sulsberger, предложившие термин «атопический дерматит» в 1933 году, определили это заболевание как «зуд, который покрывается сыпью». В 1936 году Engman et al. выяснили, что травматизация кожи при расчесывании, связанная с зудом, играет важную роль в развитии экзематозных высыпаний на коже. Накоплены убедительные данные, что даже при очень сильном зуде сыпь не появляется, если кожу защитить от расчесывания [117, 203]. Зуд определяет тяжесть заболевания и существенно снижает качество жизни пациента, является основной причиной нарушения сна, приводящей к повышенной раздражительности, а у детей старшего возраста способствует развитию астении и трудности с обучением [9, 74, 98, 107, 169, 179, 200].

Интенсивность зуда оценивалась у детей старше 7 лет (согласно Европейской международной экспертной группе, разработавшей согласительный документ Severity Scoring of Atopic Dermatitis) [39, 206]. В первой группе таких пациентов оказалось 19,0% (15/79), в третьей – 38,2% (13/34).

Исходный показатель выраженности кожного зуда по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в первой группе составил  $5,2 \pm 2,7$  балла, в третьей группе –  $5,4 \pm 3,0$  балла; статистически значимых различий в выраженности кожного зуда между группами не отмечалось ( $p=0,4$ ). Динамика средних значений выраженности кожного зуда у детей с аллергическим дерматитом на стандартном лечении (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа) на 15-й и 30-й день наблюдения представлена на рисунке 15.



\* Статистическая значимость различий  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

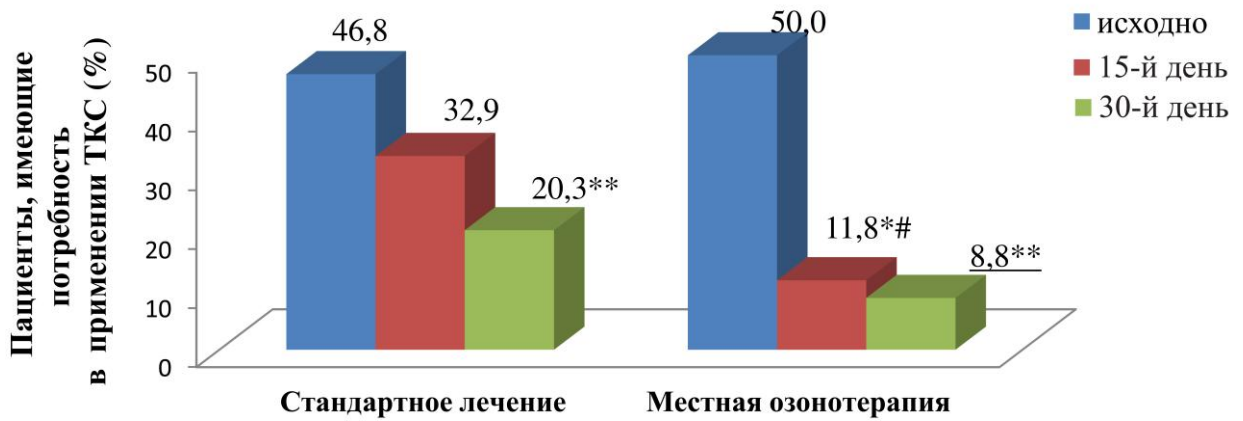
Рисунок 15 – Динамика средних значений выраженности кожного зуда по визуально-аналоговой шкале у детей с аллергическим дерматитом на базисном лечении (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа) через 15 и 30 дней

У пациентов, получающих дополнительно озонированное масло на очаги поражения (3-я группа), уменьшение выраженности кожного зуда происходило быстрее, чем на фоне базисного лечения (1-я группа) (рисунок 15). В первой группе через 15 дней терапии этот показатель в сравнении с исходными данными снизился на 19,2% ( $1,0 \pm 0,4$  балла,  $p = 0,14$ ), и только к 30-му дню снижение симптома зуда оказалось статистически значимым и составило 32,7% ( $1,7 \pm 0,5$  до  $3,5 \pm 0,6$  балла;  $df = 28$ ,  $p = 0,04$ ). У детей третьей группы значимое снижение выраженности кожного зуда отмечалось уже на 15-й день лечения ( $2,0 \pm 0,4$  балла;  $df = 24$ ,  $p = 0,04$ ), что составило 37,0% в сравнении с исходным, причем данный регресс сохранялся на протяжении всего курса, достигнув снижения на 53,7% ( $2,9 \pm 0,3$  балла;  $df = 24$ ,  $p = 0,004$ ).

Патогенетическая терапия аллергического дерматита, как известно, направлена на снижение воспаления кожи [75, 132, 134, 158, 161]. Основными средствами местной противовоспалительной терапии являются ТКС [13, 69, 85]. Из 113 детей и подростков первой и третьей групп большинство пациентов (73,5%; 83/113) не получали ТКС в течение месяца до включения в исследование. Средняя продолжительность применения больными ТКС не различалась

статистически в обеих группах перед исследованием и составила  $10,3 \pm 2,8$  дня в первой группе и  $11,2 \pm 3,1$  дня – в третьей ( $p=0,9$ ). Пациентами как первой (базисное лечение), так и третьей (с применением местной озонотерапии) группы при сохранении симптомов АлД допускалось применение ТКС II–III класса по потребности, если индекс SCORAD исходно составлял 30 и более баллов, что фиксировалось в соответствующем разделе дневника пациента. Таких детей в первой группе оказалось 46,8% [37/79; из них с тяжелым течением 28 детей (75,7%), со среднетяжелым – 9 (24,3%)]; в третьей группе – 50% [(17/34; 11 (64,7%) и 6 (35,3%) детей соответственно с тяжелым и среднетяжелым АлД)] ( $p=0,75$ ). Следовательно, по структуре тяжести дерматита на данном этапе исследуемые группы были однородны и сопоставимы, что отражает корректность статистической обработки.

Результаты исследования показали, что включение озонированного касторового масла в план лечения приводит к существенному и достоверному снижению потребности в ТКС. Доля пациентов первой группы (базисная терапия) и третьей группы (местная озонотерапия), нуждающихся в ТКС по потребности, через 15 и 30 дней терапии представлена на рисунке 16. Согласно полученным данным, на 15-й день терапии количество пациентов первой группы, нуждающихся дополнительно в применении ТКС, уменьшилось в сравнении с исходным на 13,9% ( $p=0,076$ ), что статистически значимо (почти в 3 раза, ОШ=3,8; 95% ДИ – [1,2; 12,0]; Se – 88%, Sp – 30%;  $p=0,02$ ) ниже, чем в группе, получающих местную озонотерапию (38,2%,  $p=0,0011$ ) (рисунок 16).



\* Статистически значимое различие  $p=0,0011$  в сравнении с исходным через 15 дней (двусторонний точный критерий Фишера)

\*\* Статистически значимое различие  $p<0,05$  в сравнении с исходным через 30 дней (двусторонний точный критерий Фишера)

# Статистически значимое различие  $p=0,022$  между группами через 15 дней (двусторонний точный критерий Фишера)

Подчеркнутые – статистически значимое различие  $p=0,05$  между группами через 30 дней (двусторонний точный критерий Фишера)

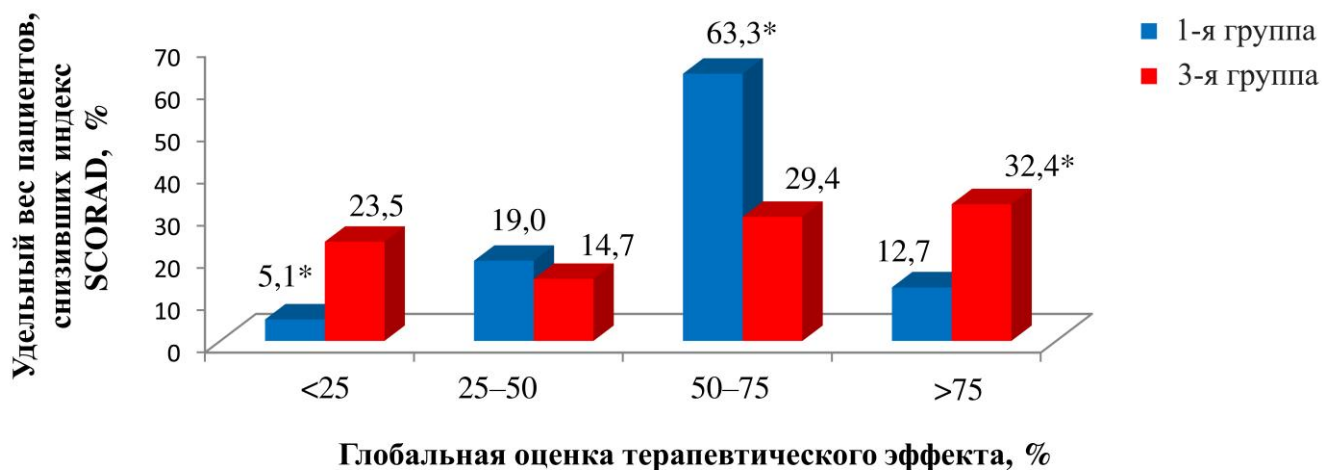
Рисунок 16 – Доля пациентов, получавших топические кортикостероиды по потребности, через 15 и 30 дней базисной терапии (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа)

К концу исследования вышеназванный показатель как на базисной, так и на местной озонотерапии незначимо регрессировал в сравнении с уровнем, документированным на 15-й день (12,6%,  $p=0,073$  и 3%,  $p=0,7$ ), но статистически значимо в сравнении с исходным (26,5%,  $p=0,0005$  и 41,2%,  $p=0,0004$ ). В целом количество пациентов, испытывающих дополнительную потребность в ТКС, в группе на базисной терапии к 30-му дню снизилось в 2,3 раза ( $p=0,035$ ), а на местной озонотерапии – в 5,7 раза ( $p=0,0004$ ), что статистически значимо выше по отношению к больным на базисном лечении (ОШ=2,6; 95% ДИ – [1,4; 9,5]; Se – 90%, Sp – 20%;  $p=0,04$ ).

Следующим и заключительным этапом исследования являлась глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ) лечения детей с АлД [49]. Расчет ГОТЭ проводился следующим образом:

- уменьшение выраженности клинических признаков на 75% и более от исходного уровня (клиническое выздоровление) – отличный результат;
- уменьшение выраженности клинических признаков от 50 до 75% от исходного уровня – хороший результат;
- уменьшение выраженности клинических признаков от 25 до 50% от исходного уровня – удовлетворительный результат;
- уменьшение выраженности клинических признаков менее 25% от исходного уровня – неудовлетворительный результат.

На рисунке 17 представлены результаты ГОТЭ детей на базисной терапии (1-я группа) и с применением местной озонотерапии (3-я группа).



\* Статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (двусторонний точный критерий Фишера)

Рисунок 17 – Глобальная оценка терапевтического эффекта базисной терапии (1-я группа) и с применением местной озонотерапии (3-я группа) у детей с АлД

Анализ результатов терапии в группах сравнения, проведенный по объективному критерию ГОТЭ, дает основания для обобщения о достаточно высокой эффективности обоих методов в лечении АлД у детей и подростков. В первой группе удельный вес детей и подростков, у которых получен неудовлетворительный результат (уменьшение выраженности клинических проявлений менее чем на 25% в сравнении с исходным), оказался статистически значимо меньше в 4,6 раза ( $p = 0,0036$ ), чем детей из третьей группы (5,1%;  $p = 0,05$

против 23,5%;  $p=0,004$  соответственно по группам). Доля пациентов, уменьшивших выраженность клинических признаков от 25 до 50% от исходного уровня (удовлетворительный результат), оказалась практически одинаковой в обеих группах и составила 19,0 и 14,7% ( $p=0,58$ ) соответственно после базисной и местной озонотерапии. Хороший результат статистически значимо чаще в 2,2 раза ( $p=0,001$ ) фиксировался у пациентов на базисной терапии (63,3%;  $p=0,000$ ), чем в группе, дополнительно применявших озонированное масло (29,4%;  $p=0,001$ ). Отличный результат (клиническое выздоровление), напротив, в 2,6 раза чаще ( $p=0,02$ ) документирован у пациентов на местной озонотерапии (32,4%;  $p=0,006$ ), чем у детей на базисном лечении (12,7%;  $p=0,001$ ).

Таким образом, оценка клинической эффективности базисного лечения (1-я группа) и местной озонотерапии с применением озонированного касторового масла (3-я группа) у детей с АлД по динамике индекса SCORAD показала, что общими для обоих методов являлось статистически значимое снижение ИС в младенческий, детский периоды АлД как при атопической, так и при неатопической патогенетической форме. При этом максимальная положительная динамика у детей первой группы достигнута в детский период (регресс ИС 1,6;  $p=0,000$ ), у детей третьей группы – в младенческий период (регресс ИС 1,7 раза;  $p=0,005$ ). Анализ эффективности с учетом патогенетического варианта у детей показал, что ИС у детей на стандартной терапии снизился как при АД, так и при НеАД в 1,5 раза ( $p=0,000$  и  $p=0,001$  соответственно), у детей на фоне местной озонотерапии максимальная эффективность документирована при НеАД (регресс в 5,1 раза;  $p=0,0000$ ) и опередила таковую группы на базисной терапии в 2,5 раза ( $p=0,0001$ ). Оценка эффективности методов лечения на интенсивность зуда по ВАШ показала, что применение озонированного касторового масла (3-я группа) привело к более быстрому снижению интенсивности зуда – статистически значимое снижение на 15-й день лечения (на 37,0%,  $p=0,04$ ), у детей первой группы (стандартная терапия) – к 30-му дню терапии (32,7%,  $p=0,04$ ). Анализ снижения потребности в применении ТКС показал, что через 2 недели терапии количество детей из третьей группы, у которых возникла потребность в

применении ТКС, оказалось в 2,7 раза меньше, чем детей на базисной терапии (11,8 против 32,9% соответственно;  $p=0,022$ ).

На основании изложенных выше данных можно сделать вывод, что местная озонотерапия является эффективным и перспективным методом лечения АлД у детей, так как не уступает, а в ряде случаев (регресс ИС при НеАД, интенсивность зуда, уменьшение длительности применения ТКС) – опережает эффективность базисной терапии.

#### **4.2 Клиническая оценка эффективности применения озонированного касторового масла и Дардия Липо Крема («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия) в терапии атопического дерматита у детей и подростков**

Как известно, стратегия терапии атопического дерматита держится на трех основополагающих позициях, так называемых трех китах, эффективность которых неоднократно доказана и является общепризнанной – это устранение аллергических и неаллергических триггеров, наружная противовоспалительная терапия, лечебно-косметический уход за кожей [4, 8, 17, 30, 54, 79, 84, 91, 157].

На вооружении специалистов в последнее время появились новые поколения наружных некортикостероидных средств для постоянного применения. Среди них препараты, так называемые «лечебные космецевтики», содержащие керамиды, липиды, мочевины, незаменимые жирные кислоты и другие компоненты, направленные на гидратацию и смягчение (липидовосстановление) [87, 117, 121, 153, 177, 181]. Одним из таких современных лечебных космецевтиков, сочетающих в себе оба вышеназванных качества, является Дардия Липо Крем («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия).

На данном этапе исследования проводился сравнительный анализ динамики типичных клинических проявлений атопического дерматита у детей и подростков на фоне применения Дардия Липо Крема и озонированного касторового масла с



целью оценки эффективности терапевтического воздействия последнего. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах (2 группы). Тип исследования – проспективное, продольное за период 2008–2009 гг., при котором репрезентативная выборка составила 56 человек от 2 месяцев до 16,5 года (средний возраст  $6,4 \pm 5,4$  года), из них 25 мальчиков (44,6%), 31 девочка (55,4%) ( $p=0,4$ ).

Динамическое наблюдение за больными проводилось на базе детских отделений (детское нефрологическое, отделение острых респираторных инфекций) ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» и МБУЗ «Городская клиническая больница № 2 – Детская поликлиника» г. Кемерово. Данное исследование осуществлялось на основании решения этического комитета ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия (КемГМА) Росздрава (выписка из протокола заседания № 22/к от 08.11.2006 года) и письменного информированного согласия родителей пациентов с аллергическим дерматитом.

Критерии включения в исследование:

- возраст 2 месяца – 16 лет;
- наличие диагноза «атопический дерматит», верифицированного на основании критериев J. M. Hanifin, G. Rajka (1980) [168, 220, 222];
- стадия атопического дерматита – подострая, хроническая, неполная клиническая ремиссия;
- степень тяжести атопического дерматита – по шкале SCORAD 0–30 баллов;
- отсутствие предшествующей терапии топическими кортикостероидами в течение не менее 8 недель до начала исследования;
- при индексе SCORAD >20 баллов возможно дополнительное использование антигистаминных препаратов 2-го поколения, энтеросорбентов, эубиотиков;
- информированное письменное согласие пациента и/или его родителей об участии в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- дети младше 2 месяцев и старше 16 лет;

- наличие у ребенка признаков вторичной бактериальной, вирусной и грибковой инфекций кожных покровов;
- атопический дерматит в стадии обострения;
- степень тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD >30 баллов;
- предшествующая терапия топическими кортикостероидами в сроки менее чем 8 недель до начала исследования;
- наличие у ребенка острых инфекционных и обострения хронических заболеваний (инфекции мочевыводящих путей, ЛОР-органов, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, паразитарные инвазии);
- любые декомпенсированные заболевания, которые могли бы влиять на участие и клинико-лабораторные результаты исследования;
- несогласие пациента и/или его родителей участвовать в исследовании.

Разработанный дизайн данного этапа исследования представлен в таблице 34.

Таблица 34 – Дизайн исследования

Визит	Показатель
Визит 1 (рандомизация)	Оценка соответствия критериям включения в исследование и критериям исключения Заполнение анкет Регистрация исходных клинических параметров
Визит 2 (15-й день)	Контроль комплаентности к лечению Оценка клинической эффективности терапии по индексу SCORAD Оценка дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) Оценка основных симптомов атопического дерматита: папул, экскориаций, сухости, зуда
Визит 3 (30-й день)	Оценка клинической эффективности терапии по индексу SCORAD Оценка дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) Оценка основных симптомов атопического дерматита: папул, экскориаций, сухости, зуда Глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ) Оценка безопасности терапии

Данный этап исследования соответствует уровню С категорий доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях. Таблица категорий доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях представлена в приложении В.

Контроль эффективности лечения:

– динамика дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) – общая сумма баллов степени выраженности 9 основных симптомов (эритема, отек, мокнутие, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд) по четырехбалльной шкале [54, 75, 124]:

- 0 – отсутствие;
- 1 – слабая;
- 2 – умеренная;
- 3 – значительная выраженность;

– динамика основных симптомов атопического дерматита: папулл, экскориаций, сухости, зуда;

– динамика индекса SCORAD;

– глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ).

Критерии оценки эффективности лечения:

– статистически значимое снижение ДИШС;

– достоверная динамика основных симптомов атопического дерматита;

– статистически значимая динамика индекса SCORAD;

– глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ) [49]:

- отличный результат (3 балла) – уменьшение выраженности клинических признаков на 75% и более от исходного уровня;
- хороший результат (2 балла) – от 50 до 75% от исходного уровня;
- удовлетворительный результат (1 балл) – от 25 до 50% от исходного уровня;
- неудовлетворительный результат (0 баллов) – менее 25% от исходного уровня.

Оценка безопасности и переносимости препарата:

– частота развития нежелательных побочных эффектов:

- боль, покалывание;
- эритема;
- кожные высыпания;
- аллергические реакции;
- индивидуальная непереносимость;
- атрофии.

Исходя из поставленной цели и в зависимости от вида используемого препарата для местного лечения методом стратифицированной рандомизации, дети и подростки были разделены на две однородные группы: 16 пациентов применяли озонированное касторовое масло, 40 человек – группа Дардия Липо Крем, в лечении использовали одноименный препарат.

Для детей, получавших аппликации озонированного масла, озонировалось фармакопейное (высоко очищенное, рафинированное) касторовое масло на аппарате для газовой озонотерапии с деструктором озона АГОД «Квазар» (конструкторское бюро измерительных приборов «Квазар», г. Нижний Новгород; сертификат соответствия РОСС RU.АЯ74.В34055, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08320). Для получения озонированного масла с пероксидным числом от 2,5 до 3,5% в процентах на выделившийся йод, или 1600–2200 мгО<sub>2</sub>/кг, кислотным числом 8–18 мг КОН/г, перфузия озono-кислородной смеси через столб масла проводилась при потоке кислорода 1 л/мин, концентрации озона на выходе из озонатора 20 мг/л, времени барботирования 100 мл масла 20 минут [16, 67, 68]. Озонированное касторовое масло хранилось в темной стеклянной посуде в холодильнике при температуре 4–6 °С [118, 124, 188, 209]. Аппликации озонированного касторового масла на очаги поражения проводились ежедневно 2 раза в день тонким слоем, длительность экспозиции – 15–20 минут в течение месяца.

Дети группы Дардия Липо Крем получали форму лечебного препарата лечебно-косметической линии «Дардия» («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия). Запатентованный состав Дардия Липо Крема представляет собой

эмульсию «вода в масле». Благодаря природным веществам, таким как лактат и глицерин, способствует увлажнению кожи и активному удерживанию воды внутри нее. Совместимый с кожей триглицерид с цепями средней величины (цетеарил этилгексаноат) создает на коже дополнительный защитный слой, поддерживая тем самым ее естественную барьерную функцию. Аппликации Дардия Липо Крема на очаги поражения проводились ежедневно 2 раза в день тонким слоем, экспозиция 15–20 минут в течение месяца.

Исучаемые группы (согласно двустороннему точному критерию Фишера) по гендерному и возрастному признакам, отягощенному семейному анамнезу по аллергическими заболеваниями и продолжительности АД были сопоставимы ( $p>0,05$ ) (таблица 35).

Таблица 35 – Характеристика детей (возрастная, гендерная, анамнестическая), использующих Дардия Липо Крем и озонированное касторовое масло

Показатель	Дардия Липо Крем (n=40)		Озонированное масло (n=16)	
	n	%	n	%
Средний возраст, годы, M±std	6,3±5,6		6,9±5,2	
Дети до года	8	20	4	25
Мальчики	18	45	7	43,8
Девочки	22	55	9	56,3
Отягощенный семейный аллергологический анамнез, из них:	26	65	11	68,8
– по линии матери	15	57,7	6	54,5
– по линии отца	9	34,6	4	36,4
– по обеим линиям	2	7,7	1	6,3
Продолжительность заболевания, месяцы, M±std	77,4±6,9		80,3±10,3	

Примечание. \* Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p>0,05$ .

Клинические симптомы, характеризующие АД, и локализация патологического процесса на коже у пациентов в изучаемых группах представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Характеристика относительной частоты (P) и 95% CI исходных клинических данных детей, использующих Дардия Липо Крем и озонированное касторовое масло

Клинический признак	Дардия Липо Крем (n=40)		Озонированное масло (n=16)	
	n	P [95% CI]	n	P [95% CI]
Повышенная сухость кожи (ксероз)	40	100 [97,6; –]	16	100 [96,9; –]
Остаточные проявления эритематозносквамозных высыпаний (папулы)	19	47,5 [19,8–75,2]	7	43,8 [6,9–88,7]
Экскориации	11	27,5 [7,7–62,7]	5	31,3 [28,9–91,5]
Шелушение	17	42,5 [13,2–71,8]	7	43,8 [6,9–88,7]
Зуд	40	100 [97,6; –]	16	100 [96,9; –]
Локализация: лицо и /или верхние конечности	16	37,5 [7,7–67,3]	6	37,5 [17,6–92,6]
Локализация: верхние и нижние конечности	9	22,5 [15,6–60,6]	4	25,0 [–]
Локализация: спина, грудь, верхние и нижние конечности	10	25,0 [11,7–61,7]	5	31,3 [28,9–95,8]
Изолированное поражение нижних конечностей	4	10,0 [–]	2	12,5 [–]
Индекс SCORAD, баллы	21,4±4,9		20,1±4,9	

Примечание. \* Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p > 0,05$ .

Согласно представленным результатам (таблицы 36, 37), данные исследуемые группы по исходным ведущим клиническим симптомам, характеризующим атопический дерматит, статистически значимых различий не имели.

Пациенты, у которых индекс SCORAD был более 20 баллов, в лечении могли дополнительно использовать антигистаминные препараты 2-го поколения, энтеросорбенты, эубиотики в течение 14 дней. Таких пациентов в основной группе было 50% (8/16), в группе сравнения – 52,5% (21/40),  $p = 0,87$ .

Оценка клинической эффективности озонированного касторового масла и Дардия Липо Крема проводилась по динамике индекса SCORAD, ДИШС и типичным клиническим симптомам АД в подострую, хроническую стадии и стадию неполной клинической ремиссии – сухость кожи (ксероз), зуд, папулообразование и эксфолиации. Исходные характеристики (в баллах) и динамика вышеуказанных показателей через 2 недели и 1 месяц от начала лечения представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Динамика индекса SCORAD и клинических симптомов атопического дерматита на фоне лечения озонированным маслом и Дардия Липо Кремом через 2 недели и 1 месяц ( $M \pm \text{std}$ ) (баллы)

Клинический признак	Дардия Липо Крем (n=40)			Озонированное масло (n=16)		
	1-й визит	2-й визит (15-й день)	3-й визит (30-й день)	1-й визит	2-й визит (15-й день)	3-й визит (30-й день)
Индекс SCORAD	21,4±4,9	12,5±4,6*	12,0±4,4*	20,1±4,9	12,4±4,3*	9,7±3,5*
ДИШС	2,3±1,4	1,6±0,8*	1,2±0,7*	2,3±1,3	1,7±0,9*	1,1±0,8*
Папулы	1,7±0,5	1,3±0,6*	0,7±0,5*	1,7±0,5	1,0±0,5*	0,5±0,5*
Экскориации	1,4±0,7	1,4±0,6	0,8±0,4*	1,5±0,7	1,4±0,5	0,5±0,5**
Сухость	2,3±0,8	1,6±0,6**	1,2±0,4**	2,3±0,8	2,2±0,8	1,5±0,5*
Зуд	3,9±1,6	2,2±1,1*	1,9±0,8*	3,6±1,7	2,3±0,9*	1,9±0,6*

Примечания. \* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

\*\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

В результате проведенного лечения у абсолютного большинства детей вне зависимости от применяемого метода лечения отмечались позитивные и статистически значимые изменения объективного статуса (85 и 81,2%,  $p = 0,73$  в группе, использующих Дардия Липо Крем и озонированное касторовое масло соответственно).

Анализ динамики индекса SCORAD, характеризующего степень тяжести АД, показал, что на 15-й день терапии применение как озонированного растительного масла, так и Дардия Липо Крема приводит к выраженному статистически значимому и равнозначному его снижению на 38,3% ( $7,7 \pm 0,6$  балла;  $p=0,0001$ ) и на 41,3% ( $8,9 \pm 0,3$  балла,  $p=0,0000$ ) соответственно (таблица 33). В динамике на 30-й день терапии озонированным маслом регресс ИС в сравнении с уровнем на 15-й день составил  $2,7 \pm 0,8$  балла (на 21,8%,  $p=0,05$ ), а в группе Дардия Липо Крем он практически не изменился – регресс 4% ( $0,5 \pm 0,2$  балла,  $p=0,5$ ).

Регресс основных симптомов АД по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС) оказался равнозначным у детей в обеих группах как по окончании двухнедельного курса лечения – в 1,4 раза ( $0,6 \pm 0,4$  балла;  $p=0,02$  и  $0,7 \pm 0,6$  балла;  $p=0,0000$ ), так и к концу этапа лечения – в 2,1 раза ( $1,2 \pm 0,5$  балла;  $p=0,0000$ ) и 1,9 раза ( $1,1 \pm 0,7$  балла;  $p=0,0000$ ) соответственно при использовании озонированного масла и Дардия Липо Крема.

Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности озонированного касторового масла, аналогичного Дардия Липо Крему, является статистически значимое уменьшение степени папулообразования кожи через 2 недели от начала терапии – регресс в 1,7 раза ( $0,7 \pm 0,0$  балла,  $p=0,003$ ) и 1,3 раза ( $0,4 \pm 0,2$  балла,  $p=0,001$ ) соответственно (таблица 37). Через 30 дней проводимое лечение привело к статистически значимому почти полному купированию папулезных элементов – регресс на 70,6% ( $1,2 \pm 0,0$  балла,  $p=0,0000$ ) и на 58,8% ( $1,0 \pm 0,0$  балла;  $p=0,0000$ ) соответственно при лечении озонированным маслом и группе Дардия Липо Крем.

Экскориации являются клиническими проявлениями нейрососудистотрофических нарушений в очагах поражения кожи при АД. У детей обеих групп лечение с использованием озонированного масла и Дардия Липо Крема приводило к медленному уменьшению морфологических элементов. Данный клинический симптом статистически значимо уменьшился только к концу исследования (таблица 37). У детей, применявших озонированное масло,



регресс составил в 3 раза ( $1,0 \pm 0,2$  балла;  $p=0,002$ ) и статистически значимо ( $p=0,01$ ) опередил таковой в группе Дардия Липо Крем – 1,8 раза ( $0,6 \pm 0,3$  балла;  $p=0,001$ ).

Важным клиническим признаком и триггерным фактором зуда у больных с АД является сухость кожных покровов. При использовании озонированного масла документировано статистически значимое уменьшение степени выраженности данного признака к окончанию курса терапии (на 34,8%,  $p=0,001$ ). Назначение Дардия Липо Крема по скорости купирования данного симптома опережало озонированное масло, что регистрировалось как на 14-й (на 27,3%;  $p=0,0000$ ), так и на 30-й день терапии (на 45,5%,  $p=0,0000$ ) в сравнении с исходными данными. Статистически значимые межгрупповые различия составили  $0,6 \pm 0,2$  балла ( $p=0,007$ ) и  $0,3 \pm 0,1$  балла ( $p=0,03$ ) через 2 недели и 30 дней терапии соответственно.

Регресс выраженности зуда оказался практически одинаковым у детей в обеих группах как по окончании двухнедельного курса лечения – более чем в 1,5 раза – с  $3,6 \pm 0,4$  балла до  $2,3 \pm 0,2$  ( $p=0,005$ ) и с  $3,9 \pm 0,3$  балла до  $2,2 \pm 0,2$  ( $p=0,0000$ ) при лечении озонированным маслом и группе Дардия Липо Крем соответственно, так и к концу этапа лечения – регресс в 1,9 ( $1,7 \pm 1,1$  балла;  $p=0,001$ ) и 2,1 раза ( $2,0 \pm 0,8$  балла;  $p=0,0000$ ) соответственно при использовании озонированного масла и Дардия Липо Крема.

Следующим и заключительным этапом исследования явилась глобальная оценка терапевтической эффективности (ГОТЭ) лечения детей с атопическим дерматитом озонированным касторовым маслом и Дардия Липо Кремом. Глобальная оценка терапевтической эффективности как объективный анализ результатов лечения детей с АД с использованием озонированного масла и Дардия Липо Крема характеризует достаточно высокую эффективность обоих вариантов терапии, о чем свидетельствует практически равный удельный вес суммарного отличного и хорошего результатов в обеих группах (67,5 и 75,1% соответственно,  $p=0,58$ ), равнозначная величина среднего балла эффективности лечения (2,1 и 1,9;  $p=0,8$  при применении озонированного масла и Дардия Липо

Крема соответственно), отсутствие случаев констатации неудовлетворительного результата при использовании озонированного масла и 3 статистически незначимых случая (7,5%,  $p=0,08$ ) неудовлетворительных результатов лечения в группе Дардия Липо Крем (таблица 38).

Таблица 38 – Глобальная оценка терапевтического эффекта лечения детей с атопическим дерматитом озонированным касторовым маслом и Дардия Липо Кремом

Показатель эффективности лечения	Группа сравнения (n=40)		Основная группа (n=16)	
	n	%	n	%
Отличный результат (3 балла)	11	27,5	5	31,3
Хороший результат (2 балла)	16	40,0	7	43,8
Удовлетворительный результат (1 балл)	10	25,0	4	25,0
Неудовлетворительный результат (0 баллов)	3	7,5	0	0,0
Средний балл эффективности лечения	1,9		2,1	

Примечание. Метод сравнения: двусторонний точный критерий Фишера;  $p>0,05$ .

Полученные результаты, согласно анализу ГОТЭ, регрессу индексов SCORAD и ДИШС, основных симптомов АД (папулообразование, сухость, зуд, эксфолиация), являются основанием для заключения о вероятном патогенетическом терапевтическом действии озонированного масла, обусловленным, прежде всего, противовоспалительным эффектом, а также репаративным воздействием и улучшением микроциркуляции (за счет озонидов олефинов). Вполне реален взаимопотенцирующий эффект данных составляющих озонированного касторового масла.

#### 4.2.1 Оценка безопасности местной озонотерапии в лечении атопического дерматита у детей и подростков

Оценка безопасности местной озонотерапии в лечении атопического дерматита у детей и подростков проводилась в сравнительном аспекте с применением современного, зарегистрированного лечебного космецевтика Дардия Липо Крема на основании регистрации частоты развития нежелательных побочных эффектов, включающих боль и покалывание, эритему, кожные высыпания, аллергические реакции, индивидуальную непереносимость, атрофии [согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов, Фармакологического комитета Минздрава РФ (профессор А. А. Кубанова, 2010), представленных профессором С. В. Ключаревой, 2010)] [40, 48, 49]. Оценка частоты развития нежелательных побочных эффектов проводимой терапии у детей с АД представлена в таблице 39.

Таблица 39 – Сравнительная оценка безопасности и переносимости озонированного касторового масла и Дардия Липо Крема у детей с атопическим дерматитом [на основании показателя «частота развития нежелательных побочных эффектов терапии» (клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов, Фармакологического комитета Минздрава РФ, 2010)]

Клинический симптом	Дардия Липо Крем (n=40)		Озонированное масло (n=16)	
	n	%	n	%
Боль, покалывание в местах нанесения	0	0,0	0	0,0
Эритема	1	2,5	1	6,3
Кожные высыпания	2	5,0	0	0,0
Аллергические реакции	0	0,0	0	0,0
Индивидуальная непереносимость	2	5,0	0	0,0
Атрофии	0	0,0	0	0,0
Всего	5	12,5*	1	6,3

Примечание. \* Статистически значимые различия  $p < 0,05$  (двусторонний точный критерий Фишера).

Анализ возникновения побочных эффектов, согласно объективному показателю, включающему частоту развития нежелательных побочных эффектов терапии [48, 49] при использовании Дардия Липо Крема, показал, что у 5 детей (12,5%,  $p=0,02$ ) данная терапия сопровождается развитием нежелательных реакций со стороны кожных покровов – эритемы, кожных высыпаний, что потребовало отмены препарата и назначения другого космецевтика без дополнительного использования ТКС и антигистаминных препаратов (таблица 39). При лечении озонированным касторовым маслом у одного пациента (6,3%,  $p=0,32$ ) через несколько часов от начала лечения были отмечены незначительные гиперреактивные кожные явления, спонтанно купировавшиеся без дополнительной терапии и не приведшие к отказу от лечения. Вышесказанное демонстрирует безопасность, хорошую переносимость изучаемых средств и свидетельствует о низком уровне аллергенности, что особенно важно, принимая во внимание особенности патогенеза АД, ключевым звеном которого являются аллергические реакции немедленного и замедленного типа.

Таким образом, оценка клинической эффективности озонированного касторового масла в сравнительном аспекте с применением зарегистрированного современного лечебного космецевтика Дардия Липо Крема у детей с АД (индекс SCORAD <30 балла) по динамике ДИШС, индекса SCORAD и основным симптомам атопического дерматита (папулы, эскориации, сухость, зуд) показала, что общими для обоих методов являлось статистически значимое снижение вышеуказанных показателей через 30 дней терапии, отсутствие достоверной динамики со стороны эскориаций на 15-й день лечения. При этом максимальная статистически значимая положительная динамика при использовании Дардия Липо Крема документирована со стороны купирования сухости кожи на 15-й день (на 27,3%;  $p=0,0000$ ) и стабильно нарастающей к 30-му дню (регресс почти в 2 раза,  $p=0,0000$ ) и опережала таковую при использовании озонированного касторового масла (тоже достоверную) как на 15-й день, так и к концу лечения (регресс почти в 1,5 и 1,3 раза;  $p=0,007$  и  $p=0,03$  соответственно). При

использовании озонированного касторового масла доминирующая статистически значимая положительная динамика регистрировалась в процессе репарации эксфолиаций на 30-й день терапии (регресс в 3 раза относительно исходных данных,  $p=0,002$ ), а регресс по отношению к Дардия Липо Крему составил 1,6 раза ( $p=0,01$ ).

Учитывая, что атопический дерматит требует постоянного ухода за кожей (в том числе в стадии ремиссии) с применением современных лечебных космецевтиков, и тот факт, что озонированное касторовое масло не уступает, а в ряде случаев (купирование эксфолиаций) опережает клиническую эффективность одного из таких препаратов – Дардия Липо Крем («Интендис Мануфэкчуриг С.п.А.», Италия), использование озонированного масла может с успехом применяться при хроническом заболевании (АД) с целью значительного уменьшения или полного купирования симптомов, ухудшающих качество жизни.

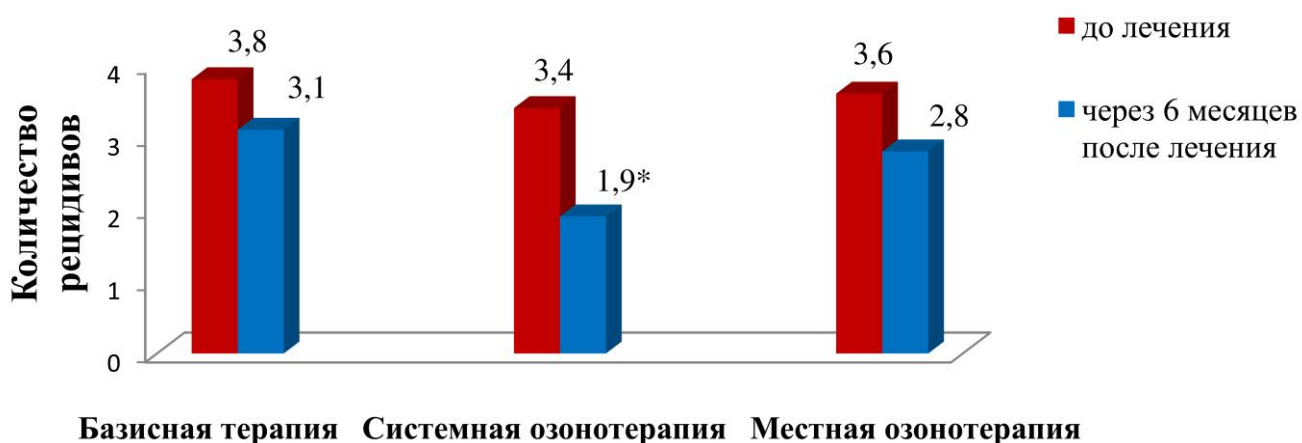
#### **4.3 Проспективный мониторинг эффективности системной и местной озонотерапии в лечении аллергического дерматита у детей и подростков**

В настоящее время ведение пациентов с хроническими дерматитами основано на позициях современной профилактической медицины, направленной на долговременную профилактику обострений, снижение числа рецидивов, увеличение продолжительности ремиссии и расширение «зоны клинического контроля», тем самым улучшая такой немаловажный аспект, как социальная адаптация пациентов и членов их семьи [30, 40, 76, 116]. Накопленный клинический опыт по использованию базисной терапии аллергодерматозов отражает недостаточную эффективность последней, возможно, связанную с низкой комплаентностью, приводящей к увеличению числа пациентов с тяжелым течением заболевания, с высоким риском развития инвалидизирующих форм дерматита [94, 117]. В связи с вышесказанным в настоящем исследовании

проведен проспективный мониторинг эффективности различных видов терапии АД (базисная терапия, комбинированная терапия с включением системной и местной озонотерапии) с контрольным визитом через 6 месяцев.

В данный этап исследования с целью оценки количества рецидивов АД входили дети со стажем заболевания не менее 6 месяцев. В результате количество детей составило 127 человек в возрасте от 9 месяцев до 16,5 года. Исследование завершили (длительность проспективного наблюдения составила 6 месяцев) 119 пациентов (из 151), что составило 78,8% и соответствовало уровню исследования с хорошей обратной связью. Из них 48,7% детей (58/119) получали базисную терапию, 28,6% (34/119) – комбинированное лечение (базисная терапия+системная озонотерапия), 22,7% (27/119) – находились на базисной терапии и местной озонотерапии. Через 6 месяцев оценивались следующие показатели: количественная оценка рецидивов дерматита и объективная оценка степени тяжести АД по индексу SCORAD с определением регресса индекса (R SCORAD) в процентах от первоначального значения.

С целью изучения клинической эффективности озонотерапии проведена количественная оценка рецидивов дерматита, представленная на рисунке 18.



\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  в сравнении с исходными данными (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок)

Рисунок 18 – Количественная оценка рецидивов у детей с аллергическим дерматитом на базисной терапии, системной озонотерапии, местной озонотерапии до лечения и через 6 месяцев после лечения

Установлено, что в течение 6 месяцев после проведения системной озонотерапии число обострений уменьшилось в 1,8 раза в сравнении с аналогичным показателем до лечения (с  $3,4 \pm 1,7$  до  $1,9 \pm 0,8$  раза,  $p=0,001$ ). Число обострений при дополнительном использовании местной озонотерапии статистически недостоверно уменьшилось в 1,3 раза – с  $3,6 \pm 1,5$  раза до лечения против  $2,8 \pm 0,9$  раза через 6 месяцев после лечения ( $p=0,08$ ). У пациентов на базисной терапии через полгода число обострений статистически значимо не изменилось в сравнении с аналогичным показателем до лечения ( $3,8 \pm 1,9$  против  $3,1 \pm 1,5$  раза до лечения и через 6 месяцев соответственно,  $p=0,22$ ).

Динамика индекса SCORAD и его регресс (R SCORAD) у пациентов с АД при различных вариантах лечения в процессе проспективного мониторинга представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Динамика индекса SCORAD и регресс индекса SCORAD (R SCORAD) у пациентов с аллергическим дерматитом при различных вариантах лечения в процессе проспективного мониторинга ( $M \pm \text{std}$ )

Терапия	Индекс SCORAD, баллы			R SCORAD, %	
	до лечения	через 30 дней	через 6 месяцев	до/через 30 дней	до/через 6 месяцев
Базисная терапия	$33,9 \pm 15,1$	$22,3 \pm 12,7^*$	$17,1 \pm 8,4$	$34,2 \pm 2,4$	$49,6 \pm 6,7$
Системная озонотерапия	$36,8 \pm 16,5$	$15,4 \pm 9,6^*$	$9,5 \pm 6,2\#$	$58,2 \pm 6,9$	$74,2 \pm 10,3^{**}$
Местная озонотерапия	$31,4 \pm 13,4$	$20,8 \pm 15,5^*$	$15,6 \pm 8,1$	$33,8 \pm 2,1$	$50,3 \pm 5,3$

Примечания. \* Статистически значимое различие при сравнении с показателем до лечения (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

\*\* Статистически значимое различие  $p < 0,05$  в сравнении с группой на базисной терапии (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

# Достоверность при сравнении с показателем через 30 дней после лечения (непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

Проспективное мониторирование (с контрольным визитом через 6 месяцев) клинической результативности озонотерапии показало (таблица 40), что у пациентов с АД на системной озонотерапии через 6 месяцев R SCORAD превышал аналогичные показатели пациентов на базисной терапии в 1,5 раза ( $p=0,003$ ). У пациентов на местной озонотерапии через 6 месяцев R SCORAD оказался практически равнозначным в сравнении с аналогичным показателем детей на базисной терапии ( $p=0,34$ ).

Таким образом, учитывая статистически значимую динамику значений R SCORAD и количественную оценку рецидивов у пациентов с АД с использованием системной озонотерапии в сравнительном аспекте с аналогичными показателями детей и подростков на базисной терапии, рациональными представляются рекомендации по сочетанию системной озонотерапии и базисного лечения дерматита с целью расширения «зоны клинического контроля» и улучшения качества жизни пациентов.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение детей и подростков с АлД, и в частности с атопическим дерматитом, представляет сложную проблему ввиду особенностей патогенеза заболевания, многообразия фенотипических проявлений, стадийного течения процесса и должно носить этиопатогенетический характер. В настоящее время основным базисным методом лечения АлД среди больных данной возрастной категории являются, прежде всего, мероприятия, направленные на изменение образа жизни, стереотипов питания и поведения больного: элиминация причинных факторов, вызывающих обострение (аллергенные и неаллергенные триггеры), наружная противовоспалительная терапия, системная фармакотерапия, лечебно-косметический уход за кожей. Основным общепризнанным принципом терапии у взрослых является комплексный, индивидуальный подход, в то время как у детей четкая терапевтическая тактика до настоящего времени не определена. Известно, что для детей «вечных» диет не существует! И диета является решающей и эффективной при АД, ассоциированном с пищевой аллергией, а при генетически детерминированном варианте, особенно у детей грудного возраста, диетотерапия оказывает весьма ограниченное воздействие.

Каждая из стадий аллергического ответа может являться объектом действия фармакологических препаратов. Но у детей особенностью медикаментозного лечения, с одной стороны, является возрастное ограничение многих лекарственных препаратов (с 2 лет и старше), с другой – отсутствие четкой достоверности об этиологии триггерного фактора в генезе кожного синдрома (аллергический или неаллергический), приводящее к неоправданному, бесконтрольному назначению медикаментов и парадоксальной полипрагмазии.

Немедикаментозные методы лечения получают все большее число сторонников в связи с высоким уровнем алергизации населения, резистентностью микроорганизмов к создаваемым лекарственным формам и их высокой стоимостью. Повышение эффективности терапии и уменьшение

лекарственной нагрузки – важнейшие задачи, стоящие перед клинической медициной. Данный тезис согласуется и с постулатами II Международной согласительной конференции по atopическому дерматиту (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II, 2003) – расширение арсенала топических средств терапии АД должно сочетаться с разработкой технологий наружного лечения и учетом эффективного и безопасного местного лекарственного воздействия при различных клинических проявлениях процесса [3, 18, 34, 79, 82, 91, 132, 163, 197].

В результате была поставлена цель исследования: обоснование возможности применения системной и местной озонотерапии по результатам динамики клинико-метаболических параметров у детей и подростков с различными формами аллергического дерматита.

Для достижения поставленной цели проводилось открытое рандомизированное, контролируемое, проспективное, продольное исследование за период 2006–2009 гг. на базе кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, детских отделений (детское нефрологическое, отделение острых респираторных инфекций) ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» и муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 – Детская поликлиника» г. Кемерово. Под динамическим наблюдением находились 151 ребенок с различными патогенетическими вариантами аллергического дерматита (АД и НеАД), из них 51,7% девочек (78/151) и 48,3% мальчиков (73/151) в возрасте от 2 месяцев до 16,5 года (средний возраст  $6,5 \pm 4,7$  года), которые в зависимости от фармакотерапевтического режима были рандомизированы на три группы.

Первая группа в количестве 79 детей [средний возраст  $6,1 \pm 3,9$  года, мальчиков 51,9% (41/79) и девочек 48,1% (38/79)], находилась на базисной терапии (сочетание элиминационных мероприятий и применение медикаментозных лекарственных средств как системного (десенсибилизирующие, антигистаминные, улучшающие толерантность желудочно-кишечного тракта,

седативные препараты), так и местного воздействия (противовоспалительные стероидные и нестероидные, смягчающие средства).

Вторая группа детей в количестве 38 человек [средний возраст  $7,1 \pm 5,0$  года, мальчиков 42,1% (16/38), 57,9% девочек (22/38)], получала комплексное лечение, включающее помимо базисной терапии аллергического дерматита ректальные инфузии озono-кислородной смеси. Системная озонотерапия проводилась через день в количестве восьми процедур, доза озона на одно введение составляла 75 мкг/кг.

Третья группа детей – 34 человека (22,5%), средний возраст  $6,3 \pm 5,4$  года, мальчиков 47,1% (16/34), девочек 52,9% (18/34), в качестве дополнительной терапии получала аппликации озонированного касторового масла на очаги поражения ежедневно 2 раза в день с экспозицией 15–20 минут в течение месяца. Критерии включения в группы и дизайн исследования представлены во второй главе и приложении А соответственно.

В процессе рандомизации патогенетическая (нозологическая) форма АлД не учитывалась: у 76,8% обследуемых (116/151) клинические симптомы отвечали международным диагностическим критериям АД, у 23,2% (35/151) – имелись критерии, соответствующие неатопическому дерматиту (НеАД).

Диагноз АД устанавливался в соответствии с диагностическими критериями J. M. Hanifin, G. Rajka (1980), дополненными J. M. Hanifin, K. D. Cooper (1986), признанными как международные The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis (1994), а также в соответствии с критериями Американской академии дерматологии (Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis, 2003), последнего Согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» (Москва, 2006). Чувствительность такого набора критериев составляет 85%, а специфичность – 96%.

Критериями верификации диагноза НеАД являлись признаки, описанные Ю. Е. Малаховским (1979), Ф.К. Манеровым (1979), Ю.Е. Вельтищевым (1984), дополненные и оптимизированные для детей и подростков Ю. И. Ровда (2003) [19,

66, 101, 114, 127], в дальнейшем представленные в «Пересмотренной номенклатуре аллергических заболеваний» European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI, 2001), дополненные при участии World Allergy Organisation (WAO, 2003), клинических рекомендациях для педиатров А. А. Баранова, Р. М. Хаитова, Л. М. Огородова (Союз педиатров России, 2011), К. Н. Суворовой [5, 119, 138, 201]: отсутствие зуда; отсутствие типичной экзематозной сыпи с истинным полиморфизмом высыпаний вне зависимости от стадии воспаления (острая и хроническая) и клинической формы; отсутствие типичной симметричной локализации высыпаний и ее возрастных изменений (для младенческого периода – симметричное поражение кожи в зоне румянца на лице, на экстензорных поверхностях верхних и нижних конечностей, голове; для детского периода – преимущественно складочная и флексорная локализация на конечностях; в подростково-взрослый – поражение в основном верхней части тела, особенно лица, шеи, кистей); дебют кожного синдрома с рождения или с первых недель жизни; отсутствие наследственной предрасположенности в развитии аллергических заболеваний у лиц первой и второй линий родства; нормальный уровень IgE.

До настоящего времени официальная общепринятая классификация АлД, и в частности АД у детей и подростков, отсутствует. В данном исследовании, согласно рекомендации научно-практической программы Союза педиатров России (2000), применялась рабочая классификации АД, предложенная А. А. Ревякиной, И. И. Балаболкиным, Л. С. Намазовой и др. (1998), где также учитывается возрастная эволюция клинико-морфологических форм АлД, согласно И. И. Балаболкину (1999), А. А. Кубановой, Р. М. Хаитову (2002) [4, 5, 8, 31, 117]. В результате включенные в обследование дети в зависимости от возрастного периода заболевания распределялись следующим образом: младенческий период (с возникновением заболевания до 2 лет) – 53 ребенка (35,1%), детский (от 2 до 10 лет) – 67 детей (44,4%), подростково-взрослый (от 10 до 16 лет) – 31 ребенок (20,5%).

В ходе динамического наблюдения оценивались клинические показатели воспалительных изменений на коже по индексу SCORAD и по составляющим его

трем информационным блокам (А – распространенность кожных поражений, В – интенсивность, С – субъективные симптомы (зуд и нарушение сна) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также параклинические показатели цитокинового профиля (TNF- $\alpha$ , IL-4), липопероксидационного статуса [первичные (гидроперекиси липидов – ГПЛ) и вторичные (малоновый диальдегид – МДА) продукты липопероксидации, общая оксидантная активность плазмы (ООА пл) и общая антиоксидантная активность эритроцитов (ОАА эр)] у детей с различными патогенетическими вариантами АлД.

Кроме того, проведена оценка показателей состояния Т- и В-систем лимфоцитов, неспецифических факторов защиты: клинический анализ крови с подсчетом числа лейкоцитов, эозинофилов в лейкоцитарной формуле и удельный вес детей с эозинофилией (количество эозинофилов в лейкоцитарной формуле 5% и более), содержание Т-лимфоцитов (CD3) и их популяций [Т-хелперов (CD4), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8)], В-лимфоцитов (CD20), подсчет иммунорегуляторного индекса (ИРИ – соотношение Т-хелперы/Т-цитотоксические лимфоциты), IgA, IgM, IgG, IgE; фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), система комплемента].

Оценка вышеназванных показателей проводилась до лечения и через 30 дней от начала лечения. Все дети находились в статистически равнозначных условиях: амбулаторное наблюдение в течение 6 и более месяцев, однородный социальный состав, одинаковые условия для контроля и самоконтроля за процессом лечения, элиминационные мероприятия. По половой, возрастной структуре, социальному статусу, «стажу» заболевания, степени тяжести и нозологическим формам АлД, параклиническим показателям все три исследуемые группы были однородными.

Результаты исследования показали, что применение системной озонотерапии в виде ректальных инсуффляций озоно-кислородной смеси совместно с базисной терапией АлД через 30 дней оказывает более эффективное влияние на динамику ИС во все возрастные периоды, а именно: у детей с детским периодом – на 54,9% (с

36,6±15,8 балла до 16,5±9,1;  $p=0,0001$ ), против 38% (с 32,1±13,3 балла до 19,9±10,2;  $p=0,00004$ ) у детей на базисной терапии; в младенческом периоде – на 51,9% (18,3±9,1 балла;  $df=10$ ,  $p=0,02$ ) против 32,2% (11,8±8,5 балла;  $df=71$ ,  $p=0,001$ ) – на базисном лечении; в подростково-взрослом – на 43,4% (16,4±±5,7 балла;  $p=0,032$ ). У пациентов в подростково-взрослом периоде базисная терапия привела к статистически незначимой обратной динамике ИС (с 31,3±±16,2 балла до 20,1±12,1;  $p=0,09$ ).

Учитывая, что в клинической практике генез АлД у детей гетерогенен, была изучена динамика средних значений ИС и кратность его снижения у всех обследованных детей ( $n=151$ ) в зависимости от патогенетического варианта АлД (атопический и неатопический дерматит).

Результаты исследования показали, что на фоне системной озонотерапии произошло статистически значимое снижение значений ИС при обоих вариантах АлД в сравнении с исходными данными, а при НеАД – и в сравнении с результатами базисного лечения. Так, среднее значение ИС детей с АД на фоне применения ректальных инсуффляций статистически значимо снизилось на 56,9% (с 41,1±16,3 балла до 17,7±9,6;  $df=45$ ,  $p=0,0000$ ) в сравнении с исходным, тогда как базисная терапия привела к снижению данного показателя на 34,4% (с 35,8±16,1 балла до 23,5±13,9;  $df=120$ ,  $p=0,001$ ), что почти в 1,7 раза ниже ( $p=0,02$ ). У пациентов с НеАД на фоне проведения системной озонотерапии зафиксировано статистически значимое снижение ИС на 64,8% (14,7±1,8 балла,  $p=0,0000$ ) в сравнении с исходным, а в сравнении с результатами базисного лечения – на 56,3% (10,3±1,5 балла;  $df=25$ ,  $p=0,0006$ ). Необходимо отметить, что при применении ректальных инсуффляций озono-кислородной смеси кратность снижения ИС у детей с НеАД составила 2,8 раза и превосходила таковую у пациентов с АД (регресс ИС в 2,3 раза) ( $p=0,003$ ).

Учитывая данные ряда авторов [31, 39, 100, 117, 205], показывающих, что близкие суммы баллов ИС могут иметь пациенты с различными ведущими клиническими признаками АлД, следующим этапом исследования явилась оценка динамики информационных блоков (А, В, С), составляющих ИС. Через 1 месяц на

фоне системной озонотерапии документировано статистически значимое снижение среднего уровня всех трех составляющих ИС. Так, среднее значение распространенности кожных поражений (блок А) уменьшилось на 35,8% ( $7,3 \pm 1,2\%$ ,  $p=0,001$ ), в то время как на базисной терапии – на 15,1% ( $2,7 \pm 1,1\%$ ,  $p=0,14$ ) в сравнении с исходным. Средние значения информационных блоков В и С имели статистически значимые различия как в сравнении с исходными данными, так и в сравнении со средними значениями блоков В и С детей, получающих базисную терапию. При этом уровень интенсивности кожных поражений (блок В) после лечения значимо снизился на 55,4% (с  $7,4 \pm 3,9$  до  $3,3 \pm 2,5$  балла,  $p=0,001$ ) в сравнении с исходными данными и на 32,7% в сравнении с группой на фоне базисной терапии ( $3,3 \pm 2,5$  балла во 2-й группе против  $4,9 \pm 2,5$  в 1-й;  $df=73$ ,  $p=0,03$ ). Статистически значимое снижение блока С в сравнении с исходным составило 62,7% (с  $5,9 \pm 4,6$  балла до  $2,2 \pm 1,8$ ,  $p=0,001$ ), а относительно первой группы – 37,1% ( $p=0,03$ ).

Исходя из позитивной динамики информационных блоков у детей обеих групп, была проведена оценка данных показателей в различные возрастные периоды АлД, получающих базисную терапию (1-я группа) и ректальные инфузии озono-кислородной смеси (2-я группа). Целью данного этапа исследования являлось уточнение, касающееся возрастной стадии АлД, за счет которой преимущественно отмечалась положительная динамика значений блоков А, В, С.

В результате через 30 дней лечения ректальными инфузиями озono-кислородной смеси статистически значимое снижение уровня блока А и кратность снижения оказались максимальными в младенческий период –  $13,6 \pm 1,2\%$ , что составило 65,4% (кратность снижения – 2,9 раза,  $p=0,02$ ). В детский и подростковый периоды динамика снижения вышеуказанного показателя составила соответственно  $8,4 \pm 0,0\%$  (на 38,5%, кратность снижения – 1,6 раза,  $p=0,04$ ) и  $2,3 \pm 4,5\%$  (на 12,8%, кратность снижения – 1,2 раза,  $p=0,21$ ). Базисная же терапия (1-я группа) не привела к статистически значимому снижению среднего значения блока А ни в одном из возрастных периодов АлД

(регресс на 10,6% ( $p=0,42$ ), 19,4% ( $p=0,30$ ), 20,8% ( $p=0,48$ ) соответственно у детей в младенческую, детскую и подростково-взрослую стадии.

Со стороны значений блока В во второй группе отмечалось его статистически значимое снижение во все возрастные периоды АлД, тогда как в первой группе интенсивность кожных поражений достоверно изменилась у детей в младенческом и детском периодах, а у подростков этого не произошло. Следует подчеркнуть, что даже при возрастных периодах с достоверным снижением блока В (младенческий и детский) эффективность системной озонотерапии опередила базисный метод лечения более чем в 2 раза. Так, у детей второй группы данный показатель снизился на 61,5% ( $p=0,01$ ) и на 58,9% ( $df=31$ ,  $p=0,0000$ ), а в первой группе – на 24,7% ( $df=68$ ,  $p=0,0006$ ) и на 31,1% ( $df=57$ ,  $p=0,0008$ ) соответственно в младенческий и детский периоды.

Регресс среднего значения блока С, включающего субъективные симптомы – зуд и нарушение сна, у пациентов в подростково-взрослом периоде был статистически значимым и практически равнозначным в обеих группах [36,6% ( $df=15$ ,  $p=0,05$ ) и 48,9% ( $df=22$ ,  $p=0,003$ )] соответственно на базисном лечении и системной озонотерапии, тогда как у детей в детском периоде только на системной озонотерапии регресс субъективных симптомов оказался статистически значимым и максимальным, составив 72,9% ( $p=0,02$ ) против 26,5% ( $p=0,12$ ) – при базисном лечении, что в 1,5 раза ( $p=0,0022$ ) превысило таковой в подростково-взрослый период этой же группы.

Оценка эффективности базисного метода и системной озонотерапии у детей по динамике показателей информационных блоков ИС в зависимости от патогенетического варианта АлД (АД и НеАД) показала, что на фоне озонотерапии наиболее эффективная коррекция распространенности кожных поражений в виде снижения среднего уровня блока А достигнута у детей с неатопической формой дерматита – на 55,6% (с  $13,3\pm 10,0$  балла до  $5,9\pm 4,9$ ;  $df=12$ ,  $p=0,03$ ), при atopическом варианте этот показатель оказался ниже почти в 2 раза и составил 32,3% (с  $22,6\pm 11,4$  балла до  $15,3\pm 13,8$ ;  $df=54$ ,  $p=0,02$ ). За период базисного лечения достоверного изменения среднего уровня блока А как у детей с



атопическим, так и с неатопическим вариантом дерматита не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ).

Динамика значений блока В показала, что комбинированная терапия с использованием ректальных инсуффляций озоно-кислородной смеси приводит к статистически значимо более эффективной коррекции интенсивности кожных поражений, которая при АД составила  $4,5 \pm 1,2$  балла (53,6%,  $p = 0,0000$ ) против  $2,2 \pm 0,5$  балла (30,1%,  $p = 0,0000$ ) у детей-«атопиков» на базисной терапии ( $df = 57$ ,  $p = 0,02$ ), при НеАД –  $2,6 \pm 0,5$  балла (61,9%,  $p = 0,0000$ ) против  $0,9 \pm 0,2$  балла (22,5%,  $p = 0,03$ ) у детей, получающих базисную схему ( $df = 22$ ,  $p = 0,000$ ).

Оценка динамики средних значений субъективных симптомов (блок С) проводилась только при АД, так как среди пациентов с НеАД преобладали дети младше 7 лет [39, 204]. ОШ полного купирования субъективных симптомов при сочетании базисной и системной озонотерапии статистически значимо выше (ОШ=3,76, 95% ДИ – [2,69; 37,8], Se – 21%, Sp – 93%;  $p = 0,03$ ), чем на базисной терапии, а значимое снижение субъективных симптомов, несмотря на ОШ=3,42, не имеет объективного различия по отношению к детям и подросткам, получающих только базисное лечение (Se – 33%, Sp – 71%,  $p = 0,17$ ). Так, на системной озонотерапии документировано статистически значимое снижение блока С на 58,5% ( $p = 0,0007$ ) в сравнении с исходными данными, что на 25,8% ( $p = 0,04$ ) в сравнении с динамикой уровня блока С группы на базисной терапии (32,7%,  $p = 0,04$ ).

Таким образом, клиническая оценка результатов лечения показала уменьшение как объективных, так и субъективных признаков воспалительных изменений на коже в обеих группах с АД. Но у пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с системной озонотерапией, лечебные мероприятия оказались более эффективными и статистически значимыми во всех возрастных периодах АД (младенческий, детский, подростково-взрослый) и вне зависимости от патогенетического варианта (атопический дерматит или неатопический), тогда как у детей на изолированной базисной терапии статистически значимая положительная динамика была документирована в

младенческий, детский возрастные периоды в обоих патогенетических вариантах с отсутствием значимой динамики в подростково-взрослый период.

Оценка показателей иммунореактивности по тестам I–II уровней иммунологического обследования проводилась у детей с АлД двух возрастных периодов (1–6 и 7–16 лет), у которых в сравнении с контрольной группой зарегистрированы изменения в клеточном, гуморальном звеньях иммунитета и в показателе неспецифической системы защиты. Наибольшие изменения наблюдались у детей в возрасте 1–6 лет, где достоверная разница в сравнении с контролем зарегистрирована в шести показателях из двадцати (относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов, уровни IgA, IgG, IgE, комплемента).

Уровень В-лимфоцитов в относительном содержании был статистически значимо выше на 29,5% ( $df=21$ ,  $p=0,05$ ), а в абсолютном содержании – в 1,9 раза больше ( $df=20$ ,  $p=0,04$ ) в сравнении с контрольными значениями. Дисиммуноглобулинемия представлена достоверным снижением уровней IgA и IgG при значительном повышении IgE. Так, уровни IgA и IgG были ниже соответственно на 52,6% ( $p=0,01$ ) и на 31,0% ( $p=0,05$ ) в сравнении с контрольными значениями, а уровень IgE статистически значимо превышал таковой в группе контроля в 3,7 раза ( $106,6 \pm 21,4$  против  $28,6 \pm 2,7$  МЕ/мл,  $p=0,0001$ ). Среднее содержание комплемента у детей с АлД до 7 лет документировано на уровне  $30,8 \pm 6,0$  СН50, что более чем в 2 раза ниже соответствующего показателя у детей группы контроля ( $64,7 \pm 3,7$  СН50,  $p=0,0008$ ).

У детей с АлД старшей возрастной группы (7–16 лет) зарегистрировано статистически значимое снижение (на 29,4%) уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) относительно контрольной группы ( $19,0 \pm 3,7\%$  против  $26,9 \pm 1,8\%$ ;  $p=0,04$ ). Дисиммуноглобулинемия (аналогично младшей возрастной подгруппе) была представлена в виде статистически значимого снижения уровня IgA на 36,8% ( $1,2 \pm 0,2$  против  $1,9 \pm 0,2\%$  соответственно у детей с АлД и группой контроля;  $df=33$ ,  $p=0,04$ ) и повышения IgE в 5,3 раза ( $234,5 \pm 54,8$  МЕ/мл у детей с АлД против контрольных значений –  $43,9 \pm 3,1$  МЕ/мл;  $p=0,002$ ).

Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между уровнем эозинофилов крови и степенью тяжести АлД ( $r_{s1}=0,56$ ,  $p=0,001$ ;  $r_{s2}=0,29$ ,  $p=0,04$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о наличии у детей с АлД сочетания угнетения клеточного иммунитета и активации клеточно-опосредованной аллергической реактивности. С одной стороны, у них отмечалось снижение уровня цитотоксической популяции Т-лимфоцитов (CD8), с другой – аллергический дерматит патогенетически связан с суперактивацией В-системы иммунитета и ее дисфункцией, выражающейся в гиперпродукции иммуноглобулинов класса Е (IgE) при относительно низкой способности продуцировать антитела других изотипов (IgA, IgG), что в свою очередь ведет к сенсibilизации организма и дисфункции Т-хелперов и согласуется с данными ряда авторов [4, 100, 146, 173, 184, 194, 211, 219].

Полученные результаты отражали достоверное и значительное повышение исходных (до лечения) уровней провоспалительного (TNF- $\alpha$ ) и Th-2-зависимого (IL-4) цитокинов в сыворотке крови у детей с АлД. При увеличении уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  крови относительный шанс верификации аллергического дерматита и его атопического варианта объективно возрастает более чем в 4 раза: ОШ=4,35; Se – 85%, Sp – 100% ( $p=0,0001$ ) и ОШ=4,25; Se – 94%, Sp – 20% ( $p=0,04$ ) соответственно. Так, средний уровень IL-4 крови при АлД был выше более чем в 15 раз у детей первой ( $39,6\pm 23,7$  пг/мл;  $df=32$ ,  $p=0,0000$ ) и второй ( $41,3\pm 22,2$  пг/мл;  $p=0,0000$ ) групп против  $2,5\pm 0,7$  пг/мл группы контроля. Аналогичные результаты получены и при анализе уровня TNF- $\alpha$  крови, который у пациентов с АлД оказался в 10 раз выше контрольных значений ( $3,2\pm 1,1$  пг/мл) соответственно в первой ( $34,3\pm 21,3$  пг/мл;  $p=0,0000$ ) и второй ( $30,6\pm 20,9$  пг/мл;  $p=0,0000$  групп). Данные результаты согласуются с общепризнанной концепцией, отражающей роль TNF- $\alpha$  как пускового фактора, мобилизирующего клетки-эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета в зоне воспаления и роль IL-4 (продукт Th-2), заключающейся в дифференцировке Т- и В-лимфоцитов и индукции синтеза IgE В-лимфоцитами [32, 36, 37, 46, 57, 136, 173, 175, 205].

Анализ уровней цитокинов крови в зависимости от тяжести АД показал, что уровень IL-4 крови имел практически равнозначные значения при всех его степенях без достоверной корреляционной связи ( $r_s=0,23$ ,  $p=0,25$ ), тогда как для TNF- $\alpha$ , напротив, минимальное значение документировано при тяжелом дерматите ( $24,2\pm 14,4$  пг/мл), а максимальное – при легком ( $45,2\pm 24,4$  пг/мл;  $p=0,02$ ). Получена отрицательная корреляционная связь между уровнем TNF- $\alpha$  и тяжестью дерматита ( $r_s= -0,39$ ,  $p=0,04$ ). Более низкий уровень TNF- $\alpha$  крови при тяжелом АД (в сравнении с легким), вероятно, связан с тем, что основной «плацдарм» воспалительной реакции сосредоточен в коже (эпидермис и дерма), и содержание TNF- $\alpha$  как универсального короткодистантного провоспалительного цитокина, выделяющегося резидентными клетками (кератиноцитами, тучными и дендритными), в крови снижается прямо пропорционально тяжести кожного синдрома, возможно, за счет увеличения локальной экспрессии и связи его с рецепторами на эндотелии сосудов.

Полученные результаты дополняют данные о патогенезе АД, при котором имеет место достоверное снижение Th1-лимфоцитов, в оптимальных условиях способных в значительном количестве продуцировать TNF- $\alpha$  [57].

Кроме того, уровень IL-4 в крови имел зависимость от патогенетического варианта АД: при атопическом дерматите он значимо (в 1,8 раза) превышал таковой у детей с неатопическим дерматитом ( $47,2\pm 23,3$  против  $28,2\pm 18,2$  пг/мл;  $p=0,047$ ). Среднее содержание TNF- $\alpha$  оказалось равнозначным как у детей с АД, так и с НеАД ( $32,4\pm 23,6$  и  $31,0\pm 14,1$  пг/мл,  $p=0,4$ ).

Согласно полученным данным, оба вида терапии не оказали статистически значимого влияния на уровень исследуемых цитокинов. Так, при базисной терапии уровень IL-4 крови увеличился на 5,6% (с  $39,6\pm 23,7$  до  $41,9\pm 24,6$  пг/мл;  $p=0,39$ ), при системной озонотерапии – уменьшился на 16,9% (с  $41,3\pm 22,2$  до  $34,3\pm 20,5$  пг/мл;  $p=0,28$ ). Содержание TNF- $\alpha$  осталось практически без динамики в первой группе –  $34,3\pm 21,3$  до и  $34,8\pm 24,0$  пг/мл после лечения ( $0,5\pm 2,7$  пг/мл;  $p=0,47$ ), во второй группе данный показатель увеличился на 21,7% (с  $30,6\pm 20,9$  до  $39,1\pm 20,7$  пг/мл;  $p=0,1$ ).

Процесс свободно-радикального окисления является неспецифическим механизмом повреждения биомембран, участвует в реорганизации их структуры и функции при многих патологических состояниях, в том числе при АД, что чрезвычайно важно для понимания патогенеза различных заболеваний [10, 20, 24, 50, 73, 105]. В детской практике исследования по оценке состояния ПОЛ при АД немногочисленные, противоречивы и до конца не изучены. Согласно полученным данным, диагностика аллергического дерматита (АлД) равнозначна как при изолированном увеличении молекулярных продуктов липопероксидации – МДА и ГПЛ (ОШ=0,96; 95% ДИ – [0,37; 2,51], Se – 38%, Sp – 61%; p=0,13), так и в сочетании со снижением интегрального показателя антиоксидантной защиты – ОАА эр (ОШ=0,84; 95% ДИ – [0,29; 2,49], Se – 24%, Sp – 71%; p=0,02). Аналогичные результаты получены и для шанса верификации атопического дерматита при увеличении МДА, ГПЛ (ОШ=1,04; 95% ДИ – [0,2; 5,32], Se – 38%, Sp – 63%; p=0,006).

Оценка липопероксидационного статуса детей с АлД показала отсутствие статистически значимых различий в исходном значении показателей как процессов свободно-радикального окисления [первичные (ГПЛ) и вторичные (МДА) продукты липопероксидации, общая оксидантная активность плазмы (ОАА плазмы)], так и антиоксидантной системы защиты (общая антиоксидантная активность эритроцитов) в сравнении с детьми контрольной группы.

Базисная терапия (1-я группа) не сопровождалась достоверными изменениями показателей ПОЛ и активацией антиоксидантной системы защиты от процессов свободно-радикального окисления. У детей на системной озонотерапии регистрировалось статистически значимое увеличение среднего уровня первичных молекулярных продуктов липопероксидации (ГПЛ) и снижение уровня вторичного молекулярного продукта (МДА). Так, уровень ГПЛ увеличился на 37,0% в сравнении с исходными значениями (с  $2,9 \pm 1,0$  у. е. до  $4,6 \pm 3,9$ ; p=0,04) и на 30,4% (p=0,03) в сравнении с группой контроля, уровень МДА снизился на 32,2% (с  $9,0 \pm 0,9$  до  $6,1 \pm 1,2$  нмоль/мл; p=0,02) и на 37,8% (p=0,03) относительно исходных значений и уровня после базисной терапии

соответственно. Необходимо подчеркнуть, что системная озонотерапия приводит к активации по триггерному механизму антиоксидантной системы защиты, в частности её интегрального показателя (ОАА эритроцитов), уровень которого статистически значимо увеличился как в сравнении с исходными данными (на 20,8%;  $1,5 \pm 0,5\%$ ,  $p=0,03$ ), так и показателями контрольной группы (на 20,8%;  $p=0,006$ ).

Таким образом, использование ректальных инфузий озоно-кислородной смеси в комплексной терапии АД у детей и подростков способствует статистически значимому уменьшению признаков воспалительных изменений на коже – регресс индекса SCORAD во все возрастные периоды АД (на 51,9, 54,9, 43,4% в младенческий, детский, подростково-взрослый), при обоих патогенетических вариантах (на 56,9% – при атопическом, на 64,8% – при неатопическом), объективных – блока А [регресс в младенческий (на 65,4%) и детский (на 38,5%) периоды; у детей с АД (на 32,3%) и у пациентов с НеАД (на 55,6%)] и блока В [регресс на 55,4%, в младенческий (на 61,5%), детский (на 58,9%), подростково-взрослый (на 46,9%) периоды; при АД (на 53,6%), при НеАД (на 61,9%), так и субъективных – блок С [регресс на 62,7%, у пациентов с детским периодом (на 72,9%), у подростков (на 48,9%), при АД (на 58,5%)] составляющих ИС.

Наружная терапия является обязательной частью комплексного лечения аллергического дерматита у детей. Учитывая выраженное противовоспалительное действие, бактерицидные и фунгицидные свойства озона, в настоящем исследовании дополнительно оценивалась клиническая эффективность озонированного касторового масла в виде местной озонотерапии при АД у детей. Репрезентативная выборка на данном этапе составила 34 пациента, которые в качестве дополнительной терапии получали аппликации озонированного масла (ОМ) на очаги поражения ежедневно 2 раза в день тонким слоем на 15–20 минут в течение 1 месяца. Исходные показатели степени тяжести АД по ИС, удельный вес детей, нуждающихся в ТКС, в группах, получающих местную озонотерапию и базисную схему (курс – 1 месяц), были сопоставимы. Степень эффективности местной озонотерапии у детей и подростков с АД оценивалась через 1 месяц по

динамике ИС, глобальной оценке терапевтического эффекта (ГОТЭ); потребности в использовании ТКС, выраженности кожного зуда по ВАШ на 15-й и 30-й день лечения.

Оценка клинической эффективности (согласно динамике индекса SCORAD) местной озонотерапии с применением ОМ и базисного лечения через 1 месяц показала статистически значимую положительную динамику в обеих группах в младенческом и детском периодах АлД. Так, на местной озонотерапии значимое снижение средних значений ИС в младенческий и детский возрастные периоды было практически равнозначным и составило 40,9% ( $13,5 \pm 2,8$  балла;  $p=0,001$ ) и 33,8% ( $10,6 \pm 3,3$  балла;  $p=0,04$ ) соответственно против 32,2% ( $p=0,001$ ) и 38,0% ( $p=0,000$ ) на базисной, в подростково-взрослом периоде – на 25,9% ( $7,7 \pm 0,4$  балла;  $p=0,06$ ) против 35,8% ( $p=0,09$ ) на базисной терапии.

Анализ эффективности с учетом патогенетического варианта показал, что обратная динамика аллергических проявлений на коже была статистически значимой как при атопической, так и неатопической форме дерматита в обеих группах, но у детей с НеАД на местной озонотерапии объективно (в 2,5 раза,  $p=0,0001$ ) преобладали репаративные процессы в сравнении с пациентами на базисной терапии (ОШ=5,6; 95% ДИ – [1,8;55,3]; Se – 90%, Sp – 40%;  $p=0,015$ ). У детей с атопической формой дерматита позитивный эффект не имел межгрупповых статистически значимых различий [регресс ИС на 34,4% ( $12,3 \pm 2,2$  балла,  $p=0,000$ ) и 23,9% ( $8,1 \pm 0,5$  балла;  $p=0,03$ ) на базисной и местной озонотерапии соответственно,  $p=0,4$ ].

Оценивая выраженность кожного зуда на 15-й и 30-й день лечения по ВАШ, было отмечено, что в группе, получающих дополнительно ОМ на очаги поражения, скорость регресса кожного зуда была выше: на 15-й день лечения составила 37,0% (с  $5,4 \pm 0,8$  до  $3,4 \pm 0,7$  балла;  $p=0,04$ ) и аккумулировалась на протяжении всего курса, достигнув к 30-му дню снижение на 53,7% ( $p=0,004$ ), что достоверно выше (в 1,9 и 1,64 раза соответственно) показателей группы, получающей базисную терапию (регресс 19,2%,  $p=0,14$  – на 15-й день и 32,7%,  $p=0,04$  – на 30-й день).

Как известно, патогенетическая терапия аллергического дерматита направлена на снижение воспаления кожи и основными средствами местной противовоспалительной терапии являются топические глюкокортикостероиды (ТКС). Результаты исследования показали, что включение ОМ в план лечения приводит к существенному снижению потребности в их применении. Так, на 15-й день лечения пациентов на местной озонотерапии, нуждающихся в дополнительном применении ТКС, оказалось меньше в 2,8 раза (11,8 против 32,9% пациентов на базисном лечении; ОШ=3,8; 95% ДИ – [1,2; 12,0]; Se – 88%, Sp – 30%;  $p=0,02$ ). Следует отметить, что противовоспалительный эффект местной озонотерапии являлся стабильным и потенцировался, и к концу исследования (на 30-й день) в данной группе потребность в дополнительном применении ТКС была ниже (в 2,3 раза) в сравнении с детьми на базисной терапии (8,8 и 20,3% соответственно,  $p=0,14$ ). В целом на фоне местной озонотерапии общее количество пациентов, применявших ТКС, снизилось в 5,7 раза, на базисной терапии – в 2,3 раза (ОШ=2,6; 95% ДИ – [1,4; 9,5]; Se – 90%, Sp – 20%;  $p=0,04$ ).

Анализ результатов через 30 дней терапии, проведенный по объективному критерию – глобальной оценке терапевтического эффекта (ГОТЭ), дает основания для обобщения достаточно высокой эффективности обоих методов лечения АД у детей и подростков. Удовлетворительный результат (уменьшение клинических признаков от 25 до 50% от исходного уровня) оказался практически равнозначным в обеих группах и составил 19,0 и 14,7% ( $p=0,58$ ) соответственно после базисной и местной озонотерапии. Хороший результат статистически значимо чаще в 2,2 раза ( $p=0,001$ ) фиксировался у пациентов на базисной терапии (63,3%;  $p=0,000$ ), чем в группе, дополнительно применявших ОМ (29,4%;  $p=0,001$ ). Отличный результат (клиническое выздоровление), напротив, в 2,6 раза чаще ( $p=0,02$ ) документирован у пациентов на местной озонотерапии (32,4%;  $p=0,006$ ), чем у детей на базисной схеме (12,7%;  $p=0,001$ ). В целом в обеих группах суммарно отличный и хороший результаты имели 76,0 и 61,8% ( $p=0,13$ ) детей на базисной и местной озонотерапии соответственно, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности обоих методов лечения.



В последние 10 лет в ряде европейских научных исследований сформировалась новая альтернативная концепция патогенеза АД – «снаружи-внутри» (outside-inside), согласно которой причиной заболевания является генетически запрограммированный дефект барьерной функции эпидермиса (дефицит керамидов, жирных кислот,  $\gamma$ -линоленовой кислоты,  $\Delta$ -6-десатуразы, дефект белка филаггрина), приводящий к большой трансэпидермальной потере воды [30, 91, 113, 133, 139, 153]. Дополнительным этапом настоящего исследования было сравнение клинической эффективности озонированного касторового масла с действием Дардия Липо Крем («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.» Италия), зарегистрированным современным лечебным средством, структурированным по принципу «вода в масле» и направленным на восстановление гидролипидной мантии кожи [53, 62, 121, 149, 155].

На данном этапе в исследовании участвовали 56 детей с атопическим дерматитом с легким и среднетяжелым кожным синдромом (индекс SCORAD не более 30 баллов), рандомизированные на 2 группы: 16 детей (7 мальчиков и 9 девочек, средний возраст –  $6,9 \pm 5,2$  года, средний ИС  $20,1 \pm 4,9$  балла) наносили на кожу озонированное касторовое масло (ОМ) дважды в день тонким слоем на 15–20 минут. Сорок детей (18 мальчиков, 22 девочки, средний возраст  $6,3 \pm 5,6$  года, средний ИС  $21,4 \pm 4,9$  балла) в лечении применяли Дардия Липо Крем. В динамике оценивались индекс SCORAD, дерматологический индекс шкалы симптомов ДИШС), основные симптомы воспаления на коже – папулообразование, выраженность сухости, эксфолиаций и интенсивность зуда на 15-й и 30-й день наблюдения.

Назначение как ОМ, так и Дардия Липо Крема уже на 15-й день терапии привело к статистически значимому снижению индекса SCORAD, сохраняющемуся и к концу исследования (38,3 против 41,3%,  $p=0,9$  – на 15-й день и 51,7 против 43,9%,  $p=0,8$  – на 30-й день соответственно).

Регресс основных симптомов АД по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС) оказался равнозначным у детей обеих групп как по окончании двухнедельного курса лечения и составил 1,4 раза ( $0,6 \pm 0,4$  балла;

$p=0,02$ ) и  $0,7\pm 0,6$  балла ( $p=0,0000$ ), так и к концу этапа лечения – в 2,1 раза ( $1,2\pm 0,5$  балла;  $p=0,0000$ ) и 1,9 раза ( $1,1\pm 0,7$  балла;  $p=0,0000$ ) соответственно при использовании ОМ и Дардия Липо Крема.

Курс в течение 15 дней местной озонотерапии и Дардия Липо Кремом привел к регрессу степени папулообразования кожи в 1,7 раза ( $p=0,003$ ) и 1,3 раза ( $p=0,001$ ) соответственно, а к 30-му дню – почти к полному купированию папулезных элементов – регресс на 70,6% ( $p=0,0000$ ) и на 58,8% ( $p=0,0000$ ) соответственно при использовании ОМ и Дардия Липо Крема.

Динамика эксориаций как клинических проявлений нейрососудистотрофических нарушений в очагах поражения кожи к двухнедельному сроку лечения у детей обеих групп оказалась статистически незначимой ( $p=0,3$ ), и только к концу периода наблюдения (30-й день) степень выраженности эксориаций достоверно снизилась. У детей на местной озонотерапии динамика опередила таковую в группе Дардия Липо Крем – регресс эксориаций в 3 раза против 1,8 раза соответственно ( $p=0,001$ ).

Степень выраженности сухости кожи в группе детей, применявших местно ОМ, статистически значимо снизилась к 30-му дню терапии (на 34,8%;  $p=0,001$ ). Назначение же Дардия Липо Крема привело к быстрому уменьшению выраженности данного симптома как на 15-й (на 27,3%,  $p=0,0000$ ), так и на 30-й день терапии (на 45,5%,  $p=0,0000$ ) в сравнении с исходными данными.

Регресс выраженности зуда оказался практически одинаковым в обеих группах как по окончании двухнедельного курса лечения – более чем в 1,5 раза, так и к концу этапа лечения – регресс в 1,9 раза ( $p=0,001$ ) и 2,1 раза ( $p=0,0000$ ) соответственно у детей на местной озонотерапии и у пациентов, применявших Дардия Липо Крем.

Глобальная оценка терапевтической эффективности как объективный анализ результатов лечения детей с АД с использованием местной озонотерапии и Дардия Липо Крема характеризует достаточно высокую эффективность обоих вариантов терапии, о чем свидетельствуют практически равная величина среднего балла эффективности лечения (2,1 и 1,9;  $p=0,8$ ), отсутствие случаев

констатации неудовлетворительного результата при использовании ОМ и 3 статистически незначимых случая (7,5%,  $p=0,08$ ) неудовлетворительного результата – при лечении Дардия Липо Кремом.

Как известно, АД требует постоянного, пожизненного ухода за кожей, в том числе в стадии реконвалесценции и ремиссии, с использованием современных лечебных космецевтиков. Тот факт, что ОМ не уступает (согласно динамике индекса SCORAD, ДИШС, купирования папулообразования и зуда), а в некоторых случаях (купирование эксфолиаций) – и опережает клиническую эффективность Дардия Липо Крема («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.» Италия), отвечающему всем стандартам современной дерматологии, использование ОМ может с успехом применяться при таком хроническом заболевании, как атопический дерматит, с целью значительного уменьшения или полного купирования симптомов, ухудшающих качество жизни.

Оценка безопасности местной и системной озонотерапии при лечении аллергического дерматита в данном исследовании показала, что при проведении системной озонотерапии (ректальные инфузии озono-кислородной смеси) побочных явлений и осложнений зафиксировано не было. Это подтверждалось удовлетворительным самочувствием пациентов (согласно индивидуальному анкетированию), отсутствием повышения значений общей оксидантной активности плазмы (ООА пл) и активацией общей антиоксидантной активности эритроцитов (ОАА эр). Анализ возникновения побочных эффектов, согласно объективному показателю «частота развития нежелательных побочных эффектов терапии» при использовании озонированного масла показал, что у одного пациента из 34 (0,34%,  $p=0,82$ ) в начале лечения были отмечены незначительные гиперреактивные кожные явления, спонтанно купировавшиеся через несколько часов без дополнительной терапии и не приведшие к отказу от лечения.

Проспективный мониторинг детей и подростков с АД (с контрольным визитом через 6 месяцев) показал статистически значимую клиническую результативность (эффективность) только системной озонотерапии: R SCORAD превышал аналогичный показатель пациентов на базисной терапии в 1,5 раза

( $74,2 \pm 10,3$  против  $49,6 \pm 6,7\%$ ,  $p=0,04$ ), количество рецидивов дерматита уменьшилось в 1,8 раза ( $p=0,001$ ) в сравнении с показателем до лечения, в то время как на базисной терапии – в 1,2 раза ( $p=0,22$ ).

Таким образом, в результате настоящего исследования обоснована роль местной и системной озонотерапии как немедикаментозного, но эффективного способа лечения с применением натуропатического средства – медицинского озона. Озоно-кислородная смесь (вводимая *per rectum*), обладая мощным окислительным потенциалом, способна сдвигать окислительно-восстановительное равновесие метаболических систем и вызывать компенсаторную мобилизацию и активацию эндогенных антиоксидантов из депо, о чем свидетельствует активация ПОЛ в виде увеличения содержания первичных продуктов липопероксидации (повышение ГПЛ на  $37,0\%$ ;  $p=0,04$ ). При этом по триггерному механизму активируется и антиоксидантная система защиты, о чем свидетельствует увеличение ОАА эр на  $20,8\%$  ( $p=0,03$ ). Восстановление динамического равновесия между свободно-радикальным окислением липидов и антиокислительными процессами организма и саногенеза ПОЛ отражает динамика уровня МДА (вторичный продукт липопероксидации) в виде его снижения (на  $32,2\%$ ;  $p=0,02$ ). Все вышесказанное свидетельствует о статистически значимом снижении процессов липопероксидации у детей и о безопасности применяемой методики.

Учитывая выверенную статистическую значимость местной озонотерапии и комбинированной терапии (в виде сочетания базисной схемы с системной озонотерапией), следует рекомендовать включение озонированного касторового масла и ректальных инсуффляций озоно-кислородной смеси в местную и базисную терапию различных форм АлД (АД, НеАД).

## ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления аллергического дерматита у детей и подростков на фоне системной озонотерапии (ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси) характеризовались:

– снижением индекса SCORAD при атопическом и неатопическом вариантах (с максимальным регрессом при неатопическом) во все возрастные периоды (с наиболее значимым в детский период);

– наибольшим регрессом площади поражений (блок А), интенсивности клинических проявлений (блок В) при неатопическом патогенетическом варианте и в младенческом возрастном периоде;

– снижением субъективных симптомов (блок С) в детский период.

2. Функциональное состояние иммунной системы (согласно иммунологическим тестам I–II уровней) у детей и подростков с аллергическим дерматитом не противоречит общепринятой концепции сочетания угнетения клеточного звена (снижение CD8) и активации клеточно-опосредованной аллергической (атопической) реактивности за счет В-системы, гиперпродукции IgE и IL-4, за исключением выявленной обратной зависимости уровня TNF- $\alpha$  от степени тяжести аллергического дерматита. Особенностью липопероксидационного статуса у детей и подростков с аллергическим дерматитом является отсутствие интенсификации перекисного окисления липидов и активации эндогенной антиоксидантной системы защиты.

3. Системная озонотерапия (ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси) у детей и подростков с аллергическим дерматитом приводит к активации эндогенной антиоксидантной системы защиты (повышение уровня общей антиоксидантной активности эритроцитов), повышению первичных (гидроперекиси липидов) и снижению вторичных (малонового диальдегида) молекулярных продуктов липопероксидации, что характеризует безопасность предлагаемого метода лечения.

4. Сравнительная оценка эффективности озонированного касторового масла и лечебного космецевтика на основе «вода в масле» у пациентов с атопическим дерматитом (индекс SCORAD <30 балла), согласно динамике дерматологического индекса шкалы симптомов, индекса SCORAD и основных клинических проявлений (папулы, эскориации, сухость, кожный зуд), показала, что местная озонотерапия не уступает, а при купировании эскориаций – опережает клиническую эффективность сравниваемого средства, лицензированного и зарегистрированного как лечебный косметический препарат.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для амбулаторно-поликлинического и стационарного этапов оказания медицинской помощи детям и подросткам с аллергическим дерматитом рекомендован алгоритм терапии, включающий дополнительное введение в базисную терапию медицинского озона (ректальные инфузии озон-кислородной смеси в количестве восьми через день с дозой озона на одно введение 75 мкг/кг, концентрацией озона на выходе из озонатора 15 мг/л – в первую неделю лечения, 20 мг/л – в последующие дни, при потоке кислорода 1 л/мин) независимо от степени тяжести, возрастного периода, патогенетического варианта аллергического дерматита.

2. С целью повышения эффективности лечения детей с аллергическим дерматитом в младенческий и детский возрастные периоды, с атопическим дерматитом (индекс SCORAD <30 баллов) для купирования основных симптомов (папулообразование, кожный зуд, эксфолиации) с учетом безопасности, доступности, отсутствия осложнений местной озонотерапии, целесообразны аппликации озонированного масла (ежедневно 2 раза в день тонким слоем на 15–20 минут в течение месяца) в комплексе с базисной терапией.

3. Использование системной озонотерапии в виде ректальных инфузий озон-кислородной смеси и местной озонотерапии (аппликации озонированного касторового масла на очаги поражения кожи) в лечении детей и подростков с аллергическим дерматитом не требует дополнительного контроля за параметрами липопероксидационного статуса.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	– атопический дерматит
АлД	– аллергический дерматит
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ГБУЗ	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГОТЭ	– глобальная оценка терапевтического эффекта
ГПЛ	– гидроперекиси липидов
ДИ	– доверительный интервал
ДИШС	– дерматологический индекс шкалы симптомов
ИС	– индекс SCORAD
МДА	– малоновый диальдегид
НеАД	– неатопический дерматит
ОАА эр	– общая антиоксидантная активность эритроцитов
ОМ	– озонированное масло
ООА пл	– общая оксидантная активность плазмы
ОР	– относительный риск
ОШ	– отношение шансов
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ТКС	– топические кортикостероиды
ААААI	– Американская Академия аллергии, астмы и иммунологии
ЕААСI	– Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии
FIOOT	– Международная Ассоциация окислительной и озоновой терапии
Ig	– иммуноглобулин
IL-4	– интерлейкин-4
R SCORAD	– регресс индекса SCORAD
R SCORAD	– Scoring of Atopic Permatitis
Se	– чувствительность
Sp	– специфичность
TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли- $\alpha$
WAO	– Всемирная Организация Аллергии



**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агафонов, А. С. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни [Текст] / А. С. Агафонов, В. А. Ревякина // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 39–43.
2. Адамкова, Е. Лечение рецидивирующих воспалительных заболеваний у детей методом системной энзимотерапии (ретроспективное мультицентровое исследование) [Текст] / Е. Адамкова // Вопр. соврем. педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 59–64.
3. Азов, Н. А. Комплексное применение озона, КВЧ-терапии и внутривенного иммуноглобулина в коррекции тяжести заболевания ребенка [Текст] / Н. А. Азов // Общая реаниматология. – М., 2006. – С. 241–242.
4. Аллергия у детей: от теории к практике [Текст] / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010. – 668 с.
5. Аллергология и иммунология [Текст] / под общ. ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. – М.: Союз педиатров России. – 2011. – 248 с.
6. Андреева, Л. И. Модификация методов определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой [Текст] / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
7. Атопический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция [Текст] / Н. Г. Кочергин, Е. А. Черникова, У. Г. Билалова и др. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2011. – № 2. – С. 31–33.
8. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика (научно-практическая программа) [Текст] / Союз педиатров России. – М., 2000. – 96 с.
9. Атопический дерматит у детей: клиническая характеристика и этапное лечение [Текст] / Л. М. Огородова, В. К. Пашков, Т. А. Нагаева и др. – Томск: Изд-во ТГУ, 2001. – 104 с.
10. Афанасьев, В. В. Клиническая фармакология реамберина [Текст] : пособие для врачей / В. В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 48 с.

11. Бабкин, А. В. Современные представления этиопатогенеза атопического дерматита [Текст] / А. В. Бабкин, А. В. Апчел, А. А. Стаценко // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 4. – С. 205–210.
12. Байтяков, В. В. Применение озонированного растительного масла (per os) в комплексной терапии псориаза [Текст] / В. В. Байтяков, О. В. Дикова, О. А. Горшенина // Озон в биологии и медицине. – Н. Новгород, 2005. – С. 132–133.
13. Бакулев, А. Л. О роли топических глюкокортикостероидов в лечении атопического дерматита у детей [Текст] / А. Л. Бакулев, Н. Н. Мурашкин // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 5. – С. 118–122.
14. Биологические механизмы эффективности озонотерапии [Текст] / К. Н. Конторщикова, Ю. Р. Ефременко, И. Е. Окрут, А. В. Алясова // Казан. мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 4: прил. – С. 3–4.
15. Биохимические показатели крови, коррелирующие с тяжестью течения атопического дерматита [Текст] / А. О. Ольшамовская, А. В. Бабкин, Р. А. Грашин и др. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2012. – № 1. – С. 35–37.
16. Биткина, О. А. Метод лечения хронических дерматозов озонированными оливковыми маслами «Отри-озонид» и «Отри-суперозонид» [Текст] : пособие для врачей / О. А. Биткина, Г. А. Пантелеева, С. А. Соколов. – Н. Новгород, 2008. – 11 с.
17. Васенькина, Н. А. Особенности иммунной и кроветворной систем при атопическом дерматите у детей города Томска и Томской области [Текст] / Н. А. Васенькина, Т. А. Нагаева, Л. В. Ходкевич // Сибирский государственный университет (г. Томск). — 2004. С. 6–7.
18. Ведерникова, С. В. Комплексная оценка эффективности озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Ведерникова С. В. – Новосибирск, 2009. – 22 с.
19. Вельтищев, Ю. Е. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста) [Текст] / Ю. Е. Вельтищев, В. П. Ветров. – М.: Моск. НИИ педиатрии и дет. хирургии МЗ РФ, 2000. – 96 с.

20. Влияние метформина на состояние свободнорадикального окисления липидов у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом [Текст] / В. В. Бекезин, Л. В. Козлова, О. М. Коваленко и др. // Рос. педиатр. журн. – 2010. – № 1. – С. 17–21.
21. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика [Текст] : научно-практическая программа. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 64 с.
22. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови [Текст] / В. Б. Гаврилов, М. И. Мешкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
23. Гайятт, Г. Принципы клинической практики, основанной на доказанном [Текст] / Г. Гайятт, Д. Ренни. – М.: Медиа-Сфера, 2003. – 382 с.
24. Галактионова, Л. П. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / Л. П. Галактионова // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10–14.
25. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика [Текст] : учебное пособие / А. Н. Герасимов. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 480 с.
26. Главинская Т. А. Озонотерапия дерматозов. 12 лет спустя [Текст] / Т. А. Главинская, О. А. Биткина, С. Л. Криваткин // Озон в биологии и медицине : тез. работ V Всерос. науч.-практ. конф. (г. Нижний Новгород, 21–23 мая 2003 г.). – Н. Новгород, 2003. – С. 151-153.
27. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] : пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
28. Горелова, Ж. Ю. Льняное масло в питании детей с аллергическими болезнями [Текст] / Ж. Ю. Горелова, И. Е. Смирнов, К. С. Ладодо // MEDICINA ALTERNATA. – 2000. – Сент. – С. 23.
29. Гурло, Н. А. Применение озонотерапии при оздоровлении детей с сахарным диабетом [Текст] / Гурло Н. А. // Озон в биологии и медицине : материалы 4-й укр.-рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Мисхор, 2008. – С. 129–132.

30. Деева, Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование и сравнительная эффективность противовоспалительной терапии легкого и среднетяжелого атопического дерматита у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Деева Е. В. – Томск, 2009. – 24 с.
31. Детская аллергология [Текст] : руководство для врачей / под ред. А. А. Баранова, И. И. Балаболкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 687 с.
32. Динамика цитокинового профиля при аллергических заболеваниях у детей [Текст] / Е. В. Просекова, В. В. Деркач, Т. Н. Шестовская и др. // Тихоокеан. мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 20–22.
33. Иванов, О. Л. Атопический дерматит: современные представления [Текст] / О. Л. Иванов, А. Н. Львов, А. В. Миченко // Рус. мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 1362–1366.
34. Иванова, О. А. Применение озона у больных нейродермитом с учетом состояния иммунного статуса, про- и антиоксидантной системы [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Иванова О. А. – М., 1998. – 14 с.
35. Ильина, Н. И. Эпидемия аллергии – в чем причины? [Текст] / Н. И. Ильина // Рос. аллергол. журн. – 2004. – № 1. – С. 37–41.
36. Иммунология [Текст] : практикум : учебное пособие / под ред. Л. В. Ковальчук, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
37. Иммуномодулирующая и противовирусная терапия атопического дерматита [Текст] / П. А. Скрипкина, Е. В. Матушевская, В. С. Григорьев, Е. В. Свищевская // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2008. – № 2. – С. 30–37.
38. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний [Текст] / И. В. Манина, А. Ю. Сергеев, И. Н. Григорьева, Е. В. Кудрявцева // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 6–10.
39. Индекс SCORAD – объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите [Текст] / Д. С. Коростовцев, И. В. Макарова, В. А. Ревякина, И. А. Горланов // Аллергология. – 2000. – № 3. – С. 39–43.
40. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита [Текст] / А. А. Кубанова, Д. В. Прошутинская, Л. В. Текучева, И. Н. Авдиенко // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 20–26.

41. Исследование эффективности, безопасности и переносимости косметических средств для базового ухода и гигиены в комбинированной терапии больных atopическим дерматитом легкой и средней степени тяжести [Текст] / Е. В. Соколовский, К. Н. Монахов, А. Ю. Лоншакова-Медведева и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2012. – № 2. – С. 64–72.
42. Казначеев, К. С. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с atopическим дерматитом на фоне применения крема «Скин-Кап» [Текст] / К. С. Казначеев, Л. Ф. Казначеева, А. В. Молокова // Аллергология. – 2006. – № 3. – С. 7–11.
43. Катунина, О. Р. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах [Текст] / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39–46.
44. Кениксфест, Ю. В. Заболеваемость atopическим дерматитом детей и подростков в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [Текст] / Ю. В. Кениксфест // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 8–13.
45. Кетлинский, С. А. Цитокины [Текст] / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
46. Клеточно-цитокиновые ассоциации при atopическом дерматите [Текст] / Т. И. Саликова, В. В. Климов, Т. В. Кошовкина и др. // Рос. иммунол. журн. – 2008. – Т. 2, № 2–3. – С. 217.
47. Клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом [Текст] / под ред. А. А. Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – 40 с.
48. Клинические особенности течения atopического дерматита у детей при применении «сухих» углекислых ванн [Текст] / Л. Ф. Казначеева, В. В. Масерова, К. С. Казначеев, Н. В. Геращенко // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. – № 2. – С. 17–20.
49. Ключарева, С. В. Результаты сравнительного исследования косметической линии «Айсида» и стандартных схем терапии у пациентов с чувствительной кожей и хроническими дерматозами [Текст] / С. В. Ключарева. – М., 2010. – 58 с.
50. Конторщикова, К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии [Текст] : учебное пособие / К. Н. Конторщикова. – Н. Новгород, 2000. – 24 с.

51. Коростовцев Д. С. К вопросу о диагнозе «Атопический дерматит» и методологических проблемах его изучения [Текст] / Д. С. Коростовцев // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 109–110.
52. Короткий, Н. Г. Современная наружная и физиотерапия дерматозов [Текст] / Н. Г. Короткий, А. В. Таганов, А. А. Тихомиров. – М.: Экзамен, 2007. – 703 с.
53. Кохан, М. М. Эффективность сочетанного применения наружных средств терапии и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом [Текст] / М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Г. М. Новиков // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2007. – № 4. – С. 55–60.
54. Кочергин, Н. Г. Атопический дерматит, качество жизни и приверженность к лечению [Текст] / Н. Г. Кочергин, Н. С. Григорян, Е. А. Лыткина // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2010. – № 6. – С. 13–16.
55. Кошелева, И. В. Озонотерапия в комплексном лечении экземы [Текст] / И. В. Кошелева, О. Л. Иванов // Озон и методы эфферентной терапии в медицине. – Н. Новгород, 2000. – С. 109–110.
56. Кравченко, Л. Г. Применение озонотерапии в комплексе профилактики рецидивирующих респираторных заболеваний у детей [Текст] / Л. Г. Кравченко, Е. И. Назаров, Р. М. Попинко // Озон в биологии и медицине : материалы 4-й укр.-рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Мисхор, 2008. – С. 59–60.
57. Кубанова, А. А. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли  $\alpha$  при различных дерматозах [Текст] / А. А. Кубанова, Л. И. Маркушева, Е. Е. Фомина // Иммунология. – 1998. – № 2. – С. 47–49.
58. Кузьмичев, П. П. Применение медицинского озона в хирургии очаговых поражений щитовидной железы у детей и подростков (экспериментально-клиническое исследование) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.35 / Кузьмичев П. П. – Омск, 2005. – 23 с.
59. Куликова, О. Д. Антигипоксанты в терапии атопического дерматита у детей [Текст] / О. Д. Куликова, М. Г. Романцов // Реамберин: реальность и перспективы : сб. науч. статей. – СПб., 2002. – С. 126–132.

60. Ларина, Т. В. Клинико-метаболические особенности атопического дерматита у детей раннего возраста [Текст] / Т. В. Ларина, А. М. Ожегов, Н. И. Пенкина // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 37–42.
61. Лечебное питание детей с атопическим дерматитом [Текст] / В. А. Ревякина, Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо и др. – М., 2000. – 20 с.
62. Ломакина, Е. А. Роль барьерной функции кожи в патогенезе некоторых дерматозов [Текст] / Е. А. Ломакина // Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и лечеб. косметологии. – 2009. – № 2. – С. 87–90.
63. Лусс, Л. В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций [Текст] / Л. В. Лусс // Рос. аллергол. журн. – 2009. – № 1. – С. 1–7.
64. Лютина, Е. И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний [Текст] / Е. И. Лютина, Ф. К. Манеров // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 55–57.
65. Мазитова, Л. П. Клинико-иммунологическая характеристика больных и подходы к терапии папилломавирусной инфекции кожи в детском возрасте [Текст] / Л. П. Мазитова, Л. С. Намазова, Л. К. Асламазян // Consilium medicum. Дерматология. – 2007. – № 1. – С. 31–34.
66. Малаховский, Ю. Е. О патогенезе экссудативно-катарального диатеза [Текст] / Ю. Е. Малаховский, Ф. К. Манеров // Вопр. охраны материнства и детства. – 1979. – № 2. – С. 35–40.
67. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии [Текст] / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, Б. Е. Шахов. – Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2012. – 332 с.
68. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии [Текст] / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, И. А. Грибкова. – Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2008. – 326 с.
69. Матушевская, Е. В. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии [Текст] / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская. – М., 2010. – 36 с.
70. Мачарадзе, Д. Ш. Тяжелое упорное течение атопического дерматита: особенности лечения у детей [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2005. – № 9. – С. 74–78.

71. Мокроносова, М. А. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата Скин-Кап: антимикотическая активность активированного цинка пиритиона [Текст] / М. А. Мокроносова, А. М. Глушакова, Е. В. Голышева // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 69–73.
72. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [Текст] / Союз педиатров России; Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов; ГУ Научный центр здоровья детей РАМН; ГУ НИИ питания РАМН. – М., 2011. – 68 с.
73. Нестеров, А. С. Система перекисного окисления липидов эритроцитов при хронических дерматозах [Текст] / А. С. Нестеров // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2007. – № 3. – С. 37–39.
74. Николаева Т. В. Медико-социальные аспекты инвалидности детей с патологией кожи и подкожной клетчатки [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.33 / Николаева Т. В. – Екатеринбург, 2006. – 22 с.
75. Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих форм атопического дерматита у детей [Текст] / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, Б. М. Гамаюнов, В. Н. Короткий // Педиатр. фармакология. – 2011. – № 6. – С. 96–102.
76. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным атопическим дерматитом [Электронный ресурс]: приказ Минздравсоцразвития России № 854 от 16.12.2006. – URL: <http://news-city.info/akty/legislation-08/tekst-yr-trudrossija.htm> (дата обращения: 21.09.2012).
77. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с атопическим дерматитом [Текст] : приказ Минздравсоцразвития России № 746 от 11.12.2007 // Здравоохранение. – 2008. – № 4. – С. 69–72.
78. Обухова, Л. М. Влияние озона на белки плазмы крови [Текст] / Л. М. Обухова, М. В. Ведунова, К. Н. Конторщикова // Revista Ozonoterapia. – 2009. – Т. 1, № 3. – С. 47–49.
79. Огородова, Л. М. Клиническая и патогенетическая эффективность разных режимов фармакотерапии при атопическом дерматите у детей [Текст] / Л. М. Огородова, Е. В. Деева, И. А. Деев // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2009. – № 3. – С. 64–72.



80. Озонотерапия в лечении больных с последствиями ожогов [Текст] / Г. И. Дмитриев, Т. В. Пято, И. Ю. Арефьев и др. // Озон в биологии и медицине : материалы 7-й Всерос. науч.-практ. конф. – Н. Новгород, 2007. – С. 225–226.
81. Озонотерапия и перекисное окисление липидов: современное состояние вопроса [Текст] / О. Л. Никитин, Н. Н. Крюков, С. Г. Кочетков и др. // Озон в биологии и медицине : материалы V укр.-рос. и IV азиат.-европ. науч.-практ. конф. (г. Одесса, 6–8 мая 2010 г.). – Одесса, 2010. – С. 23–28.
82. Озонотерапия как метод реабилитации пациентов с атопическим дерматитом [Текст] / Р. М. Тверской, С. В. Ведерникова, С. В. Шевкунов и др. // Нижегородский мед. журнал. – 2003. – Прил. «Озонотерапия». – С. 154–155.
83. Озонотерапия при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом [Текст] / О. В. Масленников, В. М. Ведунова, И. А. Грибкова, М. В. Радаева // Казан. мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 4: прил. – С. 128–129.
84. Оптимизация наружной терапии больных атопическим дерматитом детей и подростков [Текст] / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест и др. // Урал. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 30–34.
85. Орлов, Е. В. Роль современных топических стероидов в лечении атопического дерматита у детей [Текст] / Е. В. Орлов, П. Е. Конов, С. И. Чаплыгина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2012. – № 2. – С. 64–72.
86. Основные принципы и тактика озонотерапии [Текст] : пособие для врачей / Министерство здравоохранения РФ и Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии. – М., 2001. – 37 с.
87. Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи [Текст] / под ред. Е. В. Соколовского. – СПб.: СОТИС, 1999. – 198 с.
88. Оценка иммунного статуса человека [Текст] : методические рекомендации / Р. В. Петров, Ю. М. Лопухин, А. Н. Чередеев и др. – М., 1984. – 36 с.
89. Павлова, О. В. Новые аспекты патогенеза атопического дерматита: психонейроиммунные взаимодействия / О. В. Павлова, Ю. К. Скрипкин // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 38–41.

90. Патология мембран эритроцитов и микроциркуляция при atopическом дерматите у детей [Текст] / Т. А. Нагаева, Л. М. Огородова, И. И. Балашева и др. — Томск: Печатная мануфактура, 2001. — 156 с.
91. Поверхностная липидная пленка кожи у детей с atopическим дерматитом [Текст] / Л. В. Ходкевич, Д. Л. Чухнова, Т. А. Нагаева, А. П. Копьева // Омский научный вестник. — 2002. — № 19, Прил. — С. 57–59.
92. Погорельский, И. П. Оценка клинической активности озонотерапии при нейродермите, осложненном стрептококковой инфекцией [Текст] / И. П. Погорельский, В. И. Пантелеев, В. И. Дробков // Вестн. физиотерапии и курортологии. — 2008. — № 5. — С. 133–134.
93. Полетаев, А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) [Текст] / А. Б. Полетаев. — М.: Миклош, 2010. — 218 с.
94. «Проактивная» наружная терапия больных atopическим дерматитом детей и взрослых — новый, эффективный тактический подход [Текст] / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2012. — № 3. — С. 115–119.
95. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии: методические рекомендации № 2003/84 [Текст] / И. В. Кошелева, О. Л. Иванов, В. А. Виссарионов и др. // Эксперим. и клин. дерматокосметология. — 2004. — № 1. — С. 29–38.
96. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии [Текст] : регистрационное удостоверение № ФС-2005/058 от 04.10.2005.
97. Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии, неонатологии [Текст] : регистрационное удостоверение № ФС-2007/014-у от 15.02.2007.
98. Психонейроиммунные нарушения у больных atopическим дерматитом. Опыт комплексного лечения [Текст] / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, О. И. Бондарь и др. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 2009. — № 4. — С. 53–54.
99. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа сфера, 2006. — 305 с.

100. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей [Текст] / Ревякина В. А., Огородова Л. М., Деев И. А. и др. // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 3–9.
101. Ровда, Ю. И. Аллергическая аномалия конституции [Текст] : учебное пособие / Ю. И. Ровда. – Кемерово, 2003. – 77 с.
102. Ровда, Ю. И. Лечение аллергического дерматита у детей [Текст] / Ю. И. Ровда // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2009. – № 4. – С. 28–32.
103. Ровда, Ю. И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ровда Ю. И. – Кемерово. – 1988. – 21с.
104. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии [Текст] / Н. Н. Мурашкин, М. И. Глузмин, Н. Э. Скобликов и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2012. – № 1. – С. 66–74.
105. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе коклюша у детей [Текст] / И. В. Бабаченко, В. Н. Тимченко, Т. А. Каплина и др. // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 24–29.
106. Самсыгина, Г. А. Проблемы терапии атопического дерматита у грудных детей [Текст] / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. – 2005. – № 3. – С. 22–26.
107. Сауна в лечении детей, больных атопическим дерматитом [Текст] / В. К. Пашков, Л. М. Огородова, В. М. Гонтарская и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2000. – № 4. – С. 37–39.
108. Сепиашвили, Р. И. Основы физиологии иммунной системы [Текст] / Р. И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
109. Системная энзимотерапия в лечении и реабилитации больных в дерматокосметологии и пластической хирургии [Текст] : пособие для врачей / под ред. В. А. Виссарионова. – М., 2009. – 72 с.
110. Скрипкин, Ю. К. Клиническая дерматовенерология [Текст] : руководство для врачей: в 2 т. / Ю. К. Скрипкин, Ю. С. Бутова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 120 с.

111. Смирнова, Г. И. Современные методы патогенетической терапии атопического дерматита у детей [Текст] / Г. И. Смирнова // Лечащий врач. – 2010. – № 6. – С. 27–33.
112. Смирнова, Н. С. Новый подход к лечению нейродерматозов у детей [Текст] / Н. С. Смирнова // Фарматека. – 2005. – № 2. – С. 65–67.
113. Снарская, Е. С. Новые возможности топической коррекции хронических дерматозов у детей – липосомальная линия «Айсид» [Текст] / Е. С. Снарская // Эффектив. фармакотерапия. Педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 64–68.
114. Соболюк, Н. В. К вопросу о патогенетическом полиморфизме аллергических заболеваний [Текст] / Н. В. Соболюк, Л. А. Кривцова // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 107–108.
115. Собченко, О. М. Применение озона в лечении хронических дерматозов [Текст] / О. М. Собченко, Д. А. Онегина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 5. – С. 43–45.
116. Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами [Текст] / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест и др. – Курган: Зауралье, 2009. – 212 с.
117. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» [Текст]. – М., 2006. – 96 с.
118. Стручков, А. А. Цитологические изменения в ожоговой ране под влиянием озонированного оливкового масла [Текст] / А. А. Стручков, М. Ю. Лебедев // Казан. мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 4: прил. – С. 230.
119. Суворова, К. Н. Детская дерматовенерология [Текст] / К. Н. Суворова, В. Т. Куклин, М. С. Рукавишникова. – Казань, 1996. – 440 с.
120. Терапевтический эффект озона при атопическом дерматите у детей / Я. Ю. Иллек, Е. В. Сулова, М. В. Воронин и др. [Электронный ресурс] // Здоровье семьи – 21 век – 2012. – № 2. – URL: <http://www.fh-21.perm.ru/eng/arhiv.php?num=12> (дата обращения: 21.09.2012).

121. Тихомиров, А. А. Современные эмоленты в лечении, профилактике и уходе за кожей у пациентов с атопическим дерматитом [Текст] / А. А. Тихомиров, Б. М. Гамаюнов, В. Н. Короткий // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 88–92.
122. Торопова, Н. П. Атопический дерматит у детей – современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии [Текст] / Н. П. Торопова, К. Н. Сорокина, Н. К. Левчик // Вопр. соврем. педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 98–105.
123. Файзуллина, Е. В. Такролимус при лечении атопического дерматита [Текст] / Е. В. Файзуллина, В. А. Файзуллин, Я. В. Файзуллин // Клин. дерматология и венерология. – 2012. – № 3. – С. 56–60.
124. Химические свойства, биологическая активность и биодоступность озонированного масла [Текст] / С. П. Перетягин, Н. А. Гординская, А. А. Стручков, А. С. Гордецов // Казан. мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 4: прил. – С. 101–102.
125. Ходкевич, Л. В. Современные аспекты базисной терапии атопического дерматита у детей [Текст] / Л. В. Ходкевич, Н. А. Васенькина, Ю. П. Часовских // Мед. помощь. – 2004. – № 5. – С. 18–21.
126. Часовских, Ю. П. Липидный состав, показатели перекисного окисления липидов мембран эритроцитов при атопическом дерматите у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Часовских Ю. П. – Томск, 2001. – 29 с.
127. Чебуркин, А. В. О патогенетическом полиморфизме атопических и псевдоатопических реакций [Текст] / А. В. Чебуркин, Е. А. Репина // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 95–99.
128. Чевари, С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение [Текст] / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
129. Шабашова, Н. В. Лекции по клинической иммунологии [Текст] / Н. В. Шабашова. – СПб.: Фолиант, 2002. – 128 с.
130. Шмелькова, Е. С. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом с учетом нарушений перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и липидного обмена [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / Шмелькова Е. С. – Харьков, 2001. – 24 с.

131. Щербак, В. А. Процессы перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей [Текст] / В. А. Щербак // Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 1. – С. 18–21.
132. Эпидемиологические и клинические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу [Текст] / Л. М. Огородова, Е. М. Камалтынова, О. С. Федорова и др. // Вопр. соврем. педиатрии. – 2010. – № 3. – С. 50–53.
133. Эпидермальный барьер у детей в норме и при патологии [Текст] / Т. А. Нагаева, И. И. Балашова, Л. М. Огородова, Е. В. Деева. – Томск: СибГМУ, 2009. – 108 с.
134. Allam, J. P. The pathophysiology of atopic eczema [Text] / J. P. Allam, N. Novak // Clin. Exp. Dermatol. – 2006. – Vol. 31. – P. 89–93.
135. An in vitro cell model system for the study of the effects of ozone and other gaseous agents on phagocytic cells [Text] / B. Janic, T. M. Umstead, D. S. Phelps, J. Floros // J. Immunol. Methods. – 2003. – Vol. 272, № 1–2. – P. 125–134.
136. Antigen specific cytokine response in pediatric patients with atopic dermatitis [Text] / V. Bordignon, J. L. Sinagra, E. Trento et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 113–120.
137. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood [Text] / V. Travagli, I. Zanardi, A. Silvietti et al. // Intern. J. Biol. Macromol. – 2007. – Vol. 41, № 5 – P. 504–511.
138. A revised nomenclature for Allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force [Text] / S. G. O. Johansson, J. O. B. Hourinehane, J. Bousquet et al. // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 813–824.
139. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? [Text] / A. De Benedetto, R. Agnihotri, L. Y. McGirt et al. // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129, № 1. – P. 14–30.
140. Bacterial superantigen facilitates epithelial presentation of allergen to T helper 2 cells [Text] / M.R. Arden-Jones, A. P. Black, E. A. Bateman, G. S. Ogg // PNAS. – 2007. – Vol. 104, № 13. – P. 5557–5562.

141. Baker, B. S. The role of microorganisms in atopic dermatitis / B. S. Baker // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 144. – P. 1-9.
142. Bardana, E. J. Immunoglobulin E (IgE) and non-IgE reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) [Text] / E. J. Bardana // *J. Allergy.* – 2004. – Vol. 59, № 78. – P. 25–29.
143. Benhamou, A. H. Atopic dermatitis and food allergies [Text] / A. H. Benhamou, P. A. Eigenmann // *Rev. Med. Suisse.* – 2007. – Vol. 3, № 108. – P. 1038–1043.
144. Bieber, T. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments / T. Bieber, N. Novak [Text] // *Cur. Allergy Asthma Rep.* – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 291–294.
145. Bocci, V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art [Text] / V. Bocci // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 425–435.
146. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation [Text] / M. Boguniewicz, D. Y. Leung // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 233–246.
147. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic eczema and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects [Text] / U. Raap, C. Goltz, N. Deneka et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1268–1275.
148. Burks, W. Skin manifestations of food allergy [Text] / W. Burks // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 1617–1624.
149. Ceramide biosynthesis in keratinocyte and its role in skin function [Text] / Y. Mizutani, S. Mitsutake, K. Tsuji et al. // *Biochimie.* – 2009. – Vol. 91, № 6. – P. 784–790.
150. Characterization of *Staphylococcus aureus* cutaneous infections in a pediatric dermatology tertiary health care outpatient facility [Text] / A.G. Ortega-Loayza, S. A. Diamantis, P. Gilligan, D. S. Morrell // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 65, № 5. – P. 804–811.
151. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis [Text] / L. F. Eichenfield, J. M. Hanifin, T. A. Luger et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 49, № 6. – P. 1088–1095.

152. Contributions and discussion presented at the 5th International Symposium on Atopic Dermatitis. Lillehammer, Norway, May 22–25, 1994 [Text] // *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh)*. – 1996. – Vol. 196. – P. 1–119.
153. Cork, M. J. Aqueous cream damages the skin barrier [Text] / M. J. Cork, S. Danby // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 164, № 6. – P. 1179–1180.
154. Cost-effectiveness of pimecrolimus cream in pediatric AD [Text] / M. W. Holmes et al. // *Abstracts of 9th Congress of the European Society for Pediatric Dermatology (ESPD) (Athens, 15–17 may 2008)*. – Athens, 2008. – P. 50.
155. Del Rosso, J. Q. Repair and maintenance of the epidermal barrier in patients diagnosed with atopic dermatitis [Text] / J. Q. Del Rosso // *J. Clin. Aesthetic Dermatol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 45–55.
156. Detection and quantification of specific IgE antibodies against eight *Malassezia* species in sera of patients with atopic dermatitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay [Text] / H. Kato, T. Sugita, Y. Ishibashi, A. Nishikawa // *Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 50. – P. 851–856.
157. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults [Text]: PRACTALL Consensus Report / European Academy of Allergology and Clinical Immunology; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; C. A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber et al. // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, № 8. – P. 969–987.
158. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis [Text] / J. M. Jensen, S. Pfeiffer, M. Witt et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123, № 5. – P. 1124–1133.
159. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health [Text] / T. E. Shaw, G. P. Currie, C. W. Koudelka, E. L. Simpson // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131, № 1. – P. 67–73.
160. Effects of chronic and acute ozone exposure on lipid peroxidation and antioxidant capacity in healthy young adults [Text] / C. Chen, M. Arjomandi, J. Balmes et al. // *Environ. Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1732–1737.
161. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of



- randomized controlled trials [Text] / J. Schmitt, L. von Kobyletzki, A. Svensson, C. Apfelbacher // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 415–428.
162. Elias, P. M. Abnormal skin barrier in the aetiopathogenesis of atopic dermatitis [Text] / P. M. Elias, M. Schmuth // *Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 437–446.
163. Ellis, C. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies [Text] / C. Ellis, T. Luger // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148. – P. 3–10.
164. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis [Text] / M. J. Cork, S. G. Danby, Y. Vasilopoulos et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, № 3. – P. 543–552.
165. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation [Text] / P. Wentworth, J. E. McDunn, A. D. Wentworth et al. // *Science.* – 2002. – Vol. 298, № 5601. – P. 2195–2199.
166. Gornicki, A. In vitro effects of ozone on human erythrocyte membranes: an EPR study [Text] / A. Gornicki, A. Gutsze // *Acta Biochimica Polonica.* – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 963–971.
167. Hanifin, J. M. Atopy and atopic dermatitis [Text] / J. M. Hanifin, K. D. Cooper // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1986. – Vol. 15. – P. 703–706.
168. Hanifin, J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis [Text] / J. M. Hanifin, G. Rajka // *Acta Derm. Venereol.* – 1980. – Vol. 92. – P. 44–47.
169. Hashizume, H. Anxiety in allergy and atopic dermatitis [Text] / H. Hashizume, M. Takigawa // *Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 335–339.
170. Hennino, A. Atopic dermatitis is not an allergic disease [Text] / A. Hennino, F. Berard, J. F. Nicolas [Text] // *Presse Med.* – 2005. – Vol. 34. – P. 78–80.
171. Hernandez, F. How much does ozone therapy need a real biochemical control system? The oxidative stress importance and assessment [Text] / F. Hernandez // *Вести физиотерапии и курортологии.* – 2008. – Т. 13, № 5. – С. 11–12.
172. Hugo, P. S. Features of childhood atopic dermatitis [Text] / P. S. Hugo, H. P. S. Van Bever, G. Lanora // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 15–24.

173. IL-13 gene expression in patients with atopic dermatitis: relation to IgE level and to disease severity [Text] / S. S. Metwally, Y. M. Mosaad, E. R. Abdel-Samee et al. // Egypt. J. Immunol. – 2004. – Vol. 11. – P. 171–177.
174. Illi, S. Natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 year and the association with asthma [Text] / S. Illi, E. von Mutius // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 925–931.
175. Intracellular production of IL-2, IL-4, IFN-gamma and TNF-alpha by peripheral blood CD3(+) and CD4(+) T cells in children with atopic dermatitis [Text] / E. Machura, B. Mazur, J. Kwiecien, K. Karczewska // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166, № 8. – P. 789–795.
176. Katoh, N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis [Text] / N. Katoh // J. Dermatol. – 2009. – Vol. 36, № 7. – P. 367–376.
177. Kircik, L. H. Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids [Text] / L. H. Kircik, J. Q. del Rosso // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2011. – Vol. 4, № 12. – P. 25–31.
178. Knoch, H. G. Rektale Ozon-Sauerstoff-Anwendung in der Proktologie [Text] / H. G. Knoch, W. Klug // Ozon-Handbuch-Grundlagen-Prevention-Therapie. – Landsberg, 1995. – S. 89–92.
179. Lewis-Jones, M. S. The infants' dermatitis quality of life index / M. S. Lewis-Jones, A. Y. Finlay, P. J. Dykes [Text] // Br. Dermatol. – 2001. – Vol. 144. – P. 104–110.
180. Liezmann, C. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psycho-neuroimmunologic perspective [Text] / C. Liezmann, B. Klapp, E. M. Peters // Dermatoendocrinol. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 37–40.
181. Linde, Y. W. Dry skin in atopic dermatitis [Text] / Y. W. Linde // Acta Derm. Venereol. – Suppl. (Stockh). – 1992. – Vol. 177. – P. 9–13.
182. Madrid declaration on ozone therapy [Электронный ресурс]/ International Scientific Committee of Ozonotherapy. – Madrid, 2010. – URL: [http://www.aepromo.org/declaracion\\_madrid/Madrid\\_declaration.pdf](http://www.aepromo.org/declaracion_madrid/Madrid_declaration.pdf) (date accessed: 20.08.12).

183. Mawsouf, M. N. Ozone therapy in patients with viral hepatitis “C” ten years experience [Text] / M. N. Mawsouf, T. T. Tanbouli // Озон в биологии и медицине : материалы V укр.-рус. и IV азиат.-европ. науч.-практ. конф. (г. Одесса, 6–8 мая 2010 г.). – Одесса, 2010. – С. 340–360.
184. McGirt, L. Y. Innate immune defects in atopic dermatitis [Text] / L. Y. McGirt, L. A. Beck // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 118. – P. 202–208.
185. McGrath, J. A. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease [Text] / J. A. McGrath, J. Uitto // Trends Mol. Med. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 20–27.
186. Melnik, B. Are disturbances of omega-6-fatty acid metabolism involved in the pathogenesis of atopic dermatitis? [Text] / B. Melnik, G. Plewig // Acta Derm. Venereol. (Stockh). – 1992. – Vol. 176. – P. 77–85.
187. Miller, J. A. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use [Text] / J. A. Miller, D. D. Munro // Drugs. – 1980. – Vol. 19, № 2. – P. 119–134.
188. Neveen, S. I. Geweely, antifungal activity of ozonized olive oil (Oleozone) [Text] / S. I. Neveen // Internat. J. Agriculture Biol. – 2006. – Vol. 8, № 5. – P. 670–675.
189. New insights into atopic dermatitis [Text] / D. Y. Leung, M. Boguniewicz, M. D. Howell et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 651–657.
190. Noh, G. Revision of immunopathogenesis and laboratory interpretation for food allergy in atopic dermatitis [Text] / G. Noh, J. H. Lee // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 20–35.
191. Novak, N. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases [Text] / N. Novak, T. Bieber // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 252–262.
192. Novak, N. Atopic dermatitis - from new pathophysiologic insights to individualized therapy [Text] / N. Novak, D. Simon // Allergy. – 2011. – Vol. 66, № 7. – P. 830–839.
193. Novak, N. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis [Text] / N. Novak, T. Bieber, D. Y. Leung // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112 (Suppl. 6). – P. 128–139.
194. Ong, P. Y. Immune dysregulation in atopic dermatitis [Text] / P. Y. Ong, D. Y. Leung // Cur. Allergy Asthma Rep. – 2006. – Vol. 6. – P. 384–389.

195. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma [Text] / F. A. H. Rosales, J. L. C. Fernandez, J. T. Figueras et al. // Arch. Med. Res. 2005. – Vol. 36, № 5. – P. 549–554.
196. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential [Text] / L. Re, M. M. Mawsouf, S. Menendez et al. // Arch. Med. Res. – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 17–26.
197. Poznyak, T. Ozone application for the people health state monitoring by the total unsaturation index determination [Text] / T. Poznyak, A. Garsia, E. Kiseleva // Revista Ozonoterapia. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 15–23.
198. Prenatal negative life events increases cord blood IgE: interactions with dust mite allergen and maternal atopy [Text] / J. L. Peters, S. Cohen, J. Staudenmayer et al. // Allergy. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 545–551.
199. Proksch, E. New insights into the pathogenesis of sensitive skin [Text] / E. Proksch, S. Weidinger // Hautarzt. – 2011. – Vol. 62, № 12. – P. 900–905.
200. Quality of life in atopic dermatitis (results of ISOLATE) [Text] / A. Zuberbier et al. // J. All. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 45–50.
201. Revised nomenclature for allergy for global use [Text] : report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation / S. G. O. Johansson, N. Bieber, R. Dahl et al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2004. – Vol. 113. – P. 832–836.
202. Sampson, H. A. Food allergy – accurately identifying clinical reactivity [Text] / H. A. Sampson // Allergy. – 2005. – Vol. 60 (Suppl. 79). – P. 19–24.
203. Schafer, T. Prevention of atopic eczema. Evidence based guidelines [Text] / T. Schafer // Hautarzt. – 2005. – Vol. 56. – P. 232–240.
204. Simon, D. Eosinophils and atopic dermatitis [Text] / D. Simon, L. R. Braathen, H. U. Simon // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 561–570.
205. Skin-infiltrating CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions [Text] / A. Hennino, M. Vocanson, Y. Toussaint et al. // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 5571–5577.
206. Stalder, J. F. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis [Text] / J. F. Stalder, A. Taieb // Dermatol. – 1993. – Vol. 186. – P. 23–31.

207. Staphylococcus colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics [Text] / S. H. Hung, Y. T. Lin, C. Y. Chu et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 98. – P. 51–56.
208. Strid, J. Skin barrier dysfunction and systemic sensitization to allergens through the skin [Text] / J. Strid, S. Strobel // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* – 2005. – Vol. 4. – P. 531–541.
209. Structure elucidation of ozonated olive oil [Text] / T. Miura, S. Suzuki, S. Sakurai et al. // *Proceedings of the 15th World Congress of International Ozone Association : Medical Therapy Conference.* – London, 2001. – P. 72–76.
210. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells [Text] / M. Akdis, A. Trautmann, S. Klunker et al. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1026–1035.
211. The intraepithelial T cell response to NKG2D-ligands links lymphoid stress surveillance to atopy [Text] / J. Strid, O. Sobolev, B. Zafirova et al. // *Science.* – 2011. – Vol. 334. – P. 1293–1297.
212. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy [Text] / J. M. Skripak, E. C. Matsui, K. Mudd, R. A. Wood // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, № 5. – P. 1172–1177.
213. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug [Text] / V. Bocci, E. Borrelli, V. Travagli, I. Zanardi // *Med. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 646–682.
214. Theoharides, T. C. The critical role of mast cells in allergy and inflammation [Text] / T. C. Theoharides, D. Kalogeromitros // *An. NY Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1088. – P. 78–99.
215. The prevalence of food allergy: a meta-analysis [Text] / R. J. Rona, T. Keil, C. Summers et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 638–646.
216. Variation of the total unsaturation of lipids in patients with diabetes mellitus type II treated by ozone therapy [Text] / T. Poznyak, F. Antunez, A. Garcia, I. Chairez // *Revista Ozonoterapia.* – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 198–201.

217. Viebahn-Haensler, R. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept–Guidelines and Treatment Strategies [Text] / R. Viebahn-Haensler, O.S.L Fernández, Z. Fahmy // *Ozone: Science & Engineering*. – 2012. – Vol. 34. – P. 408–424.
218. Warner, J. A. Biomarkers of Th2 polarity are predictive of staphylococcal colonization in subject with atopic dermatitis [Text] / J. A. Warner, L. Y. McGirt, L. A. Beck // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160, № 1. – P. 183–185.
219. Werfel, T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis [Text] / T. Werfel // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129, № 8. – P. 1878–1891.
220. Williams, H. C. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation [Text] / H. C. Williams, P. G. Burney, A. C. Pembroke // *Br. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 131, № 1. – P. 406–416.
221. Wollenberg, A. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept [Text] / A. Wollenberg, T. Bieber // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 276–278.
222. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema [Text] / ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1225–1232.
223. Yang, Y. W. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta analysis of prospective cohort studies [Text] / Y. W. Yang, C. L. Tsai, C. Y. Lu // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 161, № 2. – P. 373–383.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Дизайн исследования выполнен с использованием следующих нормативных документов: приказов Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 746 от 11.12.2007 «Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным с атопическим дерматитом» (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи), № 854 от 16.12.2006 «Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным атопическим дерматитом» (при оказании стационарной помощи), рекомендаций научно-практической программы Союза педиатров России «Атопический дерматит: диагностика, лечение, профилактика» (2000), Согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатров» (2006), клиническим рекомендациям по ведению больных атопическим дерматитом Российского общества дерматовенерологов (2010), Международного согласительного документа EAACI/AAAAI/PRACTALL (2006) [8, 46, 77, 78, 116, 157].

Изучаемые клиничко-лабораторные параметры	n	Методы исследования	Критерии диагностики
Генеалогический анамнез	151	Анализ амбулаторной карты (Ф 112/у), анамнеза жизни и развития ребенка, истории болезни (Ф 003/у)	Отягощенный аллергическими заболеваниями персональный и/или семейный анамнез: бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит
Соматический статус пациентов	151	Клинический осмотр, выписка из истории развития ребенка	Группы здоровья: ПА – здоровые дети с минимальной степенью риска в анамнезе; ПБ – здоровые дети с факторами риска, которые могут повлиять на развития ребенка; ПШ – дети с хроническими заболеваниями или врожденной патологией в состоянии компенсации

Изучаемые клинико- лабораторные параметры	n	Методы исследования	Критерии диагностики
Оценка площади (распространенности) поражения кожи – блок А	151	«Правило девяток» или «Правило ладони» по передней и задней поверхностям тела* (%)	<p>Поправки (для головы и нижних конечностей) для детей до 2 лет*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• учет только очагов с воспалительными поражениями;</li> <li>• сухая кожа не учитывается;</li> </ul> <p>Суммарная оценка 0–100%</p>
Интенсивность выраженности симптомов аллергического дерматита – блок В	151	Интенсивность выраженности каждого из 6 симптомов: эритемы, отека/папулы, мокнутия/корки, эскориаций, лихенификаций, сухости (баллы)	<p>Оценка каждого симптома от 0 до 3 баллов:</p> <p>0 – отсутствие;</p> <p>1 – легкий;</p> <p>2 – средний;</p> <p>3 – тяжелый;</p> <p>Суммарное количество баллов 0–18</p>
Оценка субъективных симптомов аллергического дерматита (зуд и нарушение сна) – блок С	151	Интенсивность зуда и степень нарушения сна оценивается по указанию на шкале 10 см пункта, соответствующего среднему значению за последние 3 дня/ночи (баллы)	<p>Оценивается больными старше 7 лет или родителями;</p> <p>Суммарное количество баллов от 0 до 10</p>
Оценка клинических симптомов аллергического дерматита	151	Шкала SCORAD (Женева, 1994)	<p>Расчет индекса SCORAD (ИС) по формуле <math>ИС = A/5 + 7B/2 + C</math> (баллы), где А – распространенность кожного процесса; В – интенсивность клинических проявлений; С – субъективные симптомы (зуд кожи и нарушение сна по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у детей старше 7 лет). Оценка ИС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИС 0–20 баллов - легкая степень;</li> <li>• ИС 20– 40 баллов – средняя степень тяжести;</li> <li>• ИС &gt;40 баллов – тяжелая степень поражения кожи;</li> </ul>

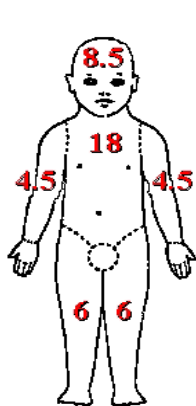


Изучаемые клиничко-лабораторные параметры	n	Методы исследования	Критерии диагностики
Глобальная оценка терапевтического эффекта	113	Глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отличный результат (3 балла) – уменьшение выраженности клинических признаков на 75% и более от исходного уровня;</li> <li>• хороший результат (2 балла) – от 50 до 75% от исходного уровня;</li> <li>• удовлетворительный результат (1 балл) – от 25 до 50% от исходного уровня;</li> <li>• неудовлетворительный результат (0 баллов) – менее 25% от исходного уровня</li> </ul>
Эозинофилия	117	Эозинофилы сыворотки крови (иммерсионная микроскопия окрашенных мазков по Романовскому – Гимзе)	Более 5% в лейкоцитарной формуле Шиллинга
Оценка комплексного иммунологического обследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• клеточное звено</li> <li>• гуморальное звено</li> <li>• неспецифическая резистентность</li> </ul>	69	Иммунограмма I и II уровней (проточная цитометрия с помощью моноклональных антител; радиальная иммунодиффузия по G. Mancini at al.; преципитация с 3,5% -ным раствором полиэтиленгликоля+колориметрия на спектрофотометре; 50% -ный гемолиз; фагоцитоз латекса)	Установлено в ходе исследования
Цитокиновый профиль	61	IL-4, TNF- $\alpha$ (ИФА)	Установлено в ходе исследования

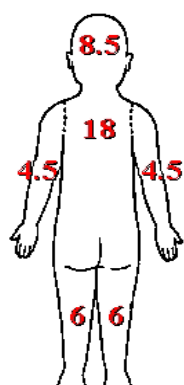
Исследуемые клинико- лабораторные параметры	n	Методы исследования	Критерии диагностики
ГиперIgE-емия	69	IgE сыворотки крови (ИФА)	3 мес 0,39–1,76 МЕ/мл ; 6 мес 1,09–6,60 МЕ/мл; 1 года 1,67–7,29 МЕ/мл; 2 года 3,03–9,46 МЕ/мл; 4 года 2,4–34,8 МЕ/мл; 7 лет 3,64–45,6 МЕ/мл; 10 лет 4,82–50 МЕ/мл; 10–15 лет до 116,2 МЕ/мл; Старше 15 лет 14,0–122,0
Липопероксида- ционный статус: • прооксидантная система • антиоксидант- ная система	71	ГПЛ, МДА, ООА пл, ОАА эр (спектрофотометрия)	Установлено в ходе исследования

Примечание. Шкала SCORAD – Scoring of Atopic Dermatitis, IgE – иммуноглобулин E, IL-4 – интерлейкин-4, TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ГПЛ – гидроперекиси липидов, МДА – малоновый диальдегид, ООА пл – общая оксидантная активность плазмы, ОАА эр – общая антиоксидантная активность эритроцитов.

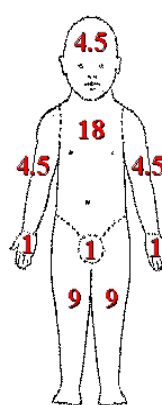
\*Расчет площади поражения кожных покровов (блок А) по «Правилу девяток» или «Правилу ладони» в зависимости от возраста [39, 205].



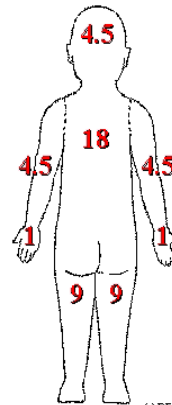
Оценочный лист для детей до 2 лет



(c) DECAS

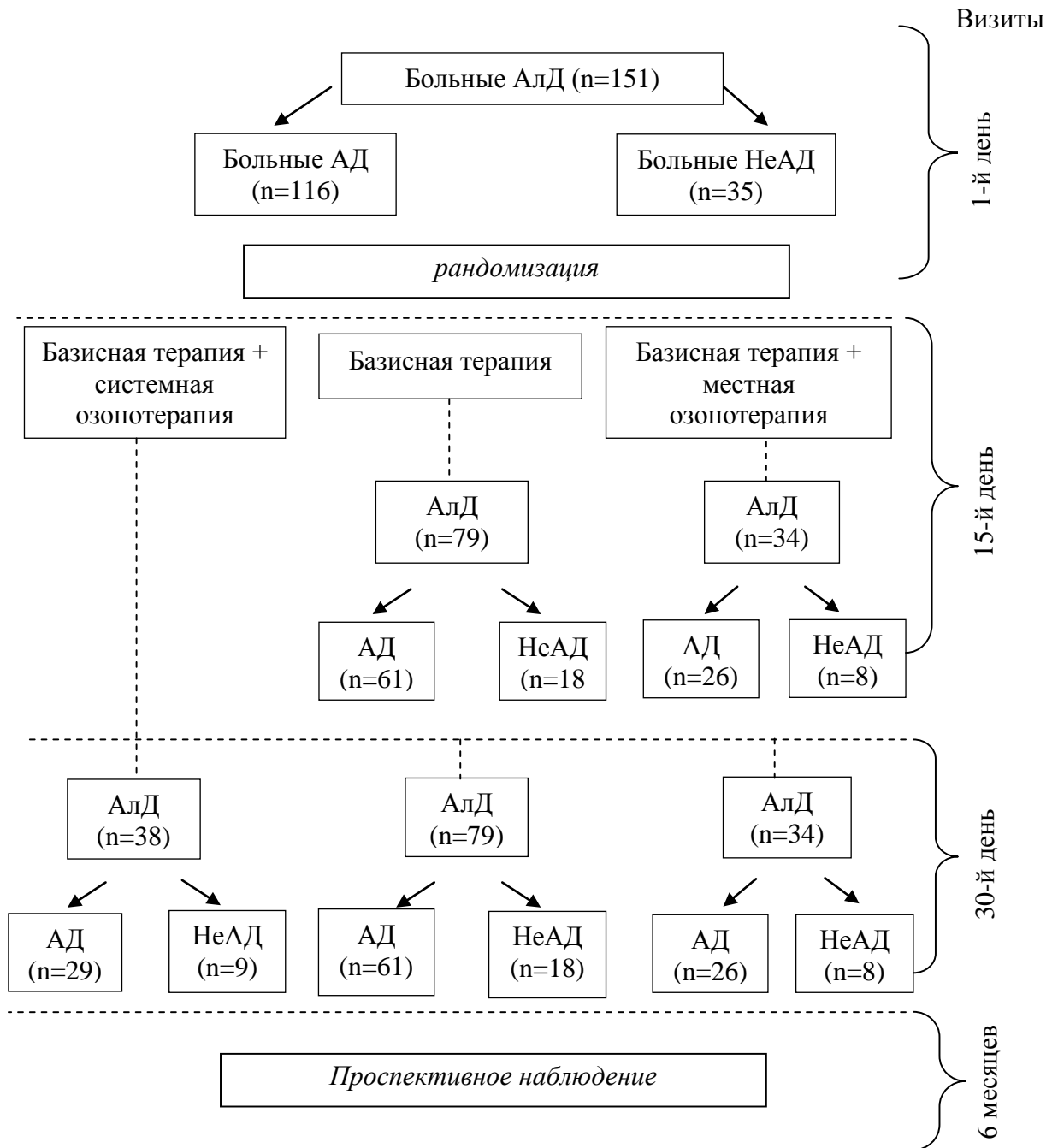


Оценочный лист для детей старше 2 лет



(c) DECAS

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б



АлД – аллергический дерматит, АД – атопический дерматит, НеАД – неатопический дерматит [5, 31, 138, 167, 168, 201, 220].

Рисунок – Схема исследования пациентов с аллергическим дерматитом

**ПРИЛОЖЕНИЕ В**

Категории доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях [21, 23]

Категория доказательств	Источник	Определение доказательств
А	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
В	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
С	Нерандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов
D	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме