

Шеренговская Юлия Владимировна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАЛЬНЕО- И
МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ЭКЗЕМОЙ**

3.1.23 - дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имени С.И. Георгиевского.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Прохоров Дмитрий Валериевич

Официальные оппоненты:

Новикова Любовь Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко», кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующая

Иванова Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ», кафедра физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России по адресу: 107076, Москва, ул. Короленко, д.3, корп.6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и на сайте www.cnikvi.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В структуре дерматозов различного генеза экзема занимает лидирующую позицию и остается одной из высоко актуальных медико-социальных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным мировой статистики, экземой страдает 2 – 10% взрослой популяции [Донцова Е. В. и др. 2024]; к тому же на протяжении последних лет отмечается ее прогрессирующий рост [Новикова Л.А. и др. 2022] с амплификацией тяжелых и рефрактерных к проводимой терапии форм [Новикова Л.А. и др. 2023], тесно ассоциированных с резким снижением качества жизни, значительной психологической нагрузкой, временной утратой трудоспособности и существенными экономическими затратами [Арутюнян Э.Э. и др. 2004].

При этом среди многочисленных клинических форм экземы наиболее распространенная – истинная экзема (ИЭ), доля которой составляет 30-40 %. Патогенез истинной экземы сложен и остается до конца не изученным. Вместе с тем в свете современных знаний, истинная экзема рассматривается как мультифакториальное заболевание с доминирующим иммунным механизмом развития [Новикова Л.А. и др. 2022]. Существуют убедительные доказательства в пользу того, что с клеточно-молекулярной точки зрения особая роль в механизмах манифестации, течения и исхода экзематозного процесса принадлежит девиации системного профиля цитокинов [Новикова Л.А. и др. 2023] и локального иммунного статуса (клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток) [D. Zeng et al. 2021]. В то же время, согласно данным экспертов, в качестве одного из значимых компонентов патогенеза истинной экземы выступают психоэмоциональные расстройства (прежде всего стресс, тревога и депрессия), реализуясь в тесной сопряженности с генетическими факторами и иммунологическими нарушениями [Шарова Н.М. 2015]. По данным отечественного исследования Сухарева А. В. и соавт. [Сухарев А.В. и др. 2006], психоэмоциональные расстройства широко распространены у пациентов с истинной экземой и наблюдаются более чем в 90% случаев.

Ввиду отсутствия ясности этиология заболевания, медикаментозные интервенции ориентированы на основные звенья патогенеза. Приоритетными целями терапевтической стратегии истинной экземы являются достижение стойкой клинической ремиссии либо минимизации активности патологического процесса и ее максимальной пролонгации, улучшение качества жизни (КЖ) пациентов в целом, превенция утраты трудоспособности [Новикова Л.А. и др. 2023]. Однако современная медикаментозная терапия истинной экземы сопряжена с риском нежелательных явлений и не позволяет надежно контролировать течение заболевания [Старостенко О.А. и др. 2019]. В связи с этим поиск эффективных и безопасных методов лечения истинной экземы является актуальным направлением научных изысканий.

Особенность развития современной медицины состоит в использовании комбинаций различных методов коррекции, обладающих потенцирующими эффектами. В этом аспекте все большее внимание исследователей уделяется санаторно-курортному лечению (особенно в условиях здравниц Крыма),

эффективность применения которого обусловлена возможностью одновременно использовать природные факторы (прежде всего, наружную бальнеотерапию) и преформированные физические факторы [Притуло О.А. и др. 2016]. Значительные терапевтические резервы этой комбинации продемонстрированы в многочисленных исследованиях и научных публикациях. Исходя из вышеуказанного, представляется перспективным включение в стандартный комплекс санаторно-курортного лечения в условиях здравницы «Черные воды» сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии, совмещающих в себе интеграцию иммуномодулирующего, противовоспалительного эффектов и в то же время антистрессовые и антидепрессивные свойства.

Степень разработанности темы исследования

Доказано, что в патогенез истинной экземы вовлечен ряд провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В то же время к настоящему времени отсутствует единая точка зрения на клиническую значимость ряда из них, в частности, фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин IL-4, IL-6 и IL-13. Кроме того, представленные в литературе данные о содержании этих цитокинов в плазме крови пациентов с хронической истинной экземой и их ассоциации с особенностями клинической картины заболевания достаточно противоречивы. До сих пор недостаточно информации об особенностях изменений локального иммунного статуса, а именно, клеточных популяций макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток у пациентов с истинной экземой.

Вместе с тем явно недостаточно исследований, в которых изучалась взаимосвязь психосоматического стресса, тревоги и депрессии с особенностями клинического течения истинной экземы, а также системным профилем цитокинов и локальным иммунным статусом у пациентов с истинной экземой.

В ряде исследований изучались эффекты магнитолазерной терапии у пациентов с истинной экземой, но ни в одном, доступном нам исследовании, не были использованы минеральные ванны в сочетании с магнитолазерной терапией.

В связи с чем проведение настоящего исследования является актуальным.

Цель исследования

Разработка и научное обоснование санаторно-курортного лечения хронической истинной экземы легкой и средней степени тяжести посредством сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии в условиях здравницы «Черные воды» (Республика Крым), базирующееся на изучении и компенсации изменений системного профиля цитокинов, локального иммунного статуса и психоэмоциональных показателей.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинико-патогенетические особенности хронической истинной экземы путём изучения взаимосвязи системного профиля цитокинов

(TNF- α , IL-4, IL-6, IL-13), маркеров локального иммунного ответа (CD68+, CD163+, CD4+, CD8+, CD117+) с клиническими проявлениями заболевания.

2. Провести комплексный анализ показателей психоэмоционального статуса путем оценки уровня стресса, тревоги и депрессии (шкалы PSM-25, HARS, MADRS) и оценки качества жизни (опросники DLQI, Sf-36) у пациентов с ИЭ легкой и средней степени тяжести.

3. Разработать и обосновать патогенетически ориентированный метод санаторно-курортного лечения, включающий сочетанное применение бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии, для пациентов с хронической ИЭ лёгкой и средней степени тяжести, оценить его влияние на показатели системного и локального иммунного статуса.

4. Оценить эффективность предложенного комплекса терапии по динамике клинических показателей (индексы EASI, POEM, NRS-Pruritus), выраженности психоэмоциональных расстройств, а также показателей качества жизни, как в ближайшие, так и в отдалённые сроки (через 3 и 12 месяцев).

Научная новизна исследования

1. Впервые обоснована и реализована патогенетически ориентированная модель санаторно-курортного лечения больных хронической истинной экземой с применением бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») в сочетании с магнитолазерной терапией, направленная на коррекцию системных и локальных иммунных нарушений, устранение психоэмоциональных расстройств и повышение качества жизни пациентов.

2. Получены новые данные о характере дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хронической истинной экземе. Установлено, что заболевание сопровождается повышением уровней TNF- α , IL-6, IL-13 и снижением IL-4, а также нарушением баланса клеток врождённого и адаптивного иммунного ответа в коже — с преобладанием CD68+, CD117+ и снижением CD4+ и CD8+.

3. Впервые показано, что включение магнитолазерной терапии в комплекс санаторно-курортного лечения способствует достоверной нормализации цитокинового профиля, снижению экспрессии локальных маркеров воспаления и достоверному уменьшению тяжести кожного процесса (по шкалам EASI, POEM, NRS-Pruritus), с сохранением положительного эффекта через 3 и 12 месяцев.

4. Установлена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с клинической активностью экземы, и впервые продемонстрировано, что предложенная терапевтическая модель эффективно снижает уровень тревожно-депрессивных расстройств (по шкалам HARS, MADRS), одновременно повышая показатели качества жизни (DLQI).

5. Разработаны показания и критерии немедикаментозного лечения в условиях специализированных курортов, что расширяет возможности комплексной реабилитации больных с хронической истинной экземой и повышает долгосрочную эффективность терапии.

Практическая значимость работы

Разработан и апробирован новый, клинически эффективный и безопасный санаторно-курортный комплекс лечения пациентов с хронической истинной экземой лёгкой и средней степени тяжести, включающий ванны с минеральной водой источника «Аджи-Су» в сочетании с магнитолазерной терапией. Доказано, что применение этой методики приводит к снижению индекса EASI, зуда (NRS-Pruritus), увеличению продолжительности ремиссий и снижению числа рецидивов. Методика внедрена в практическое здравоохранение Республики Крым (в том числе в здравницу «Черные воды» и кожно-венерологический диспансер), подтверждена как эффективная в отдалённой перспективе (до 12 месяцев наблюдения). Предложены чёткие показания, противопоказания, критерии включения и исключения, что делает её применимой в стандартизированном виде для повседневной клинической практики.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование. Использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Объект исследования – больные с хронической ИЭ легкой и средней степени тяжести, предмет – образцы кожи из очагов поражения больных хронической ИЭ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ОТКЗ Медицинского института им. С.И. Георгиевского (протокол №10 от 25.05.2024 г.); и соответствует ГОСТ Р 52379-2005, Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Все процедуры, предусмотренные протоколом исследования, проводились после добровольного подписания пациентами информированного согласия.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести выявляются характерные нарушения системного иммунного ответа, выражающиеся в повышении уровней TNF- α , IL-13 и тенденции к росту IL-4, что сопряжено с тяжестью заболевания, выраженностью кожного зуда и снижением качества жизни.

2. Хроническая истинная экзема сопровождается нарушением локального иммунного статуса кожи, включая достоверное увеличение экспрессии CD68+, CD163+ макрофагов, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и CD117+ тучных клеток, что прямо связано с клиническими характеристиками заболевания (индексы EASI, POEM), частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии.

3. У пациентов с хронической истинной экземой выявляется высокая распространённость психоэмоциональных нарушений, в том числе тревожных и депрессивных симптомов, выраженность которых статистически достоверно коррелирует с тяжестью кожного процесса, показателями цитокинового профиля и клеточного иммунного ответа.

4. Сочетанное применение бальнеотерапии (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су») и магнитолазерной терапии на санаторно-курортном этапе лечения обеспечивает более выраженную и устойчивую

компенсацию иммунных нарушений, чем монотерапия, и способствует достоверному улучшению клинических показателей, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов.

5. Предложенная модель комплексной терапии продемонстрировала безопасность, высокую клиническую эффективность, пролонгированный терапевтический эффект (до 12 месяцев) и может быть рекомендована для широкого внедрения в стандартные схемы реабилитации пациентов с хронической истинной экземой лёгкой и средней степени тяжести специализированных санаториев.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования обосновывается методологически аргументированными принципами выполнения работы, адекватным размером и репрезентативностью выборки пациентов, рандомизированным формированием подгрупп, применением высокоинформативных методов и сертифицированной аппаратуры, основополагающих канонов доказательной медицины. Результаты проведенного исследования представлены в научных рецензируемых изданиях.

Материалы диссертационного исследования были представлены на: 91-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (апрель 2019 г.) ; Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии, (февраль 2020 г.) ; Ежегодных научных чтений врачей Евпаторийского курорта «АСТА ЕУРАТОРИСА» XXXIII (март 2020 г.); XI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (июнь 2021 г.); VII Конференции дерматовенерологов и косметологов Крыма; XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (сентябрь 2021 г.); Научно-практической конференции «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (декабрь 2022 г.);XVI Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (март 2023 г.), XXII Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (декабрь 2024 г.), XXV Республиканской научно-практической конференции «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (декабрь 2025г).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» ОРТКЗ Медицинского института им. С.И. Георгиевского 18 апреля 2024 года, протокол №12.

Внедрение в практику результатов исследования

В настоящее время предложенная нами методика сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии для этапа санаторно-курортного лечения пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер», Государственного

автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница восстановительного лечения «Черные воды», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета на кафедру дерматовенерологии и косметологии; кафедру медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно выполнила анализ научной литературы по изучаемому вопросу, изучила степень его разработанности, на основании чего были определены цель и задачи настоящего исследования, а также разработан дизайн. Кроме того, автор самостоятельно осуществляла набор пациентов с хронической истинной экземой легкой и средней степени тяжести, их клиническое обследование, психологическое тестирование для оценки психоэмоционального статуса и качества жизни; выполняла забор биоптатов пораженной кожи посредством punch-биопсии, лечение (процедуры магнитолазерной терапии); провела статистическую обработку и оценку полученных результатов, сформулировала выводы, научную новизну и рекомендации для практического здравоохранения.

Публикации

Материалы диссертации изложены в 6 научных работах, в том числе – 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus, а также 4 статьи в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 патент на изобретение, в которых отражено основное содержание работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Эффективность сочетанного применения бальнео- и магнитолазерной терапии в лечении больных с хронической истинной экземой» соответствует паспорту специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи; изложена на 230 страницах компьютерного текста, дополнена 13 таблицами и 52 рисунками. Включает введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение представленных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных обозначений и список литературы (344 источника, из которых 71 российских и 273 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 142 пациента (82 мужчины, 60 женщин, медиана возраста 38,6 лет) с верифицированной истинной экземой (L30), соответствующие критериям включения: возраст 18-45 лет, ИМТ 18,5-25,0 кг/м², длительность заболевания не менее 1 года, хроническая стадия,

легкая и средняя степень тяжести (EASI 1,1-21,0 баллов), отсутствие терапии экземы в течение 4-12 недель до исследования.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, дефицит/избыток массы тела, острая/подострая стадия экземы, тяжелая степень (EASI > 21 балла), коморбидные заболевания, онкология, психические нарушения, перенесенные инфекции/операции, прием антибиотиков/противовирусных/контрацептивов, курение, противопоказания к бальнеотерапии/МЛТ, беременность/лактация, отказ от участия.

Исследование состояло из двух этапов, его протокол утвержден независимым локальным этическим комитетом клинических исследований (протокол №1 от 13.01.2020 г.); все процедуры осуществлялись в соответствии с основополагающими положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и рекомендациями национального законодательства. Первый этап – проспективный одномоментный сравнительный дизайн, изучающий локальный иммунный статус кожи, системный профиль цитокинов и психоэмоциональное состояние (ПЭС) у пациентов с экземой, а также их связь с клиническими параметрами (EASI, NRS-Pruritus, рецидивы, ремиссия) и качеством жизни. Контрольная группа (КГ) (n=66) включала здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ. Критерии включения в КГ: возраст 18-45 лет, ИМТ 18,5-25 кг/м², отсутствие кожной и системной патологии, онкологии, психических расстройств, аллергии, приема антибиотиков/противовирусных/оральных контрацептивов за 3 месяца. Критерии исключения: острые инфекции за 2 месяца, беременность/лактация, отказ от участия. Все участники КГ подписывали информированное согласие.

Второй этап – сравнительное проспективное рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах, оценивающее эффективность санаторно-курортного лечения (СКЛ) у пациентов с легкой (n=74) и средней (n=68) степенью тяжести экземы. Пациенты каждой группы были рандомизированы на основную подгруппу (ОП), получавшую бальнеотерапию (вода «Аджи-Су») и магнитолазерную терапию (МЛТ) на фоне стандартного СКЛ, и подгруппу сравнения (ПС), получавшую только бальнеотерапию на фоне стандартного СКЛ. Подгруппы были сбалансированы по демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам. Длительность наблюдения – 12 месяцев (± 28 дней), СКЛ – 14 дней, мониторинг результатов – 12 месяцев (± 14 дней).

Пациенты с истинной экземой проходили клинико-диагностическое обследование при поступлении на СКЛ, включающее сбор анамнеза и осмотр. Для оценки дерматологического статуса использовались индексы EASI, NRS-Pruritus и опросник РОЕМ в динамике (до, после СКЛ и через 3 месяца). EASI оценивал площадь поражения и выраженность симптомов (от 0 до 72 баллов). NRS-Pruritus оценивал интенсивность зуда (от 0 до 10 баллов). РОЕМ – субъективная оценка тяжести экземы (от 0 до 28 баллов). Также оценивалась частота рецидивов и длительность ремиссии до СКЛ и через 12 месяцев после.

В исследовании оценивался психоэмоциональный статус (ПЭС) у пациентов с экземой и здоровых доноров с помощью шкал PSM-25, HARS и MADRS. У пациентов с экземой оценка проводилась при скрининге, через 3 и

12 месяцев после СКЛ, у доноров – однократно. Шкала PSM-25 оценивала интенсивность психосоматического дистресса (низкий < 99, средний 100-125, высокий > 125 баллов). HARS выявляла и ранжировала тревожные расстройства (0-7 – отсутствие, 8-17 – легкая, 18-24 – средняя, ≥ 25 – тяжелая степень). MADRS определяла степень тяжести депрессивной симптоматики (0-6 – отсутствие, 7-19 – легкие, 20-34 – умеренные, >34 – тяжелые симптомы).

Также оценивалось качество жизни (КЖ) с использованием опросников DLQI и SF-36. У пациентов с экземой оценка проводилась в 1-е сутки, на 14-й день, через 3 и 12 месяцев, у доноров – однократно с использованием SF-36. DLQI оценивал снижение КЖ (0-1 – без снижения, 2-5 – легкое, 6-10 – умеренное, 11-20 – тяжелое, 21-30 – крайне тяжелое). SF-36 содержал 8 субшкал, формирующих физический и психоэмоциональный компоненты КЖ.

У 142 пациентов с экземой и 54 здоровых лиц брали венозную кровь натощак для биохимического мониторинга плазмы (центрифугирование, заморозка при -20°C , разморозка при 37°C). У 12 пациентов с экземой и 12 здоровых доноров проводили punch-биопсию пораженной кожи (диаметр 4 мм) под анестезией. Биоптаты фиксировали в 10%-растворе формалина и заключали в парафиновые блоки. Изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимический анализ с использованием оборудования Leica и системы визуализации NovocastraNovolinkTM. Изображения получали с помощью камеры OLYMPUS C5050Z под микроскопом OLYMPUS CX41, анализ проводили с использованием ImageJ.

У пациентов с хронической экземой и у здоровых лиц первично, а также у пациентов ОПл1, ОПс1, ПСл2, ПСс2 определяли уровни IL-4, IL-6, IL-13 и TNF- α в плазме крови методом ИФА на иммунохимическом анализаторе Multiscam FC ThermoFisher Scientific ins (Финляндия) с использованием ELISA Immundiagnostik, Bender Medsystems, Biomedica. Результаты измерялись в пг/мл.

Имуногистохимический анализ проводился для оценки локального иммунного статуса пациентов с хронической экземой. Определяли содержание CD68+, CD163+, CD117+ клеток с цитоплазматической экспрессией и CD4+, CD8+ клеток с мембранной экспрессией в пораженной коже первично и в динамике после СКЛ (на 14-й день) по сравнению с кожей здоровых доноров. Использовались первичные антитела CD68, CD4, CD8, CD163, CD117 по стандартной методике. Количественная оценка проводилась путем подсчета абсолютного числа клеток в 10 полях зрения (увеличение 200). Выполнена серия исследований с эталонными пробами для подтверждения соответствия реакций.

Эффективность СКЛ при истинной экземе легкой и средней степени тяжести оценивалась по четырем контрольным точкам:

- 1. Суррогатная контрольная точка:** Динамика IL-13, TNF- α , CD4+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, CD68+ макрофагов в крови и коже на 14-й день СКЛ.
- 2. Комбинированная контрольная точка 1:** Динамика EASI, достижение EASI90, EASI75, редукция зуда (NRS-Pruritus) на 14-й день и через 3 месяца.

3. **Комбинированная контрольная точка 2:** Изменения РОЕМ, PSM-25, MADRS на 14-й день и через 3 месяца; изменения DLQI, SF-36 через 3 и 12 месяцев; частота рецидивов и длительность безрецидивного периода (12 месяцев); доля пациентов без снижения EASI $\geq 50\%$ через 6 и 12 месяцев.
4. **Контрольная точка 3:** Безопасность (частота и серьезность НЯ) и переносимость СКЛ.

Пациентам с истинной экземой легкой и средней степени тяжести в здравнице «Черные воды» проводили санаторно-курортное лечение (СКЛ) согласно приказу №225 Минздравсоцразвития РФ и Национальному руководству. СКЛ включало диету №15, аэротерапию (2-3 или 6-9 часов при температуре выше 10°C), общую гелиотерапию (2 раза в день, 5-40 мин) и бальнеотерапию (ванны с водой «Аджи-Су», 36-37°C, 15 мин, курс 12 процедур). Части пациентов с легкой (ОПл1) и средней (ОПс1) степенью тяжести бальнеотерапию сочетали с магнитолазерной терапией (МЛТ) (аппарат МИЛТА-Ф-8-01, 8 сеансов локально на зоны проекции крупных сосудистых пучков по 2 мин). Пациенты фиксировали нежелательные реакции и оценивали переносимость процедур.

Пациенты были разделены на 4 подгруппы: ОПл (n=38) – легкая степень + бальнеотерапия + МЛТ; ПСл (n=36) – легкая степень + только бальнеотерапия; ОПс (n=36) – средняя степень + бальнеотерапия + МЛТ; ПСс (n=32) – средняя степень + только бальнеотерапия. Контрольная группа – 66 здоровых доноров. В первые сутки проводили клинико-диагностическое обследование с оценкой признаков хронической экземы и использованием шкал EASI, NRS-Pruritus и РОЕМ.

Данные обезличивались и анализировались в STATISTICA 8.0. Количественные переменные представлены в виде $m \pm SD$ или $Me [Q1; Q3]$, категориальные - n (%). Сравнение групп проводилось U-критерием Манна-Уитни, критерием Стьюдента, χ^2 Пирсона или точным критерием Фишера. Динамика оценивалась критериями Стьюдента и Вилкоксона. Для малых выборок применялся критерий Фишера. Анализ взаимосвязей - коэффициентом корреляции Пирсона (r). Проведен логистический регрессионный анализ с определением ОШ (95% ДИ). Риск рецидива оценивался логистической регрессией на основе ОШ (95% ДИ). Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и обсуждение.

На первом этапе оценивались изменения цитокинового профиля (плазма крови) и локального иммунного статуса (очаг поражения) у пациентов с экземой, их связь с клиническими проявлениями (индексы EASI, NRS-Pruritus, РОЕМ, рецидивы, ремиссия, КЖ).

Анализ клинических показателей позволил установить, что в соответствии с оценкой по индексу EASI пациенты распределились следующим образом: 74 (52,1%) – легкая степень тяжести истинной экземы с локализованным характером кожного процесса (площадь поражения $< 10\%$) и

68 (47,9%) – средняя с распространенным характером кожного процесса (площадь поражения 10–50%). При этом средний балл по индексу EASI составил 8,2 [7,3;9,2] баллов), что соответствовало средней степени тяжести истинной экземы, а средняя сумма баллов по опроснику РОЕМ – 11,5 [10,2;14,4] баллов, что соответствовало категории умеренной степени тяжести заболевания. В соответствии с данными шкалы NRS-Pruritus интенсивность кожного зуда в общей выборке пациентов соответствовала умеренной выраженности (медиана ССБ – 4,6 [3,6;6,1] баллов).

Анализ показателей цитокинового профиля показал, что у пациентов с экземой наблюдалось значительное повышение уровней TNF- α и IL-13 в плазме (в 8,7 и 1,6 раза соответственно) и тенденция к увеличению IL-4 по сравнению с контрольной группой. Эти данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на активацию Th1-лимфоцитов на фоне активации клеток Th2 и Th22 при хронической экземе. В нашем исследовании изменений в уровне IL-6 в плазме крови не обнаружено (Рис. 1)

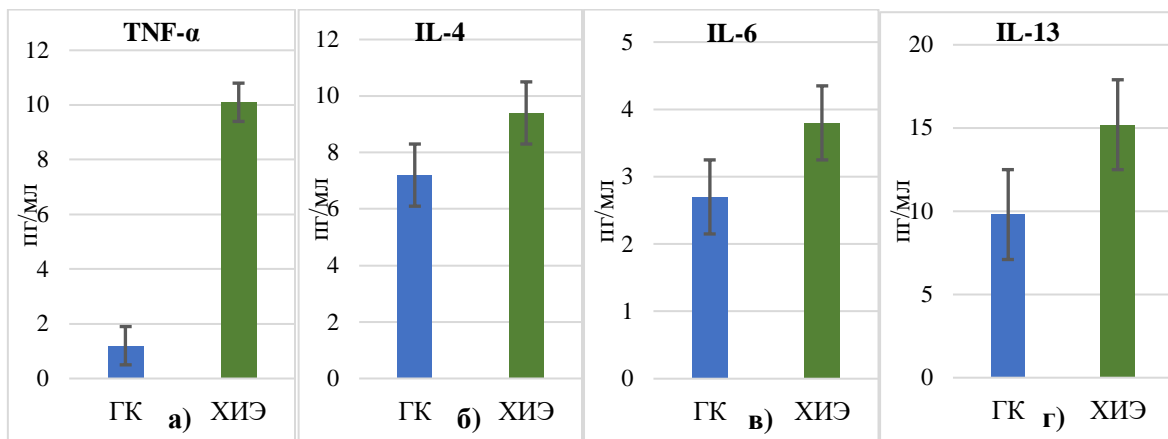


Рисунок 1 – Уровни исследованных цитокинов: IL-4 (а), IL-6 (б), IL-13 (в) и TNF- α (г) в плазме крови у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и практически здоровых доноров

Примечание – ГК – группа контроля, ИЭ ХС – истинная экзема в хронической стадии

В результате проведенного корреляционного анализа установлены статистически значимые прямые высокие корреляции плазменных уровней TNF- α и IL-13 с ССБ по EASI ($r=0,89$ и $p=0,001$; $r=0,71$ и $p < 0,001$ соответственно); корреляция средней силы между повышением концентрации IL-13 и ССБ по NRS-Pruritus ($r=0,67$; $p=0,001$), а также между уровнем TNF- α и ССБ по DLQI ($r=0,79$; $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют предполагать, что определение в плазме крови этих провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой можно рассматривать в качестве опциональных биомаркеров оценки активности экзематозного процесса, эффективности терапии, в том числе в качестве маркеров прогнозирования развития рецидива.

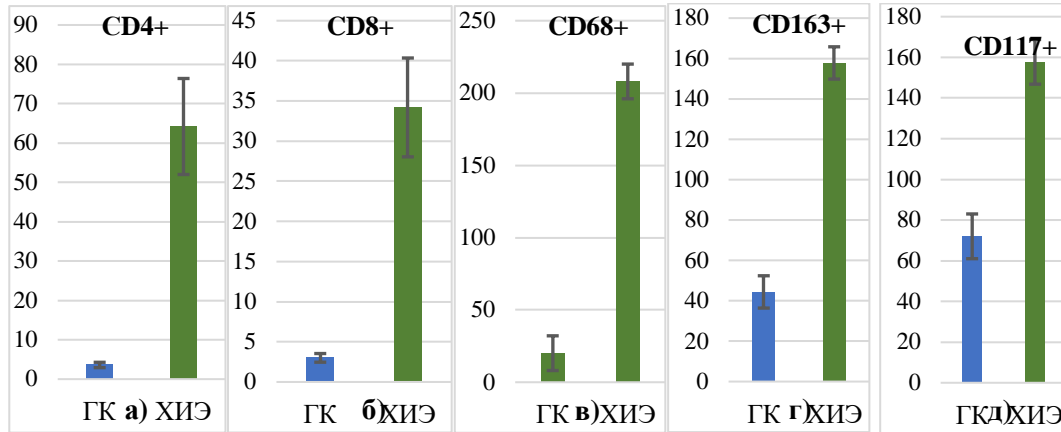


Рисунок 2 – Содержание маркеров клеточных субпопуляций иммунокомпетентных клеток CD4+(а), CD8+9(б), CD68+(в), CD163(г)+ и CD117+(д) в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и коже условно здоровых доноров

Примечание – ГК – группа контроля, ИЭ ХС – истинная экзема в хронической стадии

Как видно из данных рис. 2 в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии выявлено статистически значимое увеличение количества хелперных CD4+ до $64,2 \pm 7,2$ ед. в п. з. и супрессорно-цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов до $34,2 \pm 5,2$ ед. в п. з., при уровне $3,6 \pm 0,4$ ед. в п. з. и $3,0 \pm 0,3$ ед. в п. з. в коже условно здоровых доноров ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом иммунорегуляторный индекс – соотношение CD4+:CD8+ в пораженной коже составил 1,9 и был выше значения в коже условно здоровых доноров в 1,6 раза ($p = 0,002$). Количество макрофагальных маркеров CD68+ и CD163+ в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии также оказалось статистически значимо выше, чем в коже условно здоровых доноров, в среднем в 10,3 раза ($208,0 \pm 20,1$ ед. в п. з. против $20,1 \pm 3,6$, $p < 0,001$) и в 3,6 раза ($157,8 \pm 23,4$ ед. в п. з. против $44,4 \pm 2,4$, $p = 0,012$) соответственно. Значение соотношения CD68+:CD163+ в пораженной коже пациентов с истинной экземой в хронической стадии достигало 1,31, а в коже условно здоровых доноров 0,45. Кроме того, количество CD117+ тучных клеток в пораженной коже у пациентов с истинной экземой в хронической стадии составило $20,3 \pm 2,6$ и было в 2,8 раза выше значения в коже условно здоровых доноров ($7,2 \pm 0,9$, $p = 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ позволил установить статистически значимые прямые корреляции содержания CD4+ и CD117+ с ССБ по EASI ($r = 0,68$; $p < 0,001$, $r = 0,76$; $p < 0,001$ соответственно), очень высокие корреляции между содержанием CD163+ и ССБ по NRS-Pruritus ($r = 0,91$; $p = 0,001$), а также высокие корреляции содержания CD8+ с частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии ($r = 0,75$; $p = 0,001$, $r = -0,72$; $p = 0,001$ соответственно). Учитывая полученные данные, можно констатировать, что клеточный иммунитет играет крайне важную роль в развитии истинной экземы. Поликлональная активация Т-лимфоцитов и накопление Т-клеток памяти ведет к прогрессированию заболевания.

Дисбаланс локального иммунного статуса при хронической истинной экземе вне зависимости от степени тяжести характеризуется статистически

значимым повышением в пораженной коже содержания CD68+ и CD163+ макрофагов, CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов, а также CD117+ тучных клеток. В то же время высокое содержание CD163+ макрофагов, CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов и CD117+ тучных клеток тесно сопряжено с нарастанием тяжести заболевания и частоты рецидивов о чём свидетельствуют статистически значимые различия показателей исследуемых групп, изученные, в том числе, на тканевом уровне.

Далее нами были изучены показатели психоэмоционального статуса у пациентов с хронической истинной экземой. В соответствии с оценкой по шкале PSM-25 у всех 142 (100,0%) пациентов с хронической истинной экземой верифицировано состояние психосоматического стресса.

Выраженность и феноменология психосоматического стресса у пациентов с истинной экземой в хронической стадии по данным оценки PSM-25 представлена на рис. 3

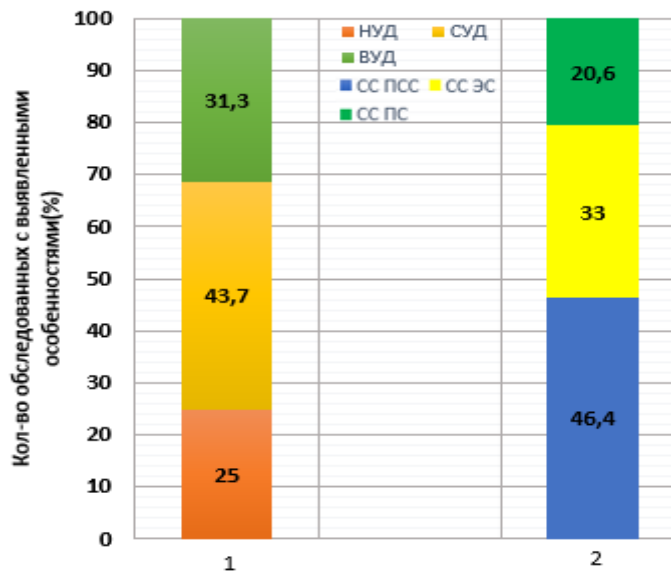


Рисунок 3– Выраженность и феноменология психосоматического стресса у пациентов с истинной экземой в хронической стадии по данным оценки PSM-25

Примечание – 1 – выраженность психосоматического стресса, 2 – феноменология психосоматического дистресса, НУД – низкий уровень дистресса, СУД – средний уровень дистресса, ВУД – высокий уровень дистресса, СС ПСС – симптомы стресса в психосоматической сфере, СС ЭС – симптомы стресса в эмоциональной сфере, СС ПС – симптомы стресса в поведенческой сфере

По данным шкалы HARS у 36 (25,3%) пациентов с истинной экземой в хронической стадии выявлены клинически выраженные тревожные расстройства (ССБ – 20,6 [16,5; 22,3]) и у 8 (5,6%) – субклинические симптомы тревоги (ССБ – 6,0 [5,0; 6,6]).

По данным шкалы MADRS у 41 (28,9%) пациентов с истинной экземой в хронической стадии определена клинически выраженная депрессивная симптоматика (ССБ – 18,6 [17,1; 23,4]) и у 10 (7,1%) – субклинические депрессивные симптомы (ССБ – 4,9 [4,1; 6,0]). Распределение пациентов с истинной экземой в хронической стадии согласно выраженности тревожно - депрессивной симптоматики по данным шкал HARS и MADRS отображено на

рис.4

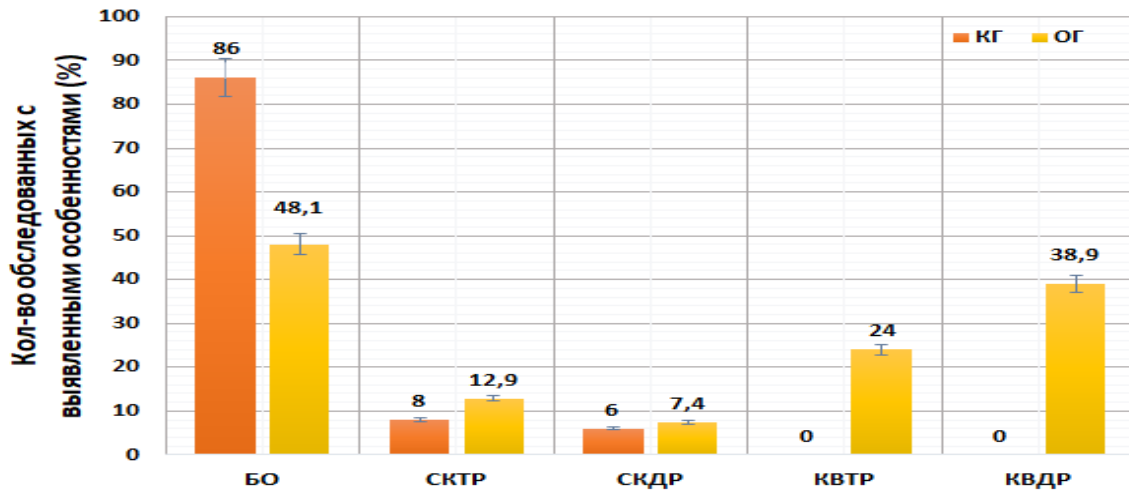


Рисунок 4 – Распределение пациентов с истинной экземой в хронической стадии согласно выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по данным шкал HARS и MADRS

Примечание (здесь и в последующих рисунках): БО – без особенностей, СКТР – субклиническое тревожное расстройство, СКДР – субклиническое депрессивное расстройство, КВТР – клинически выраженное тревожное расстройство, КВДР – клинически выраженное депрессивное расстройство

Таким образом, психологический статус пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психосоматического стресса – у 100,0%, депрессивной симптоматики – 28,9% и тревожных расстройств – 25,3%. При этом наличие психосоматического стресса и депрессивных симптомов было тесно сопряжено с тяжестью заболевания, интенсивностью зуда и КЖ, а также уровнем TNF- α и содержанием CD117+ тучных клеток. Эти данные указывают на перспективность психосоматического стресса и депрессии как терапевтических мишеней при хронической истинной экземе.

По результатам следующего этапа исследования констатирован паритет исследуемых стратегий СКЛ: сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по суррогатной комбинированной контрольной точке – разности изменений концентрации в плазме крови IL-13 и TNF- α , а также содержания в пораженной коже CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов и CD68+ макрофагов, что демонстрирует не менее значимое корригирующее влияние последней на дисбаланс локального иммунного статуса и системного профиля цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести.

Сравнительная оценка отдаленных результатов у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения: сочетанное применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / магнитолазерной терапии против бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») также была нами проведена. По данным, полученным с помощью шкалы EASI (Eczema Area and Severity Index), средний показатель у пациентов с хронической экземой легкой степени тяжести (ОПл) снизился с

17,6 [16,3–19,4] балла до 4,1 [3,5–6,0] баллов на 14-й день лечения, что свидетельствует о снижении клинической активности заболевания на 76,7%. Через 3 месяца медиана индекса EASI составила 2,4 [1,7–3,5], что подтверждает длительное улучшение и стабилизацию дерматологического состояния. Эти данные свидетельствуют о значительном уменьшении воспаления и улучшении общего состояния кожных покровов.

Одним из наиболее выраженных и часто субъективно тяжелых симптомов при хронической истинной экземе является зуд. На фоне применения бальнеотерапии и магнитолазерной терапии в основной группе (ОПл) наблюдалось значительное снижение интенсивности кожного зуда. Согласно шкале NRS-Pruritus (Numerical Rating Scale for Pruritus), интенсивность зуда в основной группе снизилась с 8,3 [8,0–8,8] балла до 2,5 [2,1–2,9] баллов через 14 дней лечения, что составляет уменьшение на 69,9%. Через 3 месяца уровень зуда продолжал снижаться до 1,3 [0,7–2,2], что свидетельствует о практически полном исчезновении зуда у 94,4% пациентов в основной группе.

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) клиническую ремиссию (EASI > 75) засвидетельствовали у 31 (81,5%) пациентов ОПл и 28 (77,8%) ПСл, значительное улучшение (EASI 50–75) – у 7 (18,5%) и 8 (22,2%) соответственно. Статистически значимых различий между ОПл и ПСл не отмечено ($p > 0,5$). Существенно, что позитивные изменения, реализованные у пациентов обеих подгрупп по завершению СКЛ (на 14-й день) и после 3 месяцев последующего наблюдения, сохранялись стабильными и были эквиваленты.

Была проведена оценка динамики вторичной комбинированной контрольной точки – изменение медианы ССБ по шкале NRS-Pruritus у пациентов ОПл относительно ПСл по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев (± 5 дней) последующего наблюдения. По завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах медианы ССБ по NRS-Pruritus статистически значимо снизились: в ОПл на 77,8% – с 5,4 [5,0;6,0] до 1,2 [0,8;1,8] баллов ($p < 0,001$), а в ПСл на 73,2% – с 5,6 [5,2;6,3] до 1,5 [0,9;1,9] баллов ($p < 0,001$) и перешли в статус «отсутствие зуда». В течение 3 месяцев последующего наблюдения медианы ССБ по NRS-Pruritus в обеих подгруппах еще несколько снизились по отношению к показателям, достигнутым по завершению СКЛ (на 14-й день). Принципиально, что между ОПл и ПСл по медианам ССБ NRS-Pruritus не было определено статистически значимых различий как по завершению СКЛ (на 14-й день), так и в течение 3 месяцев последующего наблюдения.

Помимо этого, по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп отмечалось статистически значимое снижение медианы ССБ по опроснику РОЕМ: в ОПл на 74,2 % – с 6,6 [5,5;8,1] до 1,7 [1,0;3,4] баллов ($p < 0,001$), а в ПСл на 73,5 % – с 6,8 [5,4;8,0] до 1,8 [0,9;3,5] баллов ($p < 0,001$). По данному показателю не было зафиксировано статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,885$). В течение 3 месяцев последующего наблюдения медиана ССБ по опроснику РОЕМ у пациентов ОПл и ПСл сохранялась неизменной по отношению к показателям, достигнутым по завершению СКЛ (на 14-й день).

Положительный терапевтический эффект по завершению СКЛ (на 14-й день) в виде улучшения субъективной оценки заболевания отмечен у всех пациентов ОПл и ПСл, в том числе 33 (86,8%) и 31 (86,1%) соответственно указали на отсутствие признаков экземы. В течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ отрицательной динамики не наблюдалось как в ОПл, так и в ПСл.

Конечно, существенный интерес представляла оценка динамики выраженности психосоматического стресса по данным шкалы PSM-25. Можно отметить, что по завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах было статистически значимое снижение медианы ССБ по шкале PSM-25: в ОПл на 57,2% – со 103,6 [99,2;110,1] до 44,3 [39,9;49,2] баллов ($p < 0,001$), а в ПСл на 55,5% – со 105,3 [99,1;109,6] до 46,9 [40,4;50,1] баллов ($p < 0,001$). По данному показателю не было отмечено статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,795$).

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) доля пациентов, достигших полной редукции психосоматического стресса, в ОПл составила 33 (86,8%) и в ПСл 30 (83,3%). Важно отметить, что этот эффект у пациентов обеих подгрупп сохранялся в течение 3 месяцев последующего наблюдения.

Также стоит отметить, что по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп зафиксировано значительное улучшение психоэмоционального состояния, а именно статистически значимо снизилась медиана ССБ по шкале MADRS (рис. 4. 11): в ОПл на 70,2% – с 14,1 [12,4;15,9] до 4,2 [3,7;5,4] баллов ($<0,001$), а в ПСл на 68,8% – с 14,4 [12,0;16,3] до 4,5 [4,0;5,3] баллов в ПСс ($p < 0,001$).

Далее была проанализирована динамика КЖ пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести по данным опросников DLQI и SF-36 в течение 3 месяцев и 12 месяцев после завершения СКЛ. Так, через 3 месяца после завершения СКЛ в ОПл и ПСл снижение баллов по всем 10 дескрипторам опросника DLQI было сопоставимым и статистически значимым (рис. 4. 13): «жалобы/симптомы» (-87,5%, $p < 0,001$ и - 84,9%, $p < 0,001$), «самодостаточность» (-67,1%, $p=0,011$ и -66,8%, $p=0,012$) «повседневная деятельность» (-77,1%, $p=0,001$ и -75,8%, $p=0,001$), «одежда» (-87,2%, $p < 0,001$ и - 86,9%, $p < 0,001$), «досуг и социальное функционирование» (-87,3%, $p < 0,001$ и -87,5%, $p < 0,001$), «физическое функционирование» (-82,4%, $p=0,001$ и -84,1%, $p=0,001$), «учеба/работа» (-88,2%, $p < 0,001$ и -87,9%, $p < 0,001$), «межличностные интеракции» (-84,4%, $p < 0,001$ и -85,1%, $p < 0,001$), «сексуальное поведение» (- 88,4%, $p < 0,001$ и -85,6%, $p < 0,001$) и «лечение» (- 86,6%, $p < 0,001$ и -84,2%, $p < 0,001$ соответственно).

Это сопровождалось статистически значимым снижением медианы ССБ по опроснику DLQI: в ОПл на 5,3 балла – с 6,8 [4,9;8,5] до 1,5 [0,0;4,6] баллов ($<0,001$), в ПСл на 5,2 балла – с 6,9 [4,7;8,3] до 1,7 [0,3;4,3] баллов ($p < 0,001$), в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p=0,803$).

Особое внимание в нашей работе было уделено сравнительному анализу частоты рецидивов и продолжительности безрецидивного промежутка у пациентов ОПл и ПСл в течение 12-и месячного периода наблюдения после завершения СКЛ. Можно отметить, что в обеих подгруппах достигнуто статистически значимое сокращение частоты рецидивов, но в ОПл более

существенное (усредненная разность 56,5% – 1,0 [0,0;2,3] против 2,2 [1,4;3,6] в ПСл). ОШ возникновения рецидива составило 0,486 (95% ДИ:0,472 – 0,736; $p=0,014$) в ПСл относительно ОПл. Вместе с тем в обеих подгруппах был установлен явный статистически значимый тренд к пролонгации безрецидивного промежутка (10,2 [7,6;12,0] месяцев против 7,2 [5,9;8,8] месяцев соответственно, $p=0,021$). В ОПл доля пациентов без рецидивов до 6, в течение 6 и более и 12 месяцев после завершения СКЛ составила 2 (5,3%), 5 (13,2%) и 31(81,5%) соответственно, а в ПСл 3 (8,4%), 12 (33,3%) и 21 (58,3%) ($p=0,011$) соответственно.

Вышеизложенное позволяет констатировать эквивалентность сравниваемых стратегий – бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») в сочетании с МЛТ и бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ по реализации основной первичной и преимущественного числа составляющих вторичной комбинированной конечной точки у пациентов с хронической истинной экземой легкой степени тяжести. При этом бальнеотерапия (ванны с водой «Аджи-Су») без МЛТ оказалась менее эффективной в отношении частоты достижения вторичной конечной точки, включавшей сокращение частоты рецидивов и пролонгацию продолжительности безрецидивного промежутка.

Далее нами была проведена сравнительная оценка динамики маркеров системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести на фоне санаторно-курортного лечения.

Установлено, что по завершению СКЛ (на 14-й день) концентрация TNF- α статистически значимо уменьшилась в обеих подгруппах, но разница в снижении была существенно значимой. Так, в ОПс значение этого цитокина снизилось на 64,8% – с $7,1\pm 1,6$ пг/мл до $2,5\pm 0,7$ против 35,1% – с $7,4\pm 1,4$ пг/мл до $4,8\pm 0,9$ в ПСс. Различия в динамике TNF- α между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,029$). Кроме того, у пациентов ОПс отмечалось статистически значимое снижение (на 37,1%) и даже нормализация концентрации IL-13 – с $17,8\pm 2,3$ пг/мл до $11,2\pm 1,2$ пг/мл ($p=0,014$). В ПСс наблюдалась только тенденция к статистически значимому снижению IL-13, и достигнутый уровень $14,6\pm 1,8$ пг/мл по-прежнему был выше нормативного значения (в 1,5 раза) и, безусловно, статистически значимо уступал показателю в ОПс ($p=0,036$).

Отмечено изменение содержания в пораженной коже CD4+, CD8+ Т- По завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп зафиксировано статистически значимое снижение содержания CD4+ Т-лимфоцитов, но в ОПс на 80,8% – с $73,5\pm 9,2$ до $14,1\pm 3,7$ ($p < 0,001$), а в ПСс на 64,1% – с $74,1\pm 9,2$ до $26,6\pm 7,7$ ($p < 0,001$), и различия достигали уровня статистической значимости ($p=0,016$). Наряду с этим необходимо отметить у пациентов ОПс статистически значимое снижение содержания CD8+Т-лимфоцитов – с $39,0\pm 7,0$ до $8,9\pm 2,2$ ($p < 0,001$). В ПСс этот показатель не подвергся статистически значимым изменениям, составив $37,4\pm 7,2$ исходно и $28,8\pm 3,1$ по завершению СКЛ (на 14-й день) ($p=0,053$). Снижение содержания CD163+Т-лимфоцитов, бесспорно, было более значимым в ОПс (65,4% против 23,0% в ПСс, $p < 0,001$). В обеих подгруппах содержание CD163+ макрофагов

статистически значимо снизилось, но в ОПс значимо сильнее: на 77,8% – с $230,1 \pm 20,7$ до $51,2 \pm 10,6$ ($p < 0,001$), а в ПСс на 63,5% – с $228,7 \pm 21,1$ до $83,6 \pm 12,9$ ($p = 0,028$). Аналогичная динамика отмечалась и в отношении изменений содержания CD117+ тучных клеток: у пациентов обеих подгрупп зафиксировано статистически значимое снижение этого показателя, но в ОПс на 58,6% – с $20,3 \pm 2,2$ до $8,4 \pm 1,1$ ($p = 0,002$), а в ПСс на 35,4% – с $22,6 \pm 2,3$ до $14,6 \pm 1,8$ ($p = 0,042$), и различия достигали уровня статистической значимости ($p = 0,021$).

Таким образом, основываясь на полученных нами данных, можно констатировать высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») / МЛТ в отношении коррекции дисбаланса локального иммунного статуса и системного профиля цитокинов у пациентов с хронической истинной экземой, что подтверждалось превосходящей результативностью этой стратегии над бальнеотерапией без МЛТ в достижении более значительных результатов по суррогатной контрольной точке – разности изменений содержания в пораженной коже и CD4+ Т-лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, CD68+ макрофагов и в плазме крови концентрации IL-13 и TNF- α .

Отмечена динамика первичной конечной точки – изменение медианы ССБ по индексу EASI у пациентов ОПс относительно ПСс по завершению СКЛ (на 14-й день) и в течение 3 месяцев последующего наблюдения. По завершению СКЛ (на 14-й день) в обеих подгруппах было зафиксировано статистически значимое снижение медианы ССБ по EASI: в ОПс с $17,6$ [$16,3; 19,4$] до $5,2$ [$4,1; 6,3$] баллов ($p < 0,001$), в ПСс с $17,8$ [$16,5; 19,8$] до $8,1$ [$6,5; 9,2$] баллов ($p = 0,002$). При этом определялись статистически значимые различия между подгруппами в отношении динамики медианы ССБ по EASI (усредненная дельта EASI 70,5% против 54,5% соответственно, $p = 0,029$). Более того, через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ОПс отмечалась дальнейшая положительная динамика, в частности, медиана ССБ по EASI снизилась до $4,1$ [$3,5; 6,0$] баллов (усредненная дельта EASI 76,7% относительно исходного значения), а в ПСс наблюдался ее прирост до $9,7$ [$8,5; 10,7$] (усредненная дельта EASI 45,5% относительно исходного значения). Различия между подгруппами по индексу EASI через 3 месяца после завершения СКЛ носили статистически значимый характер ($p = 0,011$).

По завершению СКЛ (на 14-й день) клиническую ремиссию ($EASI > 75$) засвидетельствовали у 11 (30,6%) пациентов ОПс, чего не наблюдалось в ПСс ($p < 0,001$). К тому же в ОПс значительное улучшение ($EASI 50 - 75$) регистрировалось почти в 2 раза чаще, составляя 18 (50,0%) против 8 (28,0%) в ПСс ($p = 0,011$). Через 3 месяца после завершения СКЛ в ОПс зафиксирована дальнейшая положительная динамика: доля пациентов, достигших клинической ремиссии, возросла до 15 (41,7%), тогда как в ПСс отмечено отсутствие данной динамики.

Подобная тенденция отмечена и в отношении изменений интенсивности кожного зуда по шкале NRS-Pruritus. Так, по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп медиана ССБ по NRS-Pruritus статистически значимо снизилась, но разница в снижении была существенно значимой. Так, в ОПс медиана ССБ по NRS-Pruritus снизилась на 69,9% – с $8,3$ [$8,0; 8,8$] до $2,5$

[2,1;2,9] баллов (легкая выраженность) против 35,1% – с 8,4 [8,1;8,9] до 4,6 [3,3;5,9] баллов (умеренная выраженность) в ПСс. Различия в динамике медианы ССБ по NRS-Pruritus между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,034$). Хочется отметить, что через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ОПс наблюдалась дальнейшая четкая положительная динамика медианы ССБ по шкале NRS-Pruritus, что выразилось в уменьшении ее значения до 1,3 [0,7;2,2] баллов ($p=0,002$ относительно ПСс).

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) отсутствие кожного зуда (NRS-Pruritus) зафиксировали у 32 (88,8%) пациентов ОПс, а в ПСс у 19 (59,4%) ($p=0,011$). Через 3 месяца после завершения СКЛ в ОПс зафиксирована дальнейшая положительная динамика: доля пациентов, достигших полной редукции кожного зуда, возросла до 34 (94,4%), тогда как в ПСс отмечена отрицательная динамика.

Помимо этого, по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп отмечалось статистически значимое снижение медианы среднего суммарного балла (ССБ) по опроснику РОЕМ, но в ПСс на 58,9%, а в ОПс – на 44,0%, и различия были статистически значимыми (7,4 [6,5;7,9] баллов, что соответствовало категории «легкая степень тяжести» против 10,3 [9,2;11,6] баллов, и медиана этого показателя относилась к категории «умеренная степень тяжести», $p=0,032$). Следует отметить, что в течение 3 месяцев последующего наблюдения у пациентов ОПс наблюдалась дальнейшая четкая положительная динамика медианы ССБ по опроснику РОЕМ, что выразилось в уменьшении ее значения до 2,0 [1,6;2,8] баллов (категория «проявлений экземы нет или почти нет»). У пациентов ПСс медиана ССБ по опроснику РОЕМ сохранялась практически неизменной по отношению к значению, достигнутому по завершению СКЛ показателям (на 14-й день), была значимо ниже исходной (на 45,1%, $p=0,032$), но выше показателя в ОПс ($p=0,001$).

Важно и то, что по завершению СКЛ (на 14-й день) у пациентов обеих подгрупп было статистически значимое снижение медианы ССБ по шкале PSM-25, но разница в снижении была существенно значимой. Так, в ОПс медиана ССБ по PSM-25 снизилась на 29,1% – со 121,4 [118,2;123,0] до 86,1 [84,9;91,4] баллов (низкий уровень стресса – норма) ($p=0,001$) против 13,7% – со 120,7 [117,6;122,5] до 104,2 [101,4;107,0] баллов (средний уровень стресса) ($p=0,026$) в ПСс. Различия в динамике медианы ССБ по шкале PSM-25 между подгруппами оказались статистически значимыми ($p=0,031$). Хочется отметить, что через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов ОПс наблюдалась дальнейшая четкая положительная динамика медианы ССБ по шкале по шкале PSM-25, что объективизировалось в уменьшении ее значения до 71,3 [70,2;74,1] баллов ($p=0,011$ относительно ПСс).

В ОПс доля пациентов, достигших полной редукции психосоматического стресса, была статистически значимо выше относительно ПСс как по завершению СКЛ (на 14-й день) – 29 (80,6%) против 20 (62,5%) ($p=0,021$), так и через 3 месяца последующего наблюдения – 33 (91,7%) против в ПСс 19 (59,4%) ($p=0,003$).

В итоге по завершению СКЛ (на 14-й день) доля пациентов без клинически выраженной депрессии по данным шкалы MADRS возросла в ОПс с 20 (55,6%) до 33 (91,7%) и в ПСс с 18 (56,3%) до 22 (68,1%). Различия по

этому показателю между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,011$) (рис. 4.11). Важно подчеркнуть, что и в течение 3 месяцев наблюдения после завершения СКЛ медианы ССБ по шкале MADRS и доля пациентов с достигнутой полной редукцией депрессивной симптоматики существенно не отличались от выявленных по завершению СКЛ (на 14-й день).

Обращало на себя внимание, что через 3 месяца после окончания СКЛ у пациентов обеих подгрупп наблюдалось значительное уменьшение выраженности влияния заболевания на различные аспекты КЖ по опроснику DLQI, при этом в ОПс наметились более значительные и статистически значимые сдвиги. Так, через 3 месяца после завершения СКЛ при оценке снижения баллов по 9 из 10 дескрипторов опросника DLQI различия между ОПс и ПСс были статистически значимыми (рис. 4. 31): «жалобы/симптомы» (60,4% против 33,8%, $p=0,011$), «самодостаточность» (66,8% против 32,1, $p=0,014$), «повседневная активность» (66,5% против 33,2%, $p=0,011$), «одежда» (73,0% против 55,4%, $p=0,031$), «досуг и социальное функционирование» (77,7% против 50,5%, $p=0,032$), «физическое функционирование» (75,2% против 53,2%, $p=0,033$), «учеба/работа/» (75,2% против 59,2%, $p=0,044$), «межличностные интеракции» – 74,1% против 45,9%, $p=0,012$), «сексуальное поведение» (73,8% против 55,7%, $p=0,029$) и «лечение» (77,0% против 56,6%, $p=0,024$) соответственно.

Исходно (до начала СКЛ) умеренное снижение КЖ определялось у 26 (72,2%) пациентов ОПс, а через 3 месяца после завершения СКЛ такие пациенты не регистрировались. В ПСс исходно 22 (68,8%) пациентов имели умеренное снижение КЖ, и их доля снизилась до 10 (31,3%). Кроме того, доля пациентов, которые подчеркнули отсутствие влияния заболевания на КЖ, выросла с 2 (5,6%) до 26 (72,2%) ($p < 0,001$) и с 3 (9,4%) до 15 (46,9%) ($p=0,004$) соответственно, и различия между подгруппами были статистически значимыми ($p=0,026$). Между тем через 12 месяцев после СКЛ в обеих подгруппах снизилась доля пациентов с отсутствием влияния заболевания на КЖ, но в ПСс значимо сильнее ($p=0,036$).

Несомненный интерес представляла и сравнительная оценка динамики КЖ по опроснику SF-36 через 3 и 12 месяцев после завершения СКЛ. Можно констатировать, что через 3 месяца после завершения СКЛ у пациентов обеих подгрупп отмечалось улучшение оценки КЖ по опроснику SF-36, при этом в ОПс относительно ПСс наметились более значительные и статистически значимые сдвиги по всем доменам SF-36 (рис. 4. 34): ФА (+55,4% и +26,6%, $p=0,011$), РАФС (+57,1% и +29,7%, $p=0,016$), ЗЦ (+58,2% и +33,4%, $p=0,036$), ЖА (+59,3% и +25,9%, $p=0,012$), СА (+58,7% и +30,1%, $p=0,011$), РАЭС (+62,1% и +34,3%, $p=0,003$) и ПС (+62,2% и +33,5%, $p=0,002$) соответственно.

Особое внимание в нашей работе было уделено сравнительному анализу частоты рецидивов и продолжительности безрецидивного промежутка у пациентов ОПс и ПСс в течение 12-и месячного периода наблюдения после завершения СКЛ. Можно отметить, что в обеих подгруппах достигнуто статистически значимое сокращение частоты рецидивов, но в ОПс более существенное (усредненная разность 48,9% – 2,4 [2,0;4,1] против 3,8 [3,3;5,8] в ПСс). ОШ возникновения рецидива составило 0,489 (95% ДИ:0,476 – 0,742;

$p=0,021$) в ПСс относительно ОПс. Вместе с тем в обеих подгруппах был установлен явный статистически значимый тренд к пролонгации безрецидивного промежутка (9,2 [7,7;11,6] месяцев против 6,6 [5,3;8,0] месяцев соответственно, $p=0,020$). В ОПс доля пациентов без рецидивов до 6, в течение 6 и более и 12 месяцев после завершения СКЛ составила 3 (8,3%), 6 (16,7%) и 27 (75,0%) соответственно, а в ПСс 4 (12,5%), 19 (59,4%) и 9 (28,1%) ($p=0,001$) соответственно.

Важно, что в ходе исследования переносимость сравниваемых стратегий СКЛ по 5-ти бальной системе оценили на отлично 32 (88,8%) пациентов ОПс и 28 (87,5%) пациентов ПСс, хорошо – 4 (11,2%) и 4 (12,5%) соответственно, в отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ($p > 0,05$). В обеих подгруппах за весь период наблюдения случаи непереносимости или НЯ не зафиксированы.

Вышеизложенные результаты отражают безопасность и более высокую эффективность сочетанного применения бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су») и МЛТ по обеспечению первичной и всех составляющих вторичной комбинированной конечной точки у пациентов с хронической истинной экземой средней степени тяжести.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической истинной экземой вне зависимости от степени тяжести выявлены изменения системного профиля цитокинов, а именно статистически значимое повышение в плазме крови концентрации: TNF- α — в 8,7 раз ($p < 0,001$), IL-13 — в 1,6 раза ($p=0,021$) IL-4 — в 1,3 раза ($p=0,066$) по сравнению с контрольной группой. Локальный иммунный статус кожи у больных характеризовался выраженной активацией иммунокомпетентных клеток: количество CD163+ макрофагов — в 10,3 раза ($p < 0,001$), CD4+Т-лимфоцитов — в 7,3 раза ($p < 0,001$), CD8+ Т-лимфоцитов — в 4,1 раза ($p < 0,001$), CD117+ тучных клеток — в 2,8 раза ($p=0,001$). Эти показатели тесно коррелировали с клинической тяжестью заболевания (EASI), выраженностью зуда (NRS-Pruritus), с частотой рецидивов и продолжительностью ремиссии.

2. Психологический статус пациентов с хронической ИЭ вне зависимости от степени тяжести заболевания характеризовался высоким уровнем психосоматического стресса – у 100 %, депрессивной симптоматики – у 28,9% и тревожных расстройств – у 25,3%, что закономерно являлось фактором снижения показателей КЖ, обуславливало тяжесть кожного процесса, длительность и частоту рецидивов заболевания.

3. Разработан и внедрен в практику метод комплексного санаторно-курортного лечения (минеральные ванны с водой источника «Аджи-Су» и МЛТ) для пациентов с хронической ИЭ легкой и средней тяжести, который оказывает коррегирующее влияние на дисбаланс системного профиля цитокинов и локального иммунного статуса. В группе пациентов с ИЭ легкой степени тяжести установлено снижение TNF- α – 72,2% ($p=0,002$), IL-13 – 36,5 % ($p=0,011$), также достоверно снизились CD4+ Т-лимфоциты – 86,9% ($p < 0,001$), CD8+ Т-лимфоциты – 79,4 % ($p < 0,01$), CD163+макрофагов - 47,3% ($p=0,012$), CD117+ тучных клеток – 41,6 % ($p=0,016$) . В группе пациентов с

ИЭ средней степени тяжести установлено снижение TNF- α – 64, 8% (p=0,029), IL-13 – 37,1 % (p=0,014), также достоверно снизились CD4+ Т-лимфоциты – 80,8% (p<0,001), CD8+ Т-лимфоциты – 77,4 % (p<0,001), CD163+макрофагов- 65,4% (p<0,01), CD117+ тучных клеток – 58,6 % (p=0,002).

4. У пациентов, получавших предложенный метод терапии наблюдалось положительная динамика клинических показателей, а также показателей тревоги и депрессии. В группе пациентов с ИЭ легкой степени тяжести установлено снижение EASI — на 76,7 % (p<0,001), NRS-Pruritus — на 77,89 % (p<0,001), POEM — на 74,2 % (p<0,001), PSM-25 — на 57,2% (p<0,001), MADRS на 70,2 % (p<0,001). В группе пациентов с ИЭ средней степени тяжести установлено снижение EASI — на 70,5 % (p=0,029), NRS-Pruritus — на 69,9 % (p=0,034), POEM — на 58,9 % (p=0,032), PSM-25 — на 29,1% (p=0,001), MADRS на 63,7 % (p=0,026). Одновременно отмечалось улучшение показателей КЖ. Полученные результаты сохранялись и в периоды отдаленных наблюдений, при этом частота рецидивов сократилась в 3,8 раза, а у 75% пациентов, получавших комбинированную терапию безрецидивный промежуток составил 12 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве эффективного и безопасного метода в лечении пациентов с хронической экземой лёгкой и средней степени тяжести рекомендуется использовать комбинированную терапию, включающую бальнеотерапию с минеральными ваннами и магнитолазерную терапию по следующей методике: применение бальнеотерапии (ванны с водой «Аджи-Су» при температуре 36–37°C, продолжительность процедуры 15 мин., ежедневно, во второй половине дня, курсом 12 процедур) и МЛТ (локально на зоны проекции крупных сосудистых пучков: подключичного сосудистого пучка, пахового и локтевых ямок по 2 мин. на каждую зону в режиме 1 сеанс в день – в утренние часы по 2 дня с перерывами на 3-й, курсом 8 сеансов).

2. Рекомендуется регулярный мониторинг дерматологического статуса с использованием EASI (Eczema Area and Severity Index) и NRS-Pruritus (Numerical Rating Scale for Pruritus) для объективной оценки эффективности лечения и динамики заболевания. Согласно результатам исследования, использование этих шкал позволяет своевременно корректировать лечебный процесс, а также объективно оценивать изменения в выраженности клинических симптомов экземы.

3. В связи с выявленной высокой коморбидностью экземы с депрессивными и тревожными расстройствами, рекомендуется интегрировать психоэмоциональную поддержку в комплексное лечение. Это может включать психотерапевтические методы, такие как когнитивно-поведенческая терапия или релаксационные методики, которые способствуют уменьшению стресса и улучшению психоэмоционального состояния пациентов, что в свою очередь положительно влияет на клинические проявления экземы. Также, необходимо

учитывать психологическое состояние пациента при разработке индивидуальных схем лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шеренговская Ю.В.** Сравнение бальнеотерапии и бальнеотерапии в сочетании с магнитнолазерной терапии на санаторно-курортном этапе лечения больных с истинной экземой / Л.Н. Гуменюк, **Ю.В. Шеренговская**, Н.А. Горлова, Д.В. Прохоров, У.И. Баснаев, Н.Э. Каракурсаков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100. – № 4. – С. 28-38.
2. **Шеренговская, Ю.В.** Обоснование использования минеральной воды источника Аджи-Су (Республика Крым) в комплексном лечении хронических дерматозов / **Ю.В. Шеренговская**, Н.А. Горлова, Д.В. Прохоров, Китайская Н.В., М.Б. Испирьян // Таврический медико-биологический вестник. – 2024. – Т.27 – №3. – С.51-58.
3. **Шеренговская Ю.В.** Влияние бальнеотерапии и ВЛОК на психоэмоциональное состояние пациентов с псориазом, проходящих лечение на санаторно-курортном этапе / Н.А. Горлова, **Ю.В. Шеренговская**, Д.А. Равлюк, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – Т. 142 – №4. – С.1-5.
4. **Шеренговская, Ю.В.** Особенности клинического течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с истинной экземой в хронической стадии и депрессией / **Ю.В. Шеренговская**, Л.Н. Гуменюк, О.А. Притуло, Д.В. Прохоров, У.И. Баснаев, Н.Э. Каракурсаков, В.П. Романенко // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2024. - Т. 27. - № 6. - С. 715-723.
5. **Шеренговская, Ю.В.** Особенности клинического течения, системного цитокинового профиля и локального иммунного статуса у пациентов с хронической экземой / **Ю.В. Шеренговская**, Н.А. Горлова, Д.В. Прохоров, Э.Ю. Бекирова, М.Б. Испирьян // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 40-51.
6. **Шеренговская Ю. В.** Эффективность магнитно-лазерной терапии и лечебных факторов источника Аджи-су при терапии истинной экземы / **Шеренговская Ю. В.**, Горлова Н. А., Прохоров Д. В., Испирьян М. Б., Кузнецова М. Ю. // Таврический медико-биологический вестник. – 2026. – Т.27 – №1. – С.51-58.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Шеренговская Ю. В., Прохоров Д. В., Горлова Н. А., Притуло О. А. Способ реабилитации больных экземой на санаторно-курортном этапе. Патент на изобретение RU 2834295 С1 05.02.2025.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИЭ — истинная экзема

- РОЕМ — Patient-Oriented Eczema Measure (Опросник, ориентированный на пациента для оценки тяжести экземы)
- EASI — Eczema Area and Severity Index (Индекс площади и тяжести экземы)
- NRS-Pruritus — Numerical Rating Scale (Шкала оценки интенсивности кожного зуда)
- NRS-Pruritus — Numerical Rating Scale for Pruritus (Числовая шкала оценки интенсивности зуда)
- DLQI — Dermatology Life Quality Index (Дерматологический индекс качества жизни)
- FLG — филлагрин
- ПЭС — психоэмоциональный статус
- ПЭР — психоэмоциональные расстройства
- ЛРМ — лечебно реабилитационные мероприятия
- КЖ — качество жизни
- ОП — основная подгруппа
- ОПс — основная подгруппа средней степени тяжести
- ОПл — основная подгруппа лёгкой степени тяжести
- ПС — подгруппа сравнения
- ПСл — подгруппа сравнения легкой степени тяжести
- ПСс — подгруппа сравнения средней степени тяжести
- PSM-25 — The Psychological Stress Measure Scale (Шкала психологического стресса)
- MADRS — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Шкала депрессии Монтгомери-Асберга)
- HARS — The Hamilton Anxiety Rating Scale – (Шкала тревоги Гамильтона)
- SF-36 — Health Status Survey (Общий анкетный опросник для оценки качества жизни)
- КГ — Контрольная группа
- МЛТ — Магнитолазерная терапия
- СКЛ — Санаторно-курортное лечение
- ДЛК — дерматологическая шкала качества жизни (Dermatology Life Quality Index)
- НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение
- ССБ – средний суммарный балл