

На правах рукописи



**ПЕРЕДЕЛКИНА ОЛЕСЯ ВЛАДИСЛАВОВНА**

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

**14.01.08 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Томск – 2013**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Ровда Юрий Иванович

**Официальные оппоненты:**

заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Нагаева Татьяна Александровна

заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Казначеева Лариса Федоровна

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» декабря 2013 г. в «11.00» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Агеева Т.С.

## 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% [Балаболкин И.И., 2006; Огородова Л.М., 2009; Намазова Л.С., 2010; Баранов А.А., 2011; Хаитов Р.М., 2011]. Доля атопического дерматита (АД) среди аллергодерматозов составляет 17–25% и имеет постоянную тенденцию к росту [Манеров Ф.К., 2004, Нагаева Т.А., 2009; Иванов О.Л., 2009; Ревякина В.А., 2011; Федорова О.С., 2010; Кениксфест Ю.В., 2011]. 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 [Смирнова Г.И., 2010; Агафонов А.С., 2011; Снарская Е.С., 2012; Illi S., von Mutius E. et al., 2004]. АлД является междисциплинарной проблемой [Гущин И.С., 2005; Смолкин Ю.С., 2006; Ровда Ю.И., 2009], а его многофакторный патогенез диктует необходимость комплексного лечения и реализуется в клинической практике многообразием терапевтических подходов [Ходкевич Л.В., 2004; Смолкин Ю.С., 2006; Казначеева Л.Ф., 2011; Скрипкин Ю.К., 2009; Сергеев А.Ю., 2012]. 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 [Огородова Л.М., 2009; Нагаева Т.А., 2009; Ровда Ю.И., 2009; Федорова О.С., 2010; Кубанова А.А., 2011; Горланов И.А., 2011]. В связи с этим возрастает риск тяжелых клинических (инвалидизирующих) форм заболевания, определяющих качество жизни пациентов, его психологический и физический комфорт [Мачарадзе Д.Ш., 2005; Николаева Т.В., 2006; Кочергин Н.Г., 2010; Кениксфест Ю.В., 2011; Shaw T.E. 2011].

Учитывая окончательно невыясненный патогенез заболевания, многообразие фенотипических проявлений, стадийное течение процесса, лечение детей с АлД представляет собой сложную проблему [Тихомиров А.А., Короткий Н.Г., 2007; Скрипкин Ю.К., 2009; Казначеева Л.Ф., 2011; Хаитов Р.М., 2011; Woguniewicz M., 2011; Bieber T., 2009]. 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 [Ровда Ю.И., 2003; Самсыгина Г.А., 2005; Балаболкин И.И., 2006; Торопова Н.П., 2009]. В связи с этим требуется поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения данного заболевания [Кунгуров Н.В., Кохан М.М., 2009; Деева Е.В., 2009; Ведерникова С.В., 2009; Kato N., 2009].

Немедикаментозные методы лечения получают все большее число сторонников в связи с высоким уровнем аллергизации населения, резистентностью мик-

роорганизмов к создаваемым лекарственным формам, высокой стоимостью последних [Пашков В.К., 2001; Vocci V., 2009; Mawsouf M.N., 2010]. 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 [Биткина О.А., 2008; Конторщикова К.Н., 2007; Обухова Л.М., 2009; Ведерникова С.В., 2009; Масленников О.В., 2012].

**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 ре-

зультаты по регрессионной динамике уровня малонового диальдегида (вторичного и промежуточного продукта 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 инсуффляций озоно-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, экскориации, 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.

**Личное участие автора.** Весь клинический материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан соискателем или при его личном участии.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах (3 группы).

### **Критерии включения в исследование:**

- возраст 2 месяца – 16,5 года;
- наличие критериев АлД, не соответствующих четырем основным и дополнительным диагностическим критериям атопического дерматита (АД) [согласно номенклатуре аллергических болезней European Academy of Allergology and

Clinical Immunology (EAACI, 2001), меморандуму World Allergy Organisation (WAO, 2003), рекомендациям Союза педиатров России (Баранов А.А., Хаитов Р.М., Огородова Л.М., 2011), Суворовой К.Н., 2005];

- 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);

- пациенты, не получавшие в течение последнего месяца, предшествовавшего 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 педиатров», 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.

**Критериями исключения из исследования являлись:**

- дети младше 2 месяцев и старше 16,5 лет;
- наличие у ребенка признаков вторичной бактериальной, вирусной и грибковой инфекции 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.

Диагноз АД устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Hanifin J.M., Rajka G. (1980), дополненными Hanifin J.M., Cooper K.D. (1986), признанные как международные 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), согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» (Москва, 2006).

Критериями верификации диагноза «неатопический дерматит» (НеАД) являлись: 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; нормальный уровень IgE [согласно номенклатуре аллергических болезней ЕААСІ (2001), меморандуму WAO (2003), клиническим рекомендациям Союза педиатров России (2011), Суворовой К.Н. (2005)].

Для достижения поставленной цели проводилось проспективное, продольное исследование за период 2006–2009 гг. Репрезентативная выборка составила 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), проживающих в г. Кемерово и Кемеровской области. После включения в исследование все пациенты были рандомизированы в 3 группы в зависимости от фармакотерапевтического режима (рисунок 1).

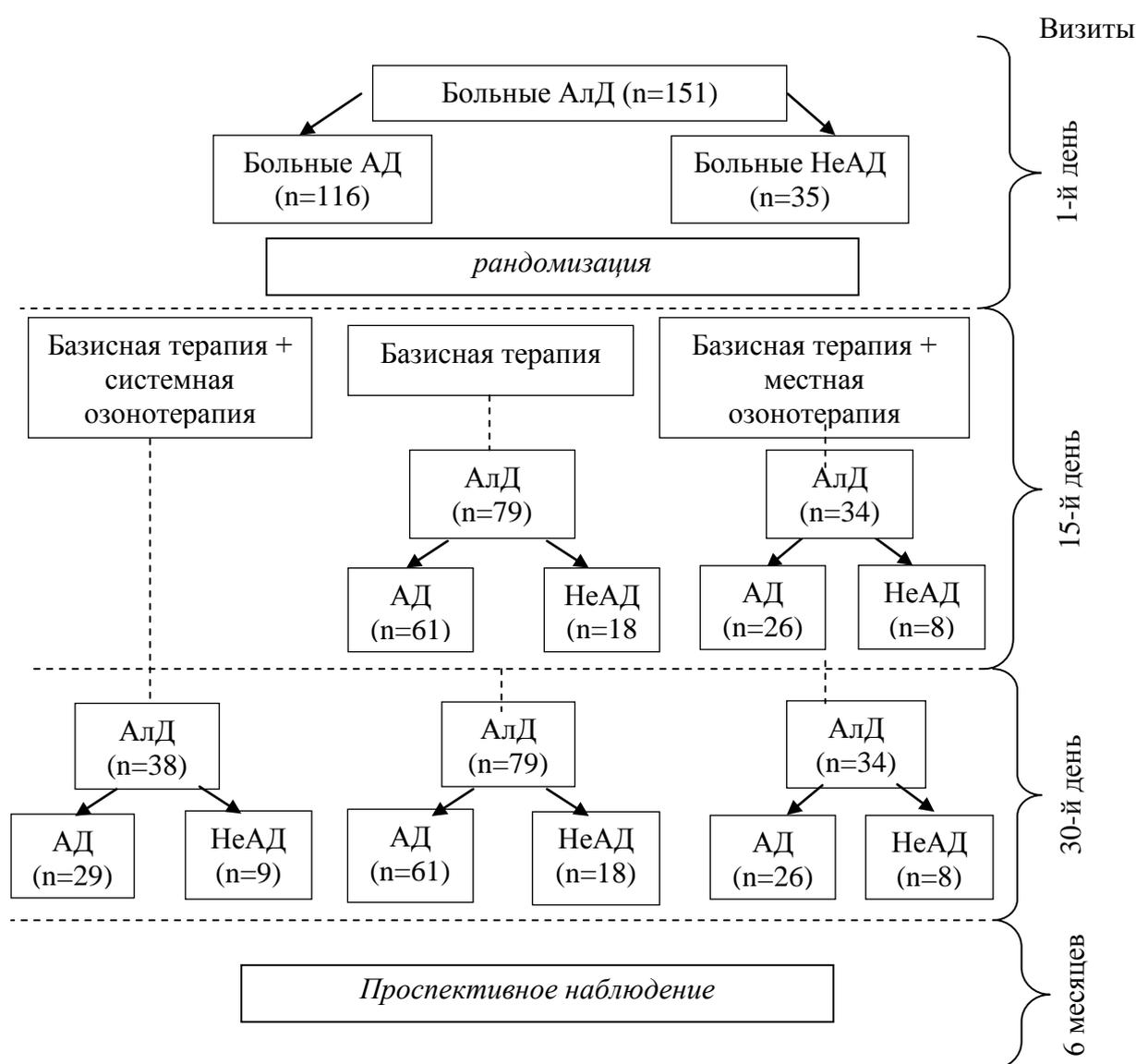


Рисунок 1. Схема исследования

Дизайн исследования представлен в таблицах 1, 2.

Таблица 1

## Дизайн исследования (метаболические показатели)

Показатель	n	Методы исследования	Критерии диагностики
Оценка комплексного иммунологического обследования: • клеточное звено • гуморальное звено • неспецифическая резистентность	69	Иммунограмма I и II уровней (проточная цитометрия с помощью моноклональных антител; радиальная иммунодиффузия по G. Mancini at al.; преципитация с 3,5%-м раствором полиэтиленгликоля+колориметрия на спектрофотометре; 50%-й гемолиз; фагоцитоз латекса)	Установлено в ходе исследования
ГиперIgE-емия	69	IgE сыворотки крови (ИФА)	3 мес 0,39–1,76 МЕ/мл; 6 мес 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; старше 15 лет 14,0–122,0 МЕ/мл
Цитокиновый профиль	61	IL-4, TNF- $\alpha$ (ИФА)	Установлено в ходе исследования
Липопероксидационный статус: • прооксидантная система • антиоксидантная система	71	ГПЛ, МДА, ООА пл, ООА эр (спектрофотометрия)	Установлено в ходе исследования

Согласно анамнестическим данным, отягощенную наследственность по атопии имели 74,9% (112/151), патологическое течение антенатального периода – 84,1% пациентов (127/151), отягощенный интранатальный период – 40,4% (61/151). У большинства (78,9%) «дебют» АД отмечался в возрасте до года. В структуре патогенетического варианта преобладал АД (76,8 против 23,2% НеАД,  $p=0,000$ ), а в зависимости от возрастной эволюции симптомов – детский период заболевания (44,4%) против подростково-взрослого (20,5%,  $p=0,0000$ ) и младенческого (35,1%,  $p=0,11$ ). По степени тяжести клинических проявлений доминировало среднетяжелое течение [индекс SCORAD (ИС) 20–40 баллов] – 65/151, а наименьший удельный вес имело легкое течение (31/151,  $p=0,0000$ ). Большинство пациентов (129/151) имели сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладала функциональная патология желудочно-кишечного тракта.

Дизайн исследования (клинико-anamнестические показатели)

Показатель	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
Соматический статус пациентов	151	Клинический осмотр, выписка из истории развития ребенка	Группы здоровья
Оценка площади (распространенности) поражения кожи – блок А	151	«Правило девяток» или «Правило ладони» по передней и задней поверхностям тела (%)	Поправки (для головы и нижних конечностей) для детей до 2-х лет; учет только очагов с воспалительными поражениями; сухая кожа не учитывается. Суммарная оценка 0–100%
Интенсивность выраженности симптомов аллергического дерматита – блок В	151	Выраженность каждого из 6 симптомов: эритема, отек/папулы, мокнутие/корки, экскориации, лихенификация, сухость (баллы)	Оценка каждого симптома от 0 до 3 баллов: 0 – отсутствие; 1 – легкий; 2 – средний; 3 – тяжелый. Суммарное количество баллов 0–18
Оценка субъективных симптомов аллергического дерматита (зуд и нарушение сна) – блок С	151	Указание на шкале в 10 см пункта, соответствующего среднему значению, за последние 3 дня/ночи	Оценивается больными старше 7 лет или родителями. Суммарное количество баллов от 0 до 10
Оценка клинических симптомов аллергического дерматита по индексу SCORAD (ИС)	151	Шкала SCORAD (Женева, 1994)	Расчет ИС по формуле: $ИС = A/5 + 7B/2 + C$ (баллы), где А – распространенность кожного процесса; В – интенсивность симптомов дерматита; С – субъективные симптомы у детей старше 7 лет. Оценка ИС: • ИС 0–20 баллов – легкая степень; • ИС 20–40 баллов – средняя степень; • ИС > 40 баллов – тяжелая
Глобальная оценка терапевтического эффекта	113	Глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ)	Отличный результат (3 балла) – уменьшение выраженности клинических признаков на 75% и более от исходного; хороший результат (2 балла) – от 50 до 75% от исходного; удовлетворительный результат (1 балл) – от 25 до 50% от исходного; неудовлетворительный результат (0 баллов) – менее 25% от исходного.

Интервенционное (клинико-фармакологическое) исследование:

\* **1-я группа пациентов с АД (АД и НеАД), получающих базисную терапию [(n=79), средний возраст  $6,1 \pm 3,9$  года (мальчиков 51,9% (41/79), девочек 48,1% (38/79))]:**

1.1. Базисная терапия (в соответствии с <sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>) – элиминационные мероприятия, антигистаминные препараты 1-го или 2-го поколения, гипосенсибилизирующие средства (препараты кальция, тиосульфат натрия), препараты, повышающие толерантность желудочно-кишечного тракта (энтеросорбенты, про- и эубиотики, ферментные препараты) в дозе, соответствующей возрасту, наружная терапия (противовоспалительные средства, в том числе негалоенизированные топические кортикостероиды (ТКС) II–III класса – эпизодически, 2 раза в день только при наличии клинических проявлений (обострений) на пораженные участки тела, лечебные косметевтики – регулярное аппликационное использование, дважды в день на пораженные участки тела). Длительность наблюдения – 30 дней.

**\* 2-я группа пациентов с АлД (АД и НеАД), получающих системную озонотерапию [(n=38), средний возраст 7,1±5,0 года (мальчиков 42,1% (16/38) и 57,9% девочек (22/38))]:**

1.1. Базисная терапия

1.2. Системная озонотерапия (регламентирована <sup>7, 8, 9, 10, 11</sup>) – ректальные инсуффляции озono-кислородной смеси проводились через день в количестве 8 процедур. Для получения озono-кислородной смеси 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 инсуффляцию 75 мкг/кг веса пациента. Объем озono-кислородной смеси для ректальной инсуффляции рассчитывали по формуле:

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

где 75 – доза озона, мкг;

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

Длительность наблюдения – 30 дней.

**\*3-я группа пациентов с АлД (АД и НеАД), получающих местную озонотерапию [(n=34), средний возраст 6,3±5,4 года (мальчиков 47,1% (16/34), девочек 52,9% (18/34))]:**

<sup>1</sup> Приказ 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).

<sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 854 от 16.12.2006 «Об утверждении Стандарта медицинской помощи больным атопическим дерматитом» (при оказании стационарной помощи).

<sup>3</sup> Научно-практическая программа Союза педиатров России «Атопический дерматит: диагностика, лечение, профилактика» (2000).

<sup>4</sup> Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» (2006).

<sup>5</sup> Международный согласительный документ EAACI/AAAAI/PRACTALL (2006).

<sup>6</sup> Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом (Российское общество дерматовенерологов, 2010).

<sup>7</sup> Методические рекомендации «Техника озонотерапии» (Минздрав РФ, 1996).

<sup>8</sup> «Руководство по озонотерапии Ассоциации российских озонотерапевтов (2008).

<sup>9</sup> Протокол Madrid Declaration on ozone therapy международной ассоциации окислительной и озонотерапии (FIOOT) (2010).

<sup>10</sup> Пособие для врачей Минздрава РФ и Российского Научного центра восстановительной медицины и курортологии «Основные принципы и тактика озонотерапии» (2001).

<sup>11</sup> Регистрационное удостоверение «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии, неонатологии» (№ ФС-2007/014-у от 15.02.2007).

### 1.1. Базисная терапия.

1.2. Местная озонотерапия (регламентирована<sup>12, 13, 14</sup>) – аппликации озонированного касторового масла (ОМ) ежедневно 2 раза в день тонким слоем с экспозицией 15–20 мин на очаги поражения на протяжении всего лечебного периода (30 дней). Для получения озонированного масла для наружного применения (пероксидное число от 2,5 до 3,5% в процентах на выделившийся йод или 1600–2200 мгО<sub>2</sub>/кг, кислотное число 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 мин.

Детям и подросткам вышеназванных групп проводилось последующее проспективное наблюдение с контрольным визитом через 6 месяцев после окончания лечения, где осуществлялась повторная объективная оценка степени тяжести АД по ИС с определением регресса индекса (R SCORAD) в процентах от первоначального значения и количественная оценка рецидивов дерматита (рисунок 1).

\* **Контрольная группа (n=52)** – дети и подростки I и II группы здоровья из популяции, средний возраст 7,1±3,8 года: 46,2% (24/52) мальчиков, 53,8% (28/52) девочек. Критерии включения: неотягощенный персональный и/или семейный анамнез по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, АД); 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.

Сравнительный анализ основных клинико-анамнестических данных детей и подростков трех групп показал (таблица 3), что они сопоставимы по ведущим показателям (гендерные, возраст, степень тяжести клинических симптомов, патогенетические варианты, возрастные периоды аллергического дерматита, анамнестические данные об аллергологическом анамнезе, течении анте- и интранатального периодов, «дебюта» кожного синдрома), влияющим на анализируемые клинико-метаболические и иммунологические параметры, что в рамках методов доказательной медицины отражает корректность проводимого исследования.

Дополнительный этап исследования (сравнение клинической эффективности ОМ с действием зарегистрированного современного лечебного косметического препарата).

\* **Группа пациентов с АД (ИС<30 баллов), получающих Дардия Липо Крем [(n=40),** средний возраст 6,3±5,6 года, мальчиков 45% (18/40), девочек 55% (22/40), средний ИС 21,4±4,9 балла]:

### 1.1. Базисная терапия.

1.2. Дардия Липо Крем («Интендис Мануфэкчуринг С.п.А.», Италия) – ежедневное аппликационное использование, 2 раза в день на пораженные участки тела с экспозицией 15–20 мин, на протяжении всего лечебного периода (30 дней).

<sup>12</sup> Регистрационное удостоверение «Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии (№ ФС-2005/058 от 04.10.2005).

<sup>13</sup> Методические рекомендации «Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии» (№ 2003/84).

<sup>14</sup> Пособие для врачей «Метод лечения хронических дерматозов озонированными оливковыми маслами «Отри-озонид» и «Отри-суперозонид» (2008).

Характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа базисная терапия (n=79)		2-я группа системная озонотерапия (n=38)		3-я группа местная озонотерапия (n=34)	
	n	%	n	%	n	%
Мальчики	41	51,9	16	42,1	16	47,1
Девочки	38	48,1	22	57,9	18	52,9
Возраст, годы M±Std	6,1±3,9		7,1±5,0		6,3±5,4	
Индекс SCORAD, баллы M±Std	33,9±15,1		36,8±16,5		31,4±13,4	
Атопический дерматит	61	77,2	29	76,3	26	76,5
Индекс SCORAD, баллы M±Std	35,8±16,1		41,1±16,3		33,9±13,7	
Неатопический дерматит	18	22,8	9	23,7	8	23,5
Индекс SCORAD, баллы M±Std	27,3±8,2		22,7±6,5		23,1±8,7	
Легкая (ИС<20 баллов)	15	19,0	8	21,0	8	23,5
Среднетяжелая (ИС 20–40 баллов)	36	45,6	14	36,8	15	44,1
Тяжелая (ИС>40 баллов)	28	35,4	16	42,1	11	32,4
Патологическое течение беременности	68	86,1	31	81,6	28	82,4
Патологическое течение родов	33	41,8	15	39,5	13	38,2
Отягощенная наследствен- ность по атопии	57	72,2	30	78,9	25	73,5
Дебют аллергического дер- матита на первом году жизни	64	81,0	29	76,3	27	79,4

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

**\* Группа пациентов с АД (ИС<30 баллов), получающих озонированное масло [(n=16), средний возраст 6,9±5,2 года, мальчиков 43,8% (7/16), девочек 56,3% (9/16), средний ИС 20,1±4,9 балла]:**

1.1. Базисная терапия.

1.2. Озонированное масло – аппликации озонированного касторового масла ежедневно 2 раза в день тонким слоем с экспозицией 15–20 минут на очаги поражения на протяжении всего лечебного периода (30 дней).

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), регистрируемые осложнения от использования озона составили 0,7 случая на 100 тыс. процедур озонотерапии [Viebahn-Haensler R., 1999; Конторщикова К.Н., 2008, 2012; Re L., 2008; Mawsouf M.N., 2010]. При этом было отражено, что данные осложнения связаны не с действием вещества, а с нарушением правил эксплуатации медицинской техники и технологии проведения процедур [Т. Poznyak, 2008; V. Bocci, 2009].

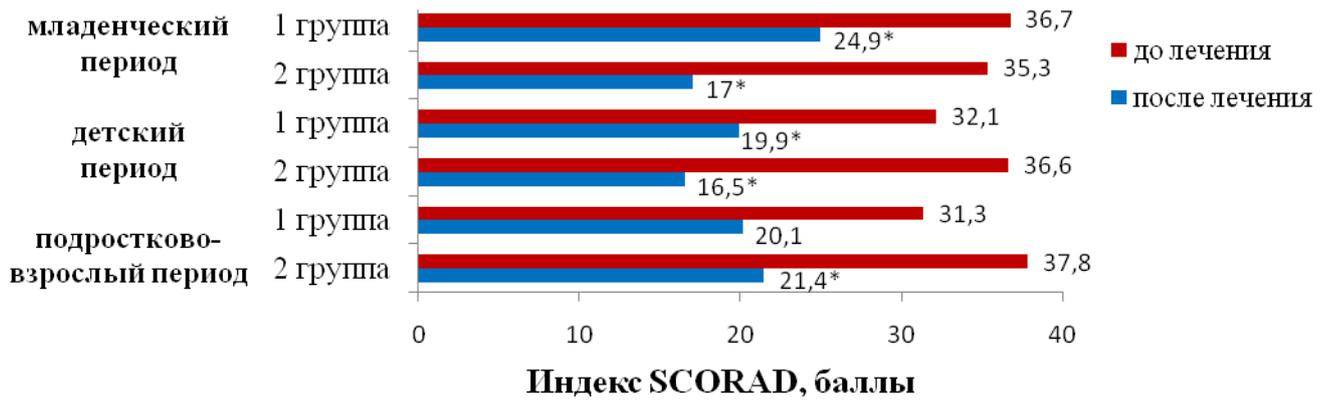
Оценка безопасности, переносимости системной и местной озонотерапии в данном исследовании проводилась согласно рекомендациям Ассоциации российских озонотерапевтов (2008), Российского общества дерматовенерологов, Фармакологического комитета Минздрава РФ (Кубанова А.А., 2010) на основании решения этического комитета ГОУ ВПО КемГМА Росздрава (протокол заседания № 22/к от 08.11.2006): при системном использовании озона – удовлетворительное самочувствие пациентов (индивидуальное анкетирование), ООА пл, ОАА эр, при местном – показатель «частота развития нежелательных побочных эффектов терапии» (оценивались боль и покалывание, эритема, кожные высыпания, аллергические реакции, индивидуальная непереносимость, атрофии в местах аппликаций).

#### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение VXXR006B092218FAN11). Для формирования базы данных использовали программу Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Характер распределения переменных величин в совокупностях определялся с помощью критерия Шапиро – Уилка или построением гистограмм. Если количественные признаки имели неправильное (негауссово) распределение, использовали непараметрические критерии – медиану (Me) и интерквартильный размах (LQ; UQ) – 25–75-й процентиля. Если распределение соответствовало нормальному (гауссово, симметричное) – использовались параметрические критерии – среднее значение, стандартную ошибку средней величины и стандартное отклонение (M, m, Std). Качественные бинарные признаки представлены в виде относительной частоты (%) и ее 95% ДИ / 95% CI. В случаях распределения, отличного от нормального, использовались: для зависимых выборок – критерий Вилкоксона (T), для независимых выборок – критерий Манна – Уитни (U), а также дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Связь между явлениями оценивалась по непараметрическому коэффициенту корреляции Спирмена. Сравнение групп по бинарному признаку или сравнение относительных частот внутри одной группы или в двух независимых группах проводилось с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05. Для определения вероятности использовали расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР), методы чувствительности (Se) и специфичности (Sp); 95% ДИ для ОШ вычислялся по методу Woolf, для ОР – по методу Katz.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

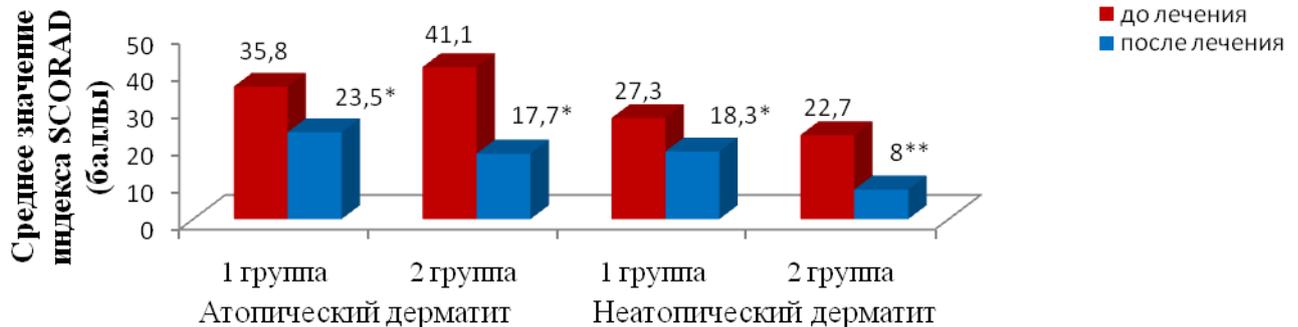
Результаты исследования показали (рисунок 2), что применение системной озонотерапии совместно с базисной терапией АлД через 30 дней оказывает более эффективное влияние на динамику ИС во все возрастные периоды, а именно: у детей в младенческом периоде – на 51,9% ( $p=0,02$ ) против 32,2% ( $p=0,001$ ) у детей на базисной терапии; в детском периоде – на 54,9% ( $p=0,0001$ ) против 38% ( $p=0,00004$ ) на базисном лечении; в подростково-взрослом – на 43,4% ( $p=0,032$ ). У пациентов в подростково-взрослом периоде базисная терапия привела к статистически незначимой обратной динамике ИС ( $p=0,09$ ).



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

Рисунок 2. Динамика значений индекса SCORAD 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 (баллы)

Динамика ИС на базисной терапии (1-я группа) и системной озонотерапии (2-я группа) в зависимости от патогенетического варианта АД показала, что на фоне применения ректальных инсуффляций озono-кислородной смеси среднее значение ИС детей с АД статистически значимо снизилось на 56,9% ( $p = 0,0000$ ) в сравнении с исходным, тогда как базисная терапия привела к снижению данного показателя на 34,4% ( $p = 0,001$ ), что почти в 1,7 раза ниже ( $p = 0,02$ ).



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

\*\* Статистическая значимость различий  $p < 0,05$  (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

У пациентов с НеАД зафиксировано статистически значимое снижение ИС как в сравнении с исходным (на 64,8%,  $p = 0,0000$ ), так и в сравнении с результатами базисного лечения – на 56,3% ( $p = 0,0006$ ).

Оценка динамики информационных блоков (А, В, С), составляющих ИС, показала, что у детей и подростков с АД системная озонотерапия способствует статистически значимому уменьшению признаков воспалительных изменений на коже как объективных – регресс блока А на 35,8% ( $p = 0,001$ ), блока В – на 55,4% ( $p = 0,001$ ) в сравнении с исходным и на 32,7% ( $p = 0,03$ ) в сравнении с базисной терапией, так и субъективных – регресс блока С на 62,7% ( $p = 0,001$ ) в сравнении с исходным, а относительно базисной терапии – 37,1% ( $p = 0,03$ ). С учетом возраст-

ного периода АлД регресс информационных блоков оказался следующим: блок А – на 65,4% ( $p=0,02$ ) в младенческий, на 38,5% ( $p=0,04$ ) – в детский периоды; блок В – на 61,5%, ( $p=0,01$ ) в младенческий, на 58,9% ( $p=0,0000$ ) – в детский, опередивший базисный метод лечения более чем в 2 раза ( $p=0,002$ ), на 46,9% ( $p=0,02$ ) – в подростково-взрослый периоды; блок С пациентов в детском периоде – на 72,9% ( $p=0,02$ ), что почти в 3 раза выше регресса базисной терапии ( $p=0,0000$ ), у подростков – на 48,9% ( $p=0,003$ ). С учетом патогенетического варианта системная озонотерапия привела к регрессу блока А детей с АД на 32,3% ( $p=0,02$ ), с НеАД – на 55,6% ( $p=0,03$ ), блока В при АД – на 53,6% ( $p=0,0000$ ), при НеАД – на 61,9% ( $p=0,0000$ ), субъективных симптомов (блок С) при АД на 58,5% ( $p=0,0007$ ) в сравнении с исходным, что на 25,8% ( $p=0,04$ ) эффективнее в сравнении с динамикой группы базисной терапии.

Оценка иммунологического статуса по тестам I–II уровней показала, что у детей с АлД имеет место сочетание угнетения клеточного иммунитета – снижение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) (на 29,4%,  $p=0,04$ ) и активации клеточно-опосредованной аллергической реактивности – увеличение В-лимфоцитов в относительном (на 29,5%,  $p=0,05$ ) и абсолютном (в 1,9 раза,  $p=0,04$ ) содержании с ее дисфункцией, выражающейся в гиперпродукции IgE (в 3,7 раза,  $p=0,0001$  и 5,3 раза,  $p=0,002$  у детей 1–6 и 7–16 лет соответственно) при относительно низкой способности продуцировать антитела других изотипов [снижение IgA (на 52,6%,  $p=0,01$  и 36,8%,  $p=0,04$  у детей 1–6 и 7–16 лет соответственно) и IgG (на 31,0%,  $p=0,05$ )].

Отличительной характеристикой цитокинового профиля детей и подростков с АлД являлось достоверное и значительное повышение уровней провоспалительного TNF- $\alpha$  и IL-4 (Th-2 зависимого) цитокинов в сыворотке крови. Так, средний уровень TNF- $\alpha$  крови оказался в 10 раз ( $p=0,0000$ ), а IL-4 – более чем в 15 раз ( $p=0,0000$ ) выше контрольных значений. При увеличении уровней IL-4 и TNF- $\alpha$  крови относительный риск или шанс верификации АлД и АД 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. Кроме того, уровень IL-4 в крови имел зависимость от патогенетического варианта АлД: при АД он значимо (в 1,8 раза) превышал таковой детей с НеАД ( $47,2\pm 23,3$  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,  $p=0,4$ ). Анализ уровней цитокинов крови в зависимости от тяжести АлД 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 ( $r_s = -0,39$ ,  $p=0,04$ ).

Согласно результатам настоящего исследования, заслуживает внимания факт отсутствия у детей и подростков с АлД исходной интенсификации перекисного окисления липидов [первичных – гидроперекисей липидов (ГПЛ) и вторичных – малонового диальдегида (МДА) продуктов липопероксидации, общей оксидантной активности плазмы (ООА плазмы)] и активации эндогенной антиоксидантной си-

стемы защиты – интегрального показателя общей антиоксидантной активности эритроцитов (ОАА эр). Оценка влияния базисной терапии на липопероксидационный статус показала, что она не приводит к достоверным изменениям показателей липопероксидации и активации антиоксидантной системы. Системная озонотерапия, напротив, приводит к статистически значимому увеличению уровня ГПЛ (на 37,0%,  $p=0,04$ ) и снижению уровня МДА [на 32,2% ( $p=0,02$ ) и на 37,8% ( $p=0,03$ ) относительно исходных значений и уровня после базисной терапии соответственно] и активации по триггерному механизму антиоксидантной системы защиты – ОАА эр, уровень которого статистически значимо увеличился как в сравнении с исходными данными (на 20,8%,  $p=0,03$ ), так и показателями контрольной группы (на 20,8%,  $p=0,006$ ). Полученные данные характеризуют наличие одного из основных биологических эффектов системной озонотерапии в виде пускового фактора и оптимизации про- и антиоксидантных систем организма.

Степень эффективности местной озонотерапии с применением озонированного масла (ОМ) и базисной терапии детей и подростков с АД оценивалась по показателям, представленным в дизайне исследования (таблица 4).

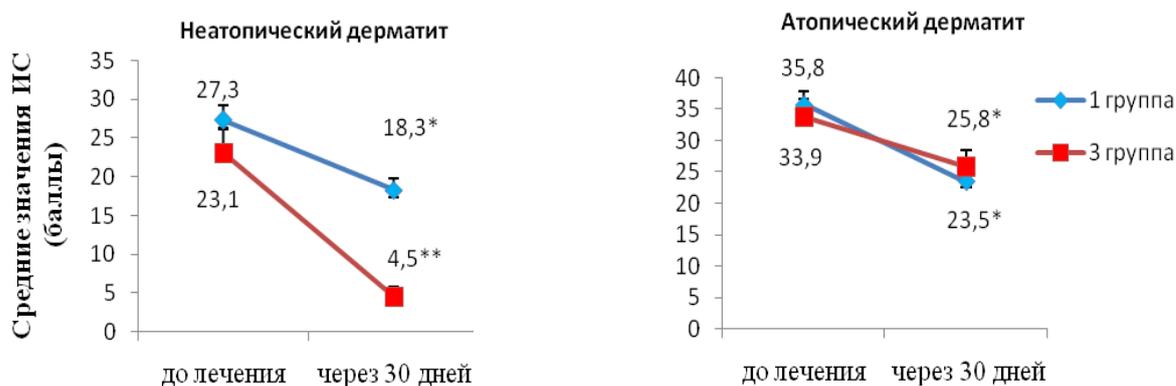
Таблица 4

## 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 интенсивности зуда по ВАШ Оценка дополнительной потребности в ТКС Глобальная оценка терапевтического эффекта (ГОТЭ) Оценка безопасности терапии

Оценка динамики ИС показала статистически значимый и практически равнозначный регресс в обеих группах в младенческий и детский периоды АД [40,9% ( $p=0,001$ ) и 33,8% ( $p=0,04$ ) соответственно на местной озонотерапии против 32,2% ( $p=0,001$ ) и 38,0% ( $p=0,000$ ) на базисной], тогда как в подростково-взрослый период достоверного регресса ИС не отмечалось ни в группе на базисной терапии ( $p=0,09$ ), ни при использовании ОМ ( $p=0,06$ ).

Анализ клинической эффективности с учетом патогенетического варианта (рисунок 4) показал, что обратная динамика ИС была статистически значимой как при АД, так и НеАД 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 на 34,4% ( $p=0,000$ ) и 23,9% ( $p=0,03$ ) на базисной и местной озонотерапии соответственно.



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

\*\* Статистическая значимость различий  $p = 0,000$  (непараметрический U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок).

Рисунок 4. Динамика снижения значений индекса SCORAD у детей на базисной терапии (1-я группа) и местной озонотерапии (3-я группа) в зависимости от патогенетического варианта аллергического дерматита

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% ( $p = 0,04$ ) и аккумулировалась на протяжении всего курса, достигнув к 30-му дню снижения 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).

Включение ОМ в план лечения приводит к существенному снижению потребности в применении ТКС. Так, на 15-й день терапии пациентов на местной озонотерапии, нуждающихся в дополнительном применении ТКС, оказалось меньше в 2,8 раза ( $p = 0,022$ ) относительно пациентов на базисном лечении (ОШ=3,8; 95% – ДИ [1,2; 12,0]; Se – 88%, Sp – 30%;  $p = 0,02$ ). В целом к 30-му дню 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 по объективному критерию – ГОТЭ дает основание для обобщения о достаточно высокой эффективности обоих методов лечения АлД у детей и подростков. Удовлетворительный результат (уменьшение клинических признаков от 25 до 50% от исходного уровня) оказался практически равнозначным в обеих группах [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; отличный результат (регресс клинических симптомов более чем на 75%), напротив, в 2,6 раза чаще ( $p = 0,02$ ) документирован у пациентов на местной озонотерапии, чем у детей на базисном лечении. 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.

Дополнительным этапом настоящего исследования было сравнение клинической эффективности ОМ с действием зарегистрированного современного лечебного косметического препарата, структурированного по принципу «вода в масле» – Дардия Липо Крем («Интендис Мануфэчуринг С.п.А.» Италия) у детей с АД. В исследовании участвовали 56 детей с легким и среднетяжелым кожным синдромом (ИС не более 30 баллов). Оценивались динамика дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), ИС, основных клинических симптомов (папулы, эскориации, сухость, кожный зуд) на 15-й и 30-й день наблюдения.

Назначение как ОМ, так и Дардия Липо Крема уже на 15-й день терапии приводит к статистически значимому снижению ИС, 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 ДИШС оказался равнозначным у детей обеих групп как по окончании двухнедельного курса лечения и составил 1,4 раза ( $p=0,02$  и  $p=0,0000$ ), так и к концу этапа лечения – в 2,1 раза ( $p=0,0000$ ) и 1,9 раза ( $p=0,0000$ ) 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 ( $p=0,001$ ), 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 применении ОМ и Дардия Липо Крема. Динамика эскориаций 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 эскориаций достоверно снизилась. У детей на местной озонотерапии динамика опередила таковую в группе Дардия Липо Крем – регресс эскориаций 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 приводило 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 равнозначным 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.

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

Оценка безопасности местной и системной озонотерапии в лечении АД в данном исследовании показала, что при проведении системной озонотерапии

(ректальные инсуффляции озоно-кислородной смеси) побочных явлений и осложнений зафиксировано не было. Это подтверждалось удовлетворительным самочувствием пациентов (индивидуальное анкетирование), отсутствием повышения значений ООА пл и активацией ОАА эр. Анализ возникновения побочных эффектов, согласно показателю «частота развития нежелательных побочных эффектов терапии» при использовании ОМ, 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 АлД (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 ( $p=0,22$ ).

## 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 баллов) согласно динамике дерматологического индекса шкалы симптомов, индекса SCORAD и основных клинических проявлений (папулы, экскориации, сухость, кожный зуд) показала, что местная озонотерапия не уступает, а при купировании экскориаций 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 инсуффляции озono-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, экскориации) с учетом безопасности, доступности, отсутствия осложнений местной озонотерапии целесообразны аппликации озонированного масла (ежедневно 2 раза в день тонким слоем на 15–20 мин в течение месяца) в комплексе с базисной терапией.

3. Использование системной озонотерапии в виде ректальных инсуффляций озono-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Озонотерапия в лечении аллергического дерматита (АД) у детей [Текст] / Ю. И. Ровда, О. В. Переделкина, Т. А. Протасова и др. // Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 4. – С. 65–67.
2. Ровда, Ю. И. Озонотерапия аллергического дерматита у детей [Текст] / Ю. И. Ровда, О. В. Переделкина, С. В. Кириленко // Бюллетень сибирской медицины. Приложение 2. – 2005. – № 6. – С. 36–38.
3. Переделкина, О. В. Местное лечение аллергического дерматита (АД) у детей аппликациями озонированного растительного масла [Текст] / О. В. Переделкина, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова // Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов XI Конгресса педиатров России, Москва, 5–8 февраля 2007 года. – М., 2007. – С. 520.
4. Местное лечение различных форм аллергического дерматита у детей аппликациями озонированного растительного масла [Текст] / О. В. Переделкина, Ю. И. Ровда, Я. В. Юнкина и др. // **Сибирский медицинский журнал**. – 2008. – Т. 23, № 3 (вып. 2). – С. 27–31.
5. Влияние озонкислородной смеси на клинико-метаболические параметры при лечении конституционально-экзогенного ожирения и метаболического синдрома у подростков [Текст] /

Т. С. Хоботкова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда, О. И. Кочемасова, О. В. Переделкина и др. // X специализированная выставка-ярмарка МЕДИНТЕКС : тезисы науч.-практ. конф. – Кемерово, 2008. – С. 69–70.

6. Результаты лечения атопического дерматита у детей Дардия Липо Кремом [Текст] / О. В. Переделкина, Ю. И. Ровда, Л. Н. Купрашевич и др. // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2009. – № 3(38). – С. 45–47.

7. Аллергический дерматит у детей: вопросы этиологии, патогенеза и возможности терапии на современном этапе [Текст] / О. В. Переделкина, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова и др. // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2012. – № 4 (51). – С. 13–20.

8. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем у детей с атопическим дерматитом на фоне стандартного и комбинированного лечения с применением системной озонотерапии [Текст] / О. В. Переделкина, Ю. И. Ровда, Н. П. Крекова и др. // **Сибирский медицинский журнал**. – 2013. – Т. 28, № 1. – С. 74–78.

9. Переделкина, О. В. Оценка клинической эффективности системной озонотерапии при лечении атопического дерматита у детей и подростков [Текст] / О. В. Переделкина, Ю. И. Ровда // Кузбасская международная неделя здравоохранения: сб. трудов науч.-практ. конф. – Кемерово, 2013. – С. 120–122.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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
МБУЗ	– муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения
МДА	– малоновый диальдегид
НеАД	– неатопический дерматит
ОАА эр	– общая антиоксидантная активность эритроцитов
ОМ	– озонированное масло
ООА пл	– 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
FIOT	– Международная Ассоциация окислительной и озонотерапии
Ig	– иммуноглобулин
IL-4	– интерлейкин-4
R SCORAD	– регресс индекса SCORAD
Se	– чувствительность
Sp	– специфичность
TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли- $\alpha$
WAO	– Всемирная Организация Аллергии

Подписано в печать 18.11.2013. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная № 1.  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз. Заказ № 28/13

---

Адрес издательства и типографии: ООО «Издательство «Кузбассвузиздат».  
650043, г. Кемерово, ул. Ермака, 7. Тел. 8 (3842) 58-29-34, т/факс 36-83-77.  
E-mail: 58293469@mail.ru