

На правах рукописи

Ведерникова Светлана Владимировна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Кохан Муза Михайловна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

Русак Юрий Эдуардович

доктор медицинских наук, профессор

Лысенко Ольга Васильевна

**Ведущая организация:** Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Томск)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Решетникова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В последние годы во многих странах мира, в том числе в России, отмечается неуклонный рост числа больных аллергическими заболеваниями, среди которых первое место занимает атопический дерматит (далее – АД), представляющий значительную медико-социальную проблему. АД является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих дерматозов: в структуре аллергических заболеваний кожи его доля достигает 50,0 – 75,0 %. Отмечается рост заболеваемости АД, что связано с загрязнением окружающей среды, аллергизирующим действием продуктов питания и лекарственных препаратов, вакцинацией и другими причинами (Короткий Н. Г. и соавт., 2003; Кубанова А. А., Кисина В. И., 2005; Кубанова А. А., 2008; Bieber Т., 2008). Отражением актуальности проблемы в значительной степени является наличие нарушений эмоционально-волевой сферы у пациентов с АД, что влечет за собой резкое снижение качества жизни и социальную депривацию (Хаитов Р. М., Кубанова А. А., 2002; Wittkowski A. et al., 2004; Grob J. J. et al., 2005; Seiffert K. et al., 2005; Halvarsson K., Loden M., 2007). В последние годы наблюдается клинический патоморфоз заболевания, который характеризуется увеличением числа пациентов с длительным, хроническим течением дерматоза, с крайне частыми рецидивами и формированием тяжелых нетипичных форм, торпидных к традиционной терапии (Феденко Е. С., 2000; Сергеев Ю. В. и соавт., 2001; Волкова Е. Н., 2006). Значительные экономические потери при АД обусловлены снижением трудоспособности пациентов, большими затратами на лечение и реабилитацию (Меньщиков А. А., 1999; Abramovits W. et al., 2005; Buys L. M., 2007). Тяжелое течение АД является предикативным фактором бронхиальной астмы и аллергического ринита или сочетается с этими заболеваниями (Кочеткова Е. В., 2005; Федорова О. С., 2005; Eichenfield L. F. et al., 2003; Ben-Gashir M. A. et al., 2004; Schneider E. M., 2005; Noreen H. N., 2006).

АД является междисциплинарной проблемой, а многофакторный патогенез диктует необходимость комплексного лечения и реализуется в клинической практике многообразием терапевтических подходов (Смолкин Ю. С. и соавт., 2002; Суворова К. Н., Варданын К. Л., 2005; Короткий Н. Г. и соавт., 2007; Кунгуров Н. В. и соавт., 2007). Проведенные исследования убедительно доказывают наличие клинико-анамнестических, иммунологических и морфологических особенностей, свидетельствующих о патогенетической неоднородности дерматоза и наличии различных типов течения: гиперергический (далее – ГТТ), инфекционный (далее – ИТТ), пролиферативный (далее – ПТТ) (Гришаева Е. В., 2000; Кунгуров Н. В. и соавт., 2000; Кениксфест Ю. В., 2002; Мирина Ю. Г., 2005). Наличие различных типов течения дерматоза требует дифференцированного подхода к формированию комплекса терапевтических мероприятий.

В настоящее время подходы к лечению больных с АД регламентированы приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 432 от 30.05.2006, № 854 от 15.12.2006, № 746 от 11.12.2007 «Стандарт медицинской помощи больным атопическим дерматитом». Ряд исследователей отмечают, что на современном этапе наблюдается отсутствие достаточного клинического эффекта при проведении стандартной базисной терапии заболевания, подчеркивают необходимость разработки новых подходов к лечению с использованием, в том числе, немедикаментозных методов воздействия (Лусс Л. В., 2002; Короткий Н. Г. и соавт., 2003; Кубанова А. А., 2008; Торопова Н. П. 2008). Установлена клинико-лабораторная эффективность озонотерапии (далее – ОТ) в лечении пациентов с аллергодерматозами (Кошелева И. В. и соавт., 2004), однако подобные исследования немногочисленны и не позволяют судить о дифференцированных показаниях к назначению и режимах использования ОТ в зависимости от типа течения АД и стадии заболевания. Изложенные положения послужили основанием для формулировки цели и задач настоящего исследования.

**Цель исследования.** Оптимизация терапии пациентов при различных типах течения атопического дерматита путем включения в лечебный комплекс метода озонотерапии.

**Задачи исследования:**

1. Оценить клиническую эффективность озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом с учетом типа течения заболевания и варианта проведения лечения.

2. Провести сравнительную оценку изменений основных параметров гемограммы и отдельных показателей иммунитета в динамике проведения озонотерапии с учетом типа течения атопического дерматита.

3. Установить параметры клинико-лабораторной результативности озонотерапии и динамики качества жизни пациентов при различных типах течения атопического дерматита при годичном мониторинговании.

4. Разработать оптимизированные и дифференцированные подходы к проведению озонотерапии у пациентов при различных типах течения атопического дерматита.

**Научная новизна.** Впервые у пациентов при различных типах течения атопического дерматита установлена выраженная клиническая эффективность озонотерапии, характеризующаяся достоверным снижением индекса SCORAD у пациентов с гиперергическим типом течения в течение 6 месяцев, у пациентов с инфекционным и пролиферативными типами течения – в течение 12 месяцев после окончания лечения.

Определено позитивное влияние озонотерапии на патогенетически значимые показатели гемограммы со снижением абсолютного и относительного содержания эозинофильных гранулоцитов; на иммунный статус пациентов – с нормализацией популяционного состава (CD4+, CD8+) лимфоцитов и снижением уровня иммуноглобулина E в сыворотке крови.

Впервые показана возможность прогнозирования реакции пациентов при различных типах течения заболевания на озонотерапию; выявлены клинико-лабораторные предикторы обострения, общие для всех типов течения (более

выраженная тяжесть атопического дерматита и повышенный уровень IgE в сыворотке крови) и характерные индивидуально для каждого из них: для пациентов с гиперергическим типом течения – в сочетании с повышенным относительным содержанием палочкоядерных нейтрофилов и показателями фагоцитоза и сниженным иммунорегуляторным индексом; для пациентов с инфекционным типом течения – в сочетании с пониженным абсолютным содержанием сегментоядерных нейтрофилов; для пациентов с пролиферативным типом течения – в сочетании с повышенным уровнем эозинофилов и фагоцитарным индексом при сниженном содержании палочкоядерных нейтрофилов и иммунорегуляторном индексе.

**Практическая значимость работы.** Показана клиническая эффективность нового способа лечения больных при различных типах течения атопического дерматита с включением озонотерапии, установлены параметры регресса клинических проявлений заболевания по шкале SCORAD, в том числе более значимые при отсутствии реакции обострения.

Разработан алгоритм, определяющий сроки и кратность применения озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от типа течения дерматоза.

Показана рациональность включения озонотерапии в комплекс лечения больных атопическим дерматитом, что позволяет улучшить общее течение заболевания, значимо повысить качество жизни пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** Материалы исследования используются в клинической практике Областного кожно-венерологического диспансера г. Челябинска, Областного кожно-венерологического диспансера № 4 г. Магнитогорска, Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института, в учебном процессе на кафедре кожных и венерических болезней Челябинской государственной медицинской академии.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-лабораторная результативность озонотерапии у пациентов при различных типах течения атопического дерматита характеризуется

снижением тяжести клинических проявлений и количества рецидивов дерматоза, улучшением качества жизни пациентов, позитивными сдвигами в гемограмме, в факторах клеточного и гуморального иммунитета.

2. Выявление различных сочетаний предикторов у пациентов с гиперергическим, инфекционным и пролиферативным типами течения дерматоза с учетом индекса SCORAD, показателей лейкоцитарной формулы и иммунограммы I уровня позволяет прогнозировать клиническую реакцию до начала озонотерапии.

3. Дифференцированный подход к проведению озонотерапии у больных при различных типах течения атопического дерматита основан на характеристике изменений клинических проявлений заболевания, параклинических факторов и показателей качества жизни.

**Апробация материалов работы.** По основным положениям диссертации были сделаны доклады на конференции «Аллергопатология: от младенца до взрослого» (Магнитогорск, 2003), VI научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине» (Нижний Новгород, 2005), научно-практической конференции, посвященной 15-летию иммунологической лаборатории МУЗ «Городская больница № 4» (Магнитогорск, 2007), на областном обществе дерматовенерологов (Челябинск, 2009).

**Публикации.** Основные положения диссертационной работы освещены в 9 публикациях, в том числе 3 печатные работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 12 рисунками, содержит 46 таблиц. Библиографический список включает 260 источников (158 отечественных и 102 зарубежных авторов).

**Личный вклад автора.** Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии.

Настоящее исследование проводилось в период с 2005 по 2008 год на базе Областного кожно-венерологического диспансера № 4 г. Магнитогорска. Исследовательская база представляет собой данные о 121 пациенте с АД, из них 76 пациентов составили основную клиническую группу (28 пациентов с ГТТ, 32 пациента с ИТТ, 16 пациентов с ПТТ); 45 пациентов – группу сравнения (по 15 пациентов с каждым типом течения АД). Формирование групп пациентов проведено по правилу рандомизации (Гланц С., 1998; Петри А., Сэбин К., 2003). Соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 1 : 0,9 (53,7 % и 46,3 %, соответственно). В процессе исследования на каждого пациента заполнялась разработанная «Карта наблюдения». Фактическая информация дублировалась из медицинских карт амбулаторного (ф. 025/у) и стационарного больного (ф. 003/у), затем дополнялась путем интервьюирования пациентов.

Тип течения АД определялся на основании клинико-анамнестических критериев (Кунгуров Н. В., 1998). Проводилась объективная оценка степени тяжести дерматоза по индексу SCORAD с определением регресса индекса (R SCORAD) в процентах от первоначального значения; при этом уменьшение индекса на 50,0 % расценивалось как улучшение, 50,0 – 75,0 % – значительное улучшение и достижение ремиссии, более 75,0 % – клиническое выздоровление (Stalder J. F., Taieb A., 1993; Schmitt J. et al., 2008). Характеристика рецидивов дерматоза определялась в количественном аспекте. Исследование показателей качества жизни проводилось с помощью русифицированной версии опросника Dermatology Life Quality Index (Finlay A. Y., Khan G. K., 1994) –

«Дерматологический индекс качества жизни», подготовленного и апробированного на валидность Кочергиным Н. Г. (2003).

Всем пациентам в динамике проводились общеклинические (гемограмма, общий анализ мочи, исследование кала на гельминты, простейшие) и биохимические исследования (содержание в сыворотке глюкозы, билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, креатинина) по унифицированным стандартным методикам. Состояние иммунной системы пациентов оценивалось на основе комплекса тестов (таблица 1). В исследовании использованы нормативные показатели, полученные в лаборатории НИИ иммунологии МЗ Челябинской области (Нормативные показатели иммунного статуса у жителей Челябинской области: информационное письмо, 2008). Исследование гемограммы и показателей иммунного статуса проводилось 4 -кратно в процессе лабораторного мониторинга.

Таблица 1

### Методы исследования факторов иммунитета

Лабораторные исследования	Методологическое обеспечение	Количество исследований
Оценка фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число)	Метод инкубации клеток с суспензией полистиролового латекса (тест-набор компании «Реакомплекс», г. Чита)	410
Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови (CD4+, CD8+ лимфоциты)	Стрептавидин-биотиновый метод (набор реагентов «ДАКО», Финляндия)	410
Определение общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови	Метод твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов «Вектор-Бест», г. Новосибирск)	410

Терапевтический комплекс был сформирован в соответствии с приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 746 от 11.12.2007, № 432 от 30.05.2006, № 854 от 15.12.2006 «Стандарт медицинской помощи больным атопическим дерматитом». Комплексная терапия пациентов включала блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, анксиолитики, средства для дезинтоксикации, топические глюкокортикоидные средства, антибактериальные средства при наличии пиококковой инфекции.

Всем пациентам исключалось введение системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов, фотохимиотерапия, эфферентные методы лечения.

У пациентов клинической группы базисная терапия была дополнена малой аутогемотерапией с озоном, которая проводилась по стандартной методике: в одноразовый шприц, содержащий 10 мл озono-кислородной смеси (с концентрацией озона в газе 10 мкг/мл) осуществлялся забор 5 мл венозной крови; содержимое шприца перемешивалось, затем модифицированная аутокровь вводилась внутримышечно. Курс лечения состоял из 10 инъекций (Миненков А. А. и соавт., 2000). ОТ проводилась в 4 вариантах: 3 раза в неделю на фоне базисной терапии, 2 раза в неделю на фоне базисной терапии, 3 раза в неделю после проведения в течение 2 недель базисной терапии, 3 раза в неделю в период неполной ремиссии дерматоза. Озоно-кислородную смесь получали с помощью аппарата озонотерапии АОТ-Н-011-Арз-01 ТУ 9444-001-07513518-97 производства Арзамасского приборостроительного завода; регистрационное удостоверение № ФС 022а2758/4360-06 от 20 декабря 2006 г.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ Mc Excel for Windows 2000. Описательная статистика включала вычисление средних значений (M) и стандартных ошибок среднего (m). Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием t-критерия Стьюдента (Гланц С., 1998; Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., 2002; Петри А., Сэбин К., 2003).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Клинико-anamнестическое исследование позволило выявить ГТТ у 43 (35,5 %) пациентов. Средний возраст –  $23,5 \pm 1,8$  лет. Аллергические заболевания у родителей выявлены у 17 (39,5 %) пациентов. Клинические проявления характеризовались наличием полиморфизма высыпаний в виде яркой отечной эритемы, на фоне которой определялись микровезикулы, милиарные папулы, серозные корочки, эрозии, эксфолиации. Характерными

чертами явились острота и относительная непродолжительность рецидивов. Число обострений в год составило  $2,7 \pm 0,5$  случаев. На сезонность обострений указали 25 (58,1 %), на обострения под действием алиментарных факторов – 26 (60,5 %) пациентов. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречался синдром вегетативной дистонии – у 15 (34,9 %) пациентов. SCORAD до лечения –  $33,4 \pm 3,6$  балла.

Совокупность референтных признаков позволила диагностировать ИТТ у 47 (38,8 %) пациентов. Средний возраст –  $22,5 \pm 1,3$  лет. Клинические проявления дерматоза характеризовались преимущественно наличием папул, шелушения, общей сухости кожи; осложнения в виде рецидивирующей пиодермии зафиксированы у 28 (87,5 %) пациентов. Число обострений в год составило  $3,1 \pm 0,7$  случаев. На ОРВИ и переохлаждение как причины обострений указали 23 (48,9 %) пациента. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались энтероколит – у 16 (24,0 %), дисбактериоз – у 13 (27,7 %) пациентов, заболевания мочеполовой системы у 19 (40,43 %) пациентов. SCORAD до лечения –  $36,7 \pm 3,1$  балла.

Наличие группы референтных признаков позволило диагностировать ПТТ у 31 (25,6 %) пациентов. Средний возраст –  $27,4 \pm 0,9$  лет. Клинические проявления характеризовались наличием группирующихся папул, лихенификации, инфильтрации, очаговой дисхромии, фолликулярного гиперкератоза, ярко выраженного шелушения. Были характерны развитие осложнений в виде эритродермии, торпидность течения кожного процесса. Число обострений в год составило  $3,3 \pm 0,6$  случаев. Наиболее частой причиной обострений явились психо-эмоциональные перегрузки и стрессы, на что указали 15 (48,4 %) пациентов. Из сопутствующих заболеваний встречались заболевания бронхо-легочной системы – у 9 (29,0 %) пациентов. SCORAD до лечения –  $44,2 \pm 3,6$  балла.

На первом этапе исследования было установлено, что проведение ОТ на фоне базисной терапии в острый период дерматоза вызывает дополнительное обострение кожного процесса, в качестве субъективных проявлений которого

можно рассматривать усиление зуда, объективных – появление эритематозных высыпаний и точечных эскориаций, максимальные проявления которых отмечены после 5 или 6 процедур ОТ. Однако анализ динамики индекса SCORAD в группе пациентов с обострением в период проведения ОТ показывал, что увеличение значений индекса носило недостоверный характер ( $p > 0,05$ ) у пациентов при всех типах течения дерматоза. Минимизация симптомов обострения достигалась проведением ОТ у пациентов с ГТТ и ИТТ в период неполной ремиссии дерматоза, у пациентов с ПТТ – после 2 недель базисной терапии.

Таблица 2

**Динамика индекса SCORAD у пациентов при различных типах течения атопического дерматита до и после проведения озонотерапии ( $M \pm m$ )**

Клиническая группа	SCORAD до лечения, баллы	SCORAD после лечения, баллы	SCORAD через 1 месяц, баллы	R SCORAD до/после, %	R SCORAD до/через 1 месяц, %
ГТТ n = 28	34,61 ± 3,08	21,10 ± 2,97 *	16,87 ± 1,85 *	39,03 ± 2,71	51,26 ± 3,39 **
Обострение	40,37 ± 2,06	31,19 ± 3,11 *	22,80 ± 2,76 *	22,74 ± 2,86	43,52 ± 2,61
Без обострения	28,85 ± 4,10 **	11,01 ± 2,83 *,**,***	10,94 ± 0,94 *,**,***	38,16 ± 2,56 **,***	62,08 ± 4,17 **,***
ГТТ (сравнения) n = 15	32,12 ± 4,11	19,88 ± 3,34 *	20,16 ± 2,76 *	38,10 ± 3,15	37,23 ± 2,94
ИТТ n = 32	37,53 ± 2,72	27,98 ± 2,37 *	22,35 ± 3,85 *	25,45 ± 2,84 **	40,45 ± 3,82 **
Обострение	40,17 ± 1,16	33,29 ± 2,40 *	31,64 ± 4,63 *	17,13 ± 3,31	21,23 ± 2,16
Без обострения	34,89 ± 4,28 ***	22,67 ± 2,34 *,***	13,06 ± 3,07 *,***	35,02 ± 2,37 **	62,57 ± 5,48 **
ИТТ (сравнения) n = 15	35,78 ± 3,50	28,47 ± 3,18 *	24,51 ± 2,75 *	20,43 ± 1,59	31,50 ± 2,92
ПТТ n = 16	45,85 ± 4,13	35,01 ± 2,79 *	29,91 ± 3,81 *	23,64 ± 1,85 **	34,77 ± 3,15 **
Обострение	51,07 ± 2,69	44,95 ± 2,75 *	38,18 ± 2,11 *	11,98 ± 2,16	25,24 ± 1,78
Без обострения	40,63 ± 5,57 ***	25,07 ± 2,83 *,***	21,64 ± 5,51 *,***	38,30 ± 1,54 **	46,74 ± 4,52 **
ПТТ (сравнения) n = 15	42,54 ± 3,16	34,99 ± 2,11 *	30,25 ± 4,27 *	17,75 ± 0,93	28,89 ± 1,67

\*  $p_1 < 0,05$  при сравнении с показателем до лечения; \*\*  $p_2 < 0,05$  по отношению к показателю группы сравнения; \*\*\*  $p_3 < 0,05$  при сравнении с показателем группы обострения

Клиническое улучшение после проведения комплексной терапии с включением ОТ сопровождалось позитивной динамикой индекса SCORAD у пациентов всех типов течения заболевания. В основных клинических группах (ГТТ, ИТТ, ПТТ) индекс SCORAD достоверно снижался после проведения ОТ и через 1 месяц после ее окончания, при этом R SCORAD прогрессивно увеличивался. В группах сравнения также происходило улучшение кожного процесса, однако R SCORAD был достоверно ниже, чем в основных клинических группах. Более выраженная клиническая эффективность лечения была достигнута у пациентов всех групп, у которых проведение ОТ не сопровождалась обострением кожного процесса (таблица 2).

Исследования гемограммы выявили, что среднегрупповые значения относительного содержания эозинофилов были достоверно выше нормы при всех типах течения: при этом у пациентов с ИТТ в 1,6 раза ( $4,9 \% \pm 0,2 \%$ ), с ПТТ – в 2,6 раза ( $7,7 \% \pm 0,3 \%$ ). Отмечено увеличение выше нормативного относительного содержания лимфоцитов ( $30,8 - 35,2 \%$ ) и снижение абсолютного содержания моноцитов ( $7,0 \cdot 10^9/\text{л} - 8,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ) в периферической крови у пациентов всех групп.

У пациентов всех типов течения фиксировалось однонаправленное снижение абсолютного и относительного содержания циркулирующих CD4+ лимфоцитов, наиболее выраженное у пациентов с ГТТ (в 2,1 раза); уменьшение абсолютного и относительного содержания CD8+ лимфоцитов, при этом у пациентов с ИТТ в 1,5 раза. Показатели фагоцитарных процессов имели тенденцию к активации с достоверным увеличением фагоцитарного числа (далее – ФЧ) у пациентов с ПТТ, фагоцитарного индекса (далее – ФИ) – у пациентов с ИТТ и ПТТ. Уровень IgE был повышен у пациентов с ГТТ в 6,5 раза, в группе пациентов с ИТТ – в 4,5 раза, среди пациентов с ПТТ – в 5,7 раза.

При анализе динамики лабораторных показателей установлено, что у пациентов с ГТТ через 1 месяц после проведения ОТ наблюдалось уменьшение уровня IgE в сыворотке крови на 25,6 %. При ИТТ фиксировалось увеличение

ФЧ на 27,9 % и относительного содержания супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов на 17,2 %; уменьшение относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов на 22,3 % и уровня IgE на 37,7 %. В группе пациентов с ПТТ отмечалось увеличение абсолютного содержания сегментоядерных нейтрофилов на 22,7 %, снижение абсолютного (на 17,4 %) и относительного (на 29,8 %) содержания эозинофилов.

Таблица 3

**Динамика показателей гемограммы и отдельных факторов иммунитета у пациентов при различных типах течения атопического дерматита в зависимости от типа клинической реакции на ОТ (M ± m)**

Показатель	Тип клинической реакции			
	Обострение		Без обострения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>ГТТ</b>				
Палочкоядерные нейтрофилы, абс., %	0,33 ± 0,08 5,24 ± 0,61	0,36 ± 0,07 6,22 ± 0,49*	0,13 ± 0,06** 2,35 ± 0,58**	0,18 ± 0,02** 3,07 ± 0,52**
Эозинофилы, %	3,49 ± 0,16	3,11 ± 0,14	3,62 ± 0,20	2,73 ± 0,15*
ФИ, %	66,30 ± 5,56	64,83 ± 5,12	46,27 ± 3,68**	58,25 ± 6,35*
IgE, МЕ/мл	656,71 ± 82,16	572,2 ± 63,29	355,5 ± 67,9**	180,4 ± 63,2*,**
<b>ИГТ</b>				
Эозинофилы, абс., %	0,27 ± 0,04 4,95 ± 0,20	0,35 ± 0,05 5,91 ± 0,24	0,30 ± 0,03 4,75 ± 0,22	0,19 ± 0,02*,** 3,16 ± 0,2*,**
ФЧ	4,22 ± 0,67	5,60 ± 0,54*	5,04 ± 0,82	6,23 ± 0,46*,**
CD4+лимфоциты, абс, %	0,36 ± 0,08 19,15 ± 1,12	0,33 ± 0,05 15,76 ± 0,86	0,32 ± 0,06 16,16 ± 1,25	0,43 ± 0,11*,** 24,18 ± 0,98*
CD8+лимфоциты, %	18,62 ± 0,91	21,18 ± 1,04	17,17 ± 0,86	21,43 ± 0,88*
Индекс CD4+/CD8+	1,03 ± 0,06	0,75 ± 0,07*	0,94 ± 0,07	1,13 ± 0,08*
IgE, МЕ/мл	438,6 ± 52,18	390,20 ± 44,6	256,71 ± 32,81**	113,88 ± 32,05*,**
<b>ПТТ</b>				
Палочкоядерные нейтрофилы, абс., %	0,12 ± 0,04 1,89 ± 0,09	0,15 ± 0,04 2,03 ± 0,11	0,22 ± 0,05** 3,98 ± 0,07**	0,16 ± 0,05* 2,44 ± 0,08*
Эозинофилы, абс., %	0,55 ± 0,10 8,65 ± 0,39	0,47 ± 0,05 6,35 ± 0,31	0,37 ± 0,06** 6,69 ± 0,17**	0,29 ± 0,08*,** 4,42 ± 0,19*,**
Лимфоциты, абс, %а	1,98 ± 0,26 31,13 ± 1,86	2,04 ± 0,19 27,57 ± 2,15	1,67 ± 0,14 30,20 ± 1,51	2,39 ± 0,11* 36,43 ± 3,5*,**
CD4+лимфоциты, абс.	0,33 ± 0,06	0,32 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,46 ± 0,05*,**
CD8+лимфоциты, абс.	0,40 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,33 ± 0,06**	0,44 ± 0,07*
IgE, МЕ/мл	693,14 ± 53,2	640,0 ± 84,6	195,3 ± 24,3**	145,16 ± 19,88*,**

\*  $p_1 < 0,05$  – достоверность различий при сравнении с показателем до лечения

\*\*  $p_2 < 0,05$  – достоверность различий при сравнении с показателем группы обострения

Динамика параклинических показателей в подгруппах пациентов с АД при отсутствии обострения в период проведения ОТ характеризовалась более значимыми позитивными сдвигами в сравнении с показателями пациентов, ответивших обострением (таблица 3).

Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных позволил выявить предикторы, достоверно свидетельствующие о возможном обострении в период проведения ОТ, что позволяет профилактировать и/или минимизировать реакцию обострения путем назначения дополнительных противозудных и топических препаратов (таблица 4).

Таблица 4

**Предикторы возможного обострения процесса при проведении озонотерапии при различных типах течения атопического дерматита**

Тип течения	Достоверное повышение	Достоверное понижение
ГТТ	1. Индекс SCORAD, в том числе разделы – А, В, С 2. Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов 3. ФЧ, ФИ 4. Уровень IgE более 300 МЕ/мл	1. Абсолютное и относительное содержание CD4+-лимфоцитов 2. Индекс CD4+/CD8+ лимфоцитов
ИТТ	1. Индекс SCORAD, в том числе раздел В 2. Уровень IgE более 250 МЕ/мл	1. Абсолютное содержание сегментоядерных нейтрофилов
ПТТ	1. Индекс SCORAD, в том числе разделы - В и С 2. Абсолютное и относительное содержание эозинофилов 3. ФИ 4. Уровень IgE более 350 МЕ/мл	1. Абсолютное и относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов 2. Относительное содержание CD4+ лимфоцитов 3. Индекс CD4+/CD8+ лимфоцитов

В ходе исследования проведено годовое мониторинговое клинко-лабораторной результативности ОТ. Отмечено, что у пациентов с ГТТ через 6 и 12 месяцев R SCORAD превышал аналогичные показатели у пациентов группы сравнения в 2,9 и в 2,0 раза, у пациентов с ИТТ – в 1,4 и в 2,7 раза, в группе пациентов с ПТТ в 2,5 и в 6,3 раза соответственно. Установлено, что достоверное снижение индекса SCORAD в сроки 6 и 12 месяцев происходило во всех подгруппах пациентов вне зависимости от реакции на ОТ (таблица 5).

**Динамика индекса SCORAD у пациентов при различных типах течения АД в процессе годичного мониторинга и в зависимости от типа клинической реакции на озонотерапию (M ± m)**

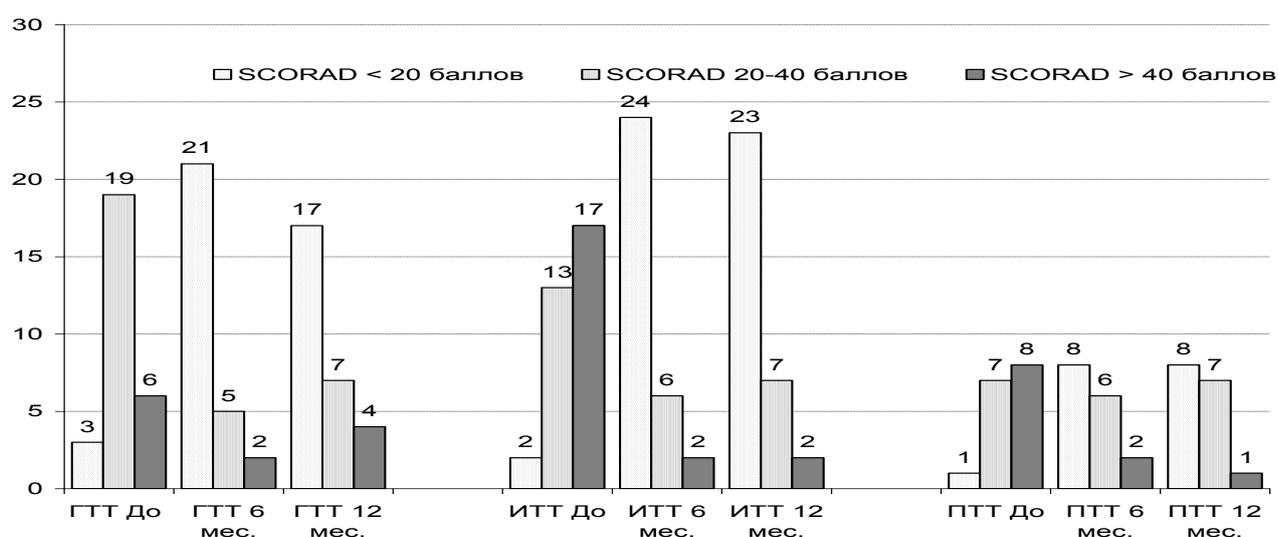
Тип клинической реакции	SCORAD до лечения, баллы	SCORAD через 6 месяцев, баллы	SCORAD через 12 месяцев, баллы	R SCORAD до/через 6 месяцев, %	R SCORAD до/через 12 месяцев, %
ГТТ, без обострения	28,85 ± 4,10 ***	8,31 ± 1,86 *,***	9,90 ± 2,02 *,***	71,20 ± 3,57	65,68 ± 2,34 ***
ГТТ, обострение	40,37 ± 2,06	12,45 ± 1,48 *	17,48 ± 2,96 *,**	69,16 ± 6,19	56,70 ± 4,78
ИТТ, без обострения	34,89 ± 4,28	11,90 ± 1,74 *,***	14,60 ± 1,36 *,***	65,89 ± 7,45 ***	58,15 ± 4,24 ***
ИТТ, обострение	40,17 ± 1,16	20,64 ± 2,38 *	19,58 ± 1,48 *	48,62 ± 4,91	51,26 ± 2,26
ПТТ, без обострения	40,63 ± 5,57 ***	18,44 ± 4,13 *,***	19,02 ± 1,33 *	54,61 ± 3,51 ***	53,19 ± 3,0
ПТТ, обострение	51,07 ± 2,69	30,42 ± 3,11 *	24,62 ± 3,43 *	40,43 ± 6,27	51,79 ± 4,16

\* р1 - достоверность различий при сравнении с показателем до лечения

\*\* р2 - достоверность при сравнении показателей между 6 и 12 месяцами после лечения

\*\*\* р3 - достоверность различий при сравнении с показателем группы обострения

Соотношение пациентов по тяжести течения АД до лечения и в процессе наблюдения после ОТ, исчисленных по градациям SCORAD (менее 20 баллов – легкое; от 20 до 40 баллов – среднее; более 40 баллов – тяжелое), представлено на рисунке 1.

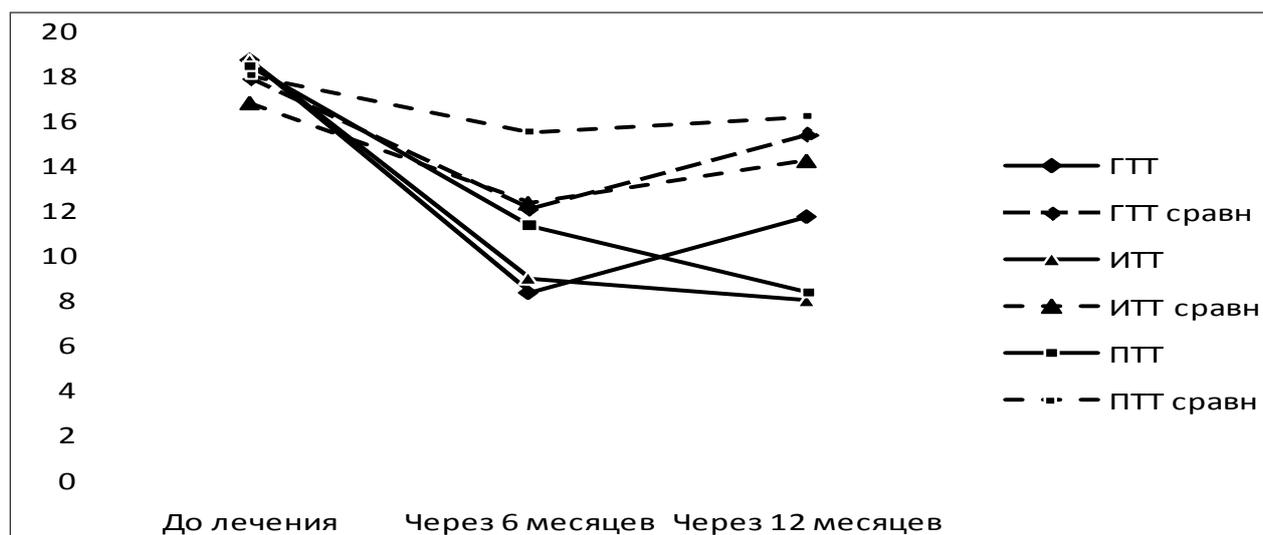


**Рис. 1.** Соотношение пациентов с атопическим дерматитом различных типов течения по тяжести процесса после проведения озонотерапии

В группе пациентов с ГТТ через 6 месяцев после проведения ОТ достигнута максимальная клиническая эффективность: в 7,0 раз увеличилось количество пациентов с легким течением заболевания (75,0 % от общего числа пациентов данной группы), в 3,0 раза уменьшилось количество пациентов с тяжелым течением заболевания; через 12 месяцев легкое течение сохранялось у 60,7 % пациентов, тяжелое течение зафиксировано только у 14,3 % пациентов. В группе пациентов с ИТТ через 6 месяцев после проведения ОТ в 12,0 раз увеличилось число пациентов с легким течением дерматоза (75,0 % от общего числа пациентов данной группы), в 8,5 раза уменьшилось количество пациентов с тяжелым течением заболевания, и через 12 месяцев данное соотношение сохранялось. В группе пациентов с ПТТ количество пациентов с легким течением заболевания увеличилось через 6 месяцев в 8,0 раз и составило 50,0 % от всех пациентов данной группы, и это соотношение сохранялось через 12 месяцев после ОТ.

С целью изучения клинической эффективности ОТ проведена количественная оценка рецидивов дерматоза. Установлено, что в течение 1 года после проведения ОТ происходило уменьшение числа обострений в сравнении с аналогичным показателем до лечения: у пациентов с ГТТ в 2,7 раза, у пациентов с ИТТ – в 3,9 раза, а у пациентов с ПТТ – в 2,3 раза, при этом в группах сравнения число обострений достоверно не изменялось.

Анализ динамики Дерматологического Индекса Качества Жизни (далее – ДИКЖ) позволил выявить, что у пациентов с ГТТ происходило достоверное снижение индекса через 6 месяцев после проведения ОТ в 2,3 раза в сравнении с показателем до лечения; к сроку наблюдения 12 месяцев отмечалась тенденция к увеличению ДИКЖ. В группах пациентов с ИТТ и ПТТ показатель ДИКЖ прогрессивно снижался в сроки 6 и 12 месяцев после проведения ОТ, к окончанию периода наблюдения носил минимальный характер. У пациентов групп сравнения достоверная динамика снижения ДИКЖ наблюдалась только в течение 6 месяцев после лечения, в то время как через 12 месяцев вновь определялось патологическое влияние болезни на качество жизни (рис. 2).



**Рис. 2.** Оценка Дерматологического индекса качества жизни у пациентов при различных типах течения атопического дерматита

Лабораторные исследования, проведенные у пациентов различных типов течения АД в сроки наблюдения 6 и 12 месяцев после окончания лечения, установили разнонаправленные сдвиги показателей гемограммы и отдельных факторов иммунитета. Так, у пациентов с ГТТ через 6 месяцев после проведения ОТ на фоне нормативного содержания лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови происходило достоверное снижение абсолютного (на 23,8 %) и относительного (на 25,1 %) содержания эозинофилов, увеличивались относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов и фагоцитарный индекс, отмечалась тенденция к нормализации количества циркулирующих CD4+ лимфоцитов, содержание IgE в сыворотке крови было в 1,9 раза ниже такового до лечения. В сроки обследования через 12 месяцев после ОТ отмечалась тенденция к усилению девиаций отдельных факторов гемограммы и иммунитета от нормы с увеличением содержания эозинофилов, снижением числа лимфоцитов хелперно-индукторной и супрессорно-цитотоксической популяций, вновь увеличивалось содержание IgE в сыворотке крови. У пациентов с ИТТ через 6 месяцев после проведения ОТ отмечалось уменьшение абсолютного (на 20,7 %) и относительного (на 21,5 %) содержания эозинофилов, относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов

(на 21,9 %), наряду с чем увеличивалось содержание сегментоядерных нейтрофилов, фагоцитарная активность (ФЧ и ФИ) характеризовалась тенденцией к повышению, нормализовались абсолютное содержание CD4+ лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс, снижалась в 1,4 раза концентрация IgE в сыворотке крови. При обследовании через 12 месяцев все показатели не имели достоверных отличий от нормы; уровень IgE в сыворотке снижался в 2,3 раза. В группе пациентов с ПТТ через 6 месяцев после проведения ОТ происходило уменьшение абсолютного и относительного содержания эозинофилов (в 2,0 и в 1,9 раза, соответственно), уровня IgE в 1,6 раза, увеличивалась фагоцитарная активность нейтрофилов с увеличением ФЧ и ФИ. Через 12 месяцев после проведения ОТ показатели гемограммы и факторов иммунитета достоверно не изменялись, фиксировалась их тенденция к нормализации.

Проведенные исследования позволяют обосновать алгоритм назначения ОТ пациентам при различных типах течения АД (рис. 3).



**Рис. 3.** Алгоритм назначения озонотерапии пациентам при различных типах течения атопического дерматита

## ВЫВОДЫ

1. Клиническая эффективность комплексного лечения с включением озонотерапии была достигнута у пациентов с atopическим дерматитом всех типов течения и характеризовалась регрессом индекса SCORAD в среднем на  $51,3 \% \pm 3,4 \% - 62,1 \% \pm 4,2 \%$  у больных с гиперергическим типом течения, на  $40,5 \% \pm 3,8 \% - 62,6 \% \pm 5,5 \%$  при инфекционном типе течения и на  $34,8 \% \pm 3,2 \% - 46,7 \% \pm 4,5 \%$  в группе пациентов с пролиферативным типом течения.

2. Клиническая эффективность озонотерапии сопровождалась положительной динамикой лабораторных показателей: уменьшением содержания эозинофилов в  $1,3 - 1,6$  раза и IgE в сыворотке в  $1,9 - 2,3$  раза при всех типах течения atopического дерматита; у пациентов с гиперергическим типом течения – в сочетании с активацией показателей фагоцитоза; при инфекционном типе течения – со снижением содержания палочкоядерных нейтрофилов, повышением активности фагоцитоза и содержания супрессорной популяции Т-лимфоцитов; при пролиферативном типе течения – в сочетании с повышением абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови; при этом патогенетически значимые позитивные сдвиги были достоверно более выражены в группах пациентов, переносивших озонотерапию без обострения.

3. При годовичном мониторинговании установлена высокая клиничко-лабораторная результативность озонотерапии у больных при различных типах течения atopического дерматита вне зависимости от характера реакции на ее проведение: увеличение числа пациентов с легким течением заболевания в  $5,7 - 11,5$  раза; сокращение числа обострений в  $2,3 - 3,9$  раза; улучшение показателей качества жизни в  $2,2 - 2,3$  раза.

4. Дифференцированный подход к проведению озонотерапии у пациентов при различных типах течения atopического дерматита обоснован минимизацией симптомов обострения проведением озонотерапии у пациентов с гиперергическим и инфекционным типами течения в период неполной ремиссии дерматоза, у пациентов с пролиферативным типом – после 2 недель

базисной терапии и сохранением позитивных сдвигов клинических и лабораторных показателей у пациентов с гиперергическим типом в течение 6 месяцев, у пациентов с инфекционным и пролиферативным типами в течение 12 месяцев после проведения озонотерапии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Проведение озонотерапии рекомендовано больным атопическим дерматитом с длительными сроками течения заболевания, сформировавшейся резистентностью к стандартным методам лечения или их непереносимостью, что определяет необходимость использования дополнительных немедикаментозных технологий лечения.

До начала проведения озонотерапии необходимо оценить возможность обострения кожного процесса по наличию предикторов, которыми являются степень тяжести дерматоза по индексу SCORAD, параметры лейкоцитарной формулы и иммунного статуса (показатели фагоцитоза, абсолютного и относительного содержания хелперно-индукторной и супрессорно-цитотоксической субпопуляций Т-лимфоцитов, уровень общего IgE в сыворотке) и предусмотреть дополнительные методы системного (блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов) и топического (ГКС сильного действия) лечения.

Курсы озонотерапии у пациентов с гиперергическим типом течения рационально проводить в период неполной клинической ремиссии и при необходимости повторять 2 раза в год; у пациентов с инфекционным типом течения рационально назначать озонотерапию в период неполной ремиссии 1 раз в год; у пациентов с пролиферативным типом течения назначение озонотерапии оптимально после 2 недель базисной терапии, проведение курса – 1 раз в год.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Ведерникова С. В.** Клиническая эффективность озонотерапии у пациентов с различными вариантами течения атопического дерматита / **С. В. Ведерникова, М. М. Кохан // Современные проблемы**

дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – № 3. – С. 42-48.

2. **Ведерникова С. В.** Влияние озонотерапии на гематологические и иммунологические показатели у пациентов с атопическим дерматитом / **С. В. Ведерникова**, Р. М. Тверской, С. В. Шевкунов // **Аллергология и иммунология.** – 2007. – Т.8. – №1. – С. 27.

3. **Ведерникова С. В.** Влияние озонотерапии на динамику иммунологических показателей у пациентов с атопическим дерматитом / **С. В. Ведерникова**, Р. М. Тверской // **Рос. иммунол. журн.** – 2008. – Т.2(11). – № 2 – 3. – С. 27.

4. Оценка клинической эффективности и обоснование применения озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом / **С. В. Ведерникова**, Р. М. Тверской, А. П. Мельник, С. В. Шевкунов // **Нижегор. мед. журн. Прил. «Озонотерапия».** – 2005. – С. 128-129.

5. Озонотерапия как метод реабилитации пациентов с атопическим дерматитом / Р. М. Тверской, **С. В. Ведерникова**, С. В. Шевкунов, А. П. Мельник, И. М. Яковлев, Л. Г. Шкилева, Н. М. Михайлец // **Нижегор. мед. журн. Прил. «Озонотерапия».** – 2003. – С. 154-155.

6. Малая аутогемоозонотерапия как метод иммунореабилитации пациентов с атопическим дерматитом / **С. В. Ведерникова**, Р. М. Тверской, С. В. Шевкунов, А. П. Мельник, И. М. Яковлев // **Иммунология Урала.** – 2003. – № 1(3). – С. 81.

7. **Ведерникова С. В.** Дифференцированный подход к проведению озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом / **С. В. Ведерникова** // **Дерматовенерология – итоги первого этапа реформирования и перспективы развития** : сб. материалов науч.- практ. конф. – Екатеринбург, 2008. – С. 29- 30.

8. **Ведерникова С. В.** Опыт клинического применения озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом / **С. В. Ведерникова**, Р. М. Тверской // **Достижения и перспективы развития дерматовенерологии** : материалы науч.- практ. конф. – Челябинск, 2006. – С. 145-146.

9. The ozonotherapy effects on phagocytosis meaning of patients with atopic dermatitis / **S. V. Vedernikova**, R. M. Tverskoy, S. V. Shevkunov, A. P. Melnic // **Allergology and immunology in pediatrics.** – Volume 6. – Suppl. 1. – Oct. 2005. – P. 73.