

Министерство здравоохранения и социального развития Российской
Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ростовский государственный медицинский университет»

На правах рукописи

Елисеев Глеб Дмитриевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2017

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Волошин Руслан Николаевич

Официальные оппоненты: **Родин Алексей Юрьевич**
доктор медицинских наук, профессор,
Волгоградский государственный
медицинский университет, заведующий
кафедрой дерматовенерологии

Романенко Кирилл Всеволодович
доктор медицинских наук, доцент,
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького,
заведующий кафедрой
дерматовенерологии

Ведущая организация: **Государственное учреждение
Луганской Народной Республики
«Луганский государственный
медицинский университет имени
Святителя Луки»**

Защита состоится «16» февраля 2018 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря.

Тел.: (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) встречается у 5-20% населения развитых стран (Taieb A., 2001; Ellis C., et al., 2003; Akdis C.A. et al., 2006). Патоморфоз АтД меняется в сторону учащения обострений заболевания, более тяжелого течения с расширением площади поражения, резистентности к терапии (Самцов А.В. и др., 2008; Цебоева М.Б., 2012; Naagerup A. et al., 2005). В лечении АтД и профилактике обострений доказана эффективность различных физических факторов (Малишевская Л.И., 1999; Круглова Л.С., 2009; Павлова О.В., 2009; Фартух Д.А., 2011; Савченко Е.С., 2012; Abeck D. et al., 2000; Reynolds N.J. et al., 2001; Scheinfeld N.S. et al., 2003). В профилактической и клинической медицине применяются немедикаментозные методы с «адаптирующе-тренирующим» механизмом лечебно-реабилитационного эффекта, для таких методов характерным является «общеорганизменный» уровень воздействия (Меерсон Ф.З., 1984; Шевченко Ю.Л. и др., 1997; Елисеев Д.Н., 2007; Грошилин С.М. и др., 2014). К немедикаментозным методам относят адаптацию к гипоксической терапии (ГТ), не нашедшую широкого применения в лечении АтД. Известными эффектами ГТ являются: повышение кислородной емкости крови; «перенастройка» физиологических и регуляторных систем организма на более экономный уровень функционирования; стимуляция васкуляризации и ангиогенеза, увеличение диаметра капилляров; улучшение реологии крови. ГТ сопровождается местными антисептическими и антимикотическими эффектами (Баранов В.М., 2000; Павлов Б.Н. и др., 2008). Инновационным решением, расширяющим применение ГТ, является разработка нормобарических гипоксических комплексов (НГК), формирующих нормобарическую гипоксическую газовую среду (НГГС) в диапазоне от 10 до 20% кислорода. Эффективным и безопасным вариантом ГТ, с использованием НГК, является периодическая нормобарическая гипоксическая терапия (ПНГТ). В связи с изложенным, мы посчитали возможным апробацию ПНГТ у больных АтД.

Степень разработанности темы

Интерес к изучению нашел свое отражение в многочисленных исследованиях российских и зарубежных авторов (Самцов А.В., Барбинов В.В., 2002). В работе были использованы наработки и развиты идеи российских и зарубежных авторов относительно профилактики и лечения атопического дерматита. При работе над диссертационной работой были изучены коллективные труды и отдельные монографии российских ученых, посвященные атопическому дерматиту.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России: «Атопический дерматит» (№ государственной регистрации 114111240040). Диссертант выполнял фрагмент научно-

исследовательской работы кафедры, посвященный изучению новых подходов в лечении атопического дерматита.

Цель исследования: Обоснование применения периодической нормобарической терапии в разработанном режиме в комплексной терапии больных атопическим дерматитом в стадии обострения.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Дать характеристику дерматологического статуса, функционального потенциала организма, психоэмоционального фона, качества жизни лиц трудоспособного возраста с диагнозом атопического дерматита в фазе обострения.

2. Определить перспективы применения периодической нормобарической гипоксической терапии в комплексном лечении аллергических дерматозов, разработать адекватный режим использования данного метода.

3. Провести сравнительную оценку эффективности применения гипоксической нормобарической терапии в коррекции нарушений дерматологического статуса пациентов.

4. Определить клинические эффекты апробируемого метода в расширении функционального потенциала организма больных атопическим дерматитом.

5. Оценить успешность проведенного лечения в коррекции нозогенных коморбидных расстройств обследованных больных.

Объект исследования: Лечение больных атопическим дерматитом путем использования нормобарической гипоксической терапии.

Предмет исследования: Оптимизация комплексного лечения больных атопическим дерматитом путем использования нормобарической гипоксической терапии.

Научная новизна работы

Впервые определены перспективы использования ПНГТ в комплексном лечении больных АтД в стадии обострения. Впервые выявлены механизмы саногенных эффектов ПНГТ, направленные на ликвидацию основных звеньев патологического процесса АтД; разработан порядок и режим использования ПНГТ, проводимой в виде периодического непрерывного пребывания пациента в помещении с НГГС, в комплексном лечении больных АтД.

Впервые доказано, что применение гипоксической терапии стимулирует развитие в организме больных АтД процессов, способствующих в непосредственном и отсроченном периоде оптимизации течения репарационных процессов в коже, улучшению дерматологического статуса, качества жизни, повышает стойкость и продолжительность положительных результатов комплексной терапии.

Впервые проведены исследования эффективности разработанного немедикаментозного метода в расширении функционального потенциала организма больных АтД, что вносит существенный вклад в оптимизацию

лечебного процесса. Впервые показано, что применение ПНГТ у данной категории больных способствует улучшению микроциркуляции, повышению кислородной емкости крови, активации антиоксидантной системы, снижению явлений иммунной гиперреактивности. На основании полученных данных впервые сформулировано положение о комплексном благоприятном влиянии ПНГТ на дерматологический статус и общеорганизменные механизмы протекции от внутренних факторов повреждения.

Впервые доказано, что ПНГТ в разработанном режиме является эффективным средством коррекции психоэмоциональных отклонений пациентов, купирования нозогенных коморбидных расстройств, сопутствующих обострениям АтД.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования позволили получить новые сведения о саногенных эффектах метода ПНГТ, которые могут быть эффективно использованы при включении данного метода в систему комплексного лечения больных АтД. Полученные данные раскрывают новые возможности эффективного и безопасного применения данного метода в лечении других категорий дерматологических больных. Сформулировано новое для гипоксической медицины и дерматологии положение о возможности активной стимуляции средствами ГТ различных механизмов защиты организма от эндогенных повреждающих факторов, способствующих развитию дерматологических заболеваний.

Представленным исследованием показано, что оптимальным вариантом назначения ПНГТ больным АтД является периодическое пребывание пациента непрерывно в течение 2 ч в палате с НГС с 18-15%-ным содержанием кислорода 1 раз в 2 суток. Выявлено, что использование ГТ в разработанном режиме сопровождается существенным повышением успешности комплексной терапии больных АтД за счет ее нормализующего действия на состояние дерматологического барьера, расширения физиологических и психофизиологических функциональных возможностей организма, активации механизмов специфической, неспецифической, антиоксидантной защиты. Кроме того, ГТ способствует повышению стойкости и длительности достигнутых эффектов лечебных мероприятий в связи с развитием долговременных адаптивных структурно-функциональных перестроек в организме больного.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Военного клинического госпиталя № 1602 г. Ростова-на-Дону (акт внедрения от 20.10.2017 г.) и Областной кожно-венерологический диспансер г. Ростова-на-Дону (акт внедрения от 30.10.2017г.), а также лечебно-профилактический факультет и факультет усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Ростовского Государственного Медицинского Университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону (ректор, д.м.н., профессор Шлык С.В.) – используются в учебном процессе при чтении лекции и проведении практических занятий (акт внедрения от 13.09.2017 г.).

Личный вклад соискателя

Вклад диссертанта составляет не менее 80% и заключается в планировании исследований (совместно с научным руководителем); в разработке оптимальных режимов применения ГТ, в непосредственном участии в проведении терапевтических процедур и процедур ПНГТ обследованным больным, лечебно-диагностических мероприятий, в сборе информации и формировании электронной базы первичного материала, в проведении его статистического анализа, обобщения и внедрения результатов, формулировке выводов и разработке практических рекомендаций.

В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

Для количественной оценки кожных проявлений АТД применяли стандартизированный индекс «Scoringatopicdermatitis» - SCORAD. Дерматологический статус объективно оценивали по состоянию функций эпидермального барьера с использованием мультифункционального автоматизированного дерматологического комплекса (МАДК) «МРА 10».

С использованием встроенного в прибор датчика «Sebumeter» проводили себометрию. При помощи датчика «Corneometer» выполнялась также оценка влажности кожи. Кислотность кожи (рН) определялась стеклянным электродом «Skin-pH-Meter», Уровень трансэпидермальных потерь воды (transepidermalwaterloss – TEWL) также оценивался с использованием специального датчика («Tewameter»). Степень выраженности кожного зуда количественно определяли путем расчета «пруриндекса» по 6-бальной шкале. Для оценки уровня кровоснабжения клеток кожи оценивали состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. Для оценки качества жизни больных АТД применяли русскоязычную версию стандартизированного вопросника «DermatologySpecificQualityofLife - DSQL» с вычислением индекса DSQL. В качестве базисного психодиагностического инструмента был использован «Стандартизированный метод исследования личности», модифицированный Л.Н. Собчик (1990). Для динамического контроля лабильных личностных характеристик, зависящих от текущего психоэмоционального состояния пациента, использовались «короткие» стандартизированные тесты-вопросники: шкала астенического состояния по Е.И. Рогову (1990) и шкала тревоги-депрессии Тейлора (цит. по «Методы исследования в психологии...», 2001). Для объективной характеристики психоэмоционального состояния пациентов были применены компьютерные тесты: «Оценка эмоциональной регуляции» - ОЭР (Зотов М.В. и др., 2001, 2003) и тест обнаружения изменений - ТОИ (Петрова Н.В., 2006), основанные на исследовании предвзятости внимания к мотивационно значимым стимулам. С использованием данных методик оценивали уровень стрессоустойчивости и выраженность ипохондрических акцентуаций пациентов. О состоянии механизмов нейрогуморальной регуляции в

организме больных косвенно судили по стандартным показателям variability сердечного ритма, определяемым на автоматизированном комплексе «Поли-Спектр» (РФ). Показатели клеточного состава крови (число эритроцитов - RBC, гемоглобина - HGB, средний объем эритроцитов - MCV, гематокрит - HCT, среднее содержание гемоглобина в эритроците - MCH) определяли при помощи автоматического счетчика клеток «Medonik-M» (Швеция). Биохимические исследования проводились с использованием биохимического анализатора SpotChemSP-4430 Arkray (Япония). Гуморальный иммунитет исследовали путем анализа содержания в крови иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом радиальной иммунодиффузии. Состояние механизмов гиперпероксидации оценивали по содержанию в крови спонтанного и индуцированного малонового диальдегида. Активность антиоксидантной системы характеризовали по уровню токоферола (ТФ) и его метаболитов в сыворотке с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту:

- Использование в составе комплексного лечения больных нетяжелыми формами атопического дерматита периодической нормобарической гипоксической терапии (2 часовое пребывание в газовой среде с содержанием кислорода 18-15%, общее число проводимых через день процедур – 15) сопровождается повышением барьерной функции эпидермиса, улучшением микроциркуляции в сосудах кожи, что приводит к оптимизации комплексной терапии обострения заболевания, увеличению стойкости и длительности ее эффектов.

- Гипоксическая терапия в выбранном режиме является высокоэффективным средством расширения общего функционального потенциала организма больных атопическим дерматитом за счет повышения кислородной емкости крови, снижения гиперфункции иммунных механизмов и прооксидантных процессов, нормализации активности антиоксидантной системы. Данный вариант лечения способствует улучшению психоэмоционального состояния пациентов, купированию нозогенных коморбидных расстройств.

Степень достоверности и апробация результатов

Все исследования осуществлялись при помощи сертифицированного физиотерапевтического, клиничко-инструментально-лабораторного оборудования. Объем научных исследований в рамках диссертационной работы составляет более 10000. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета программы «STATISTICA» (версия 10.0), «MicrosoftExcel».

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов

статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась в г. Ростове на Дону на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС и кафедры и косметологии и пластической ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России 22.12.2016г.

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 13 научных работах, из них 4 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК ДНР, 9 статей в сборниках научных трудов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 172 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Работа иллюстрирована 13 таблицами на 8 страницах, 17 рисунками и диаграммами на 9 страницах. Список использованной литературы содержит 230 научных публикаций, из них 137 изложены кириллицей, 93 – латиницей, и занимает 24 страницы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 88 больных (62 женщины и 26 мужчин) в возрасте 19-35 лет. Лечение больных АтД соответствовало стандартам («Атопический дерматит. Научно-практическая программа...», 2004; Самцов А.В. и др., 2008; Leung D.Y. et al., 2003 и др.). В основной группе (ОГ) (40 человек) в комплекс мероприятий включен метод ПНГТ, режим: 2-часовое пребывание в палате с НГГС при содержании О₂ 18-15%. Число процедур, проводимых через день – 15. «Ступенчато нарастающий» режим ПНГТ осуществлялся снижением О₂ в НГГС: процедуры 1, 2 – 18-17%, процедуры 3, 4 – 16-15,5%, процедуры 5-15 – 15%. В контрольной группе (КГ) (48 человек), ПНГТ имитировалась. Оценка эффективности лечения проводилась 4-кратно: в исходном состоянии (1-й этап), через 2 недели после начала терапии (2-й этап), после окончания лечения (3-й этап), примерно через месяц после лечения (4-й этап).

Мониторинг проявлений АтД осуществляли индексом «Scoringatopicdermatitis» - SCORAD. Дерматологический статус оценивали по состоянию эпидермального барьера дерматологическим комплексом (МАДК) «МРА 10». Выраженность кожного зуда определяли расчетом «пруиндекса» по 6-бальной шкале. МКЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Для оценки качества жизни (КЖ)

больных АтД применяли версию опросника «DermatologySpecificQualityofLife - DSQL».

Результаты исследования и их обсуждение

Соотношение пациентов по клинико-морфологической форме АтД: эритематозно-сквамозная форма – 32 (36,4%), эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией – у 40 (45,5%), лихеноидная форма – 16 пациентов (18,1%). Число обострений в год – $2,2 \pm 0,5$, длительность обострений – $37,5 \pm 3,2$ дня. У 70% пациентов площадь кожного поражения не превышала 30% поверхности тела; у 21,6% больных площадь поражения составляла 31-40%, у 6,8% – более 40%. Результаты исследования эпидермального барьера представлены в табл. 1.

Таблица 1

Состояние функций эпидермального барьера у больных основной (n=40) и контрольной (n=48) групп в динамике наблюдения, Me (Q25; Q75)

Группа больных	Этап исследования Вид исследования (показатель, ед./изм).			
	1-й этап (исходное состояние)	2-й этап (через 2 нед. лечения)	3-й этап (окончание лечения)	4-й этап (через 1 мес. после лечения)
Себометрия (продукция кожного сала, нг/см ²)				
Основная	40 (28; 55)	44 (30; 55)	53 (33; 64) p=0,045	55 (33; 68) p=0,036
Контрольная	45 (27; 56)	45 (28; 56)	48 (30; 58)	47 (29; 57)
Корнеометрия (влажность кожи, у.е.)				
Основная	16,7 (10,5; 20,6)	19,6 (14,5; 23,3)	28,6 (20,5; 40,7) p=0,012	30,5 (23,7; 42,3) p=0,015
Контрольная	17,0 (11,5; 21,8)	17,9 (12,5; 21,9)	24,5 (16,5; 32,2) p=0,038 P=0,044	23,0 (15,2; 30,2) p=0,044 P=0,025
pH-метрия (кислотность кожи, ед.)				
Основная	5,77 (5,56; 5,89)	5,70 (5,51; 5,80)	5,59 (5,45; 5,69) p=0,040	5,54 (5,44; 5,65) p=0,036
Контрольная	5,73 (5,55; 5,87)	5,73 (5,54; 5,87)	5,70 (5,52; 5,82) P=0,049	5,72 (5,50; 5,80) P=0,041
TEWL-метрия (трансэпидермальная потеря воды, у.е.)				
Основная	32,2 (29,0; 34,1)	28,4 (27,6; 31,2)	27,0 (25,5; 28,1) p=0,042	22,2 (18,9; 25,0) p=0,027
Контрольная	30,7 (28,5; 32,7)	29,9 (28,4; 31,8)	29,2 (28,0; 30,7) P=0,048	30,0 (28,1; 30,8) P=0,035

Примечание. Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным (1-й этап) состоянием (по критерию Вилкоксона); P – между группами больных (по критерию Манна-Уитни)

Результаты обследования через 2 нед. КГ показали, что влияния терапия на деятельность кожных сальных и потовых желез больных АД не оказала, в ОГ установлено ($p=0,045$, $p=0,012$) улучшение данных функций, наблюдался сдвиг рН до 5,5-5,9 ед.. Анализ результатов 3-го этапа наблюдения показал значимые различия рН с исходным состоянием ($p=0,040$) в ОГ, отмечались межгрупповые различия ($p=0,049$). Отмечалась тенденция к снижению потерь жидкости через эпидермальный барьер в обеих группах. Значимые ($p=0,042$) изменения отмечены в ОГ. Прирост интегрального показателя микроциркуляции (ИПМ) у лиц ОГ, к окончанию лечения – 20,3% ($p=0,035$).

Исследования выраженности зуда в динамике показали, что на момент первичного обследования интенсивность зуда была высокой, значения пруридекса находились в пределах $3,3 \pm 0,5$ баллов (рис. 1).

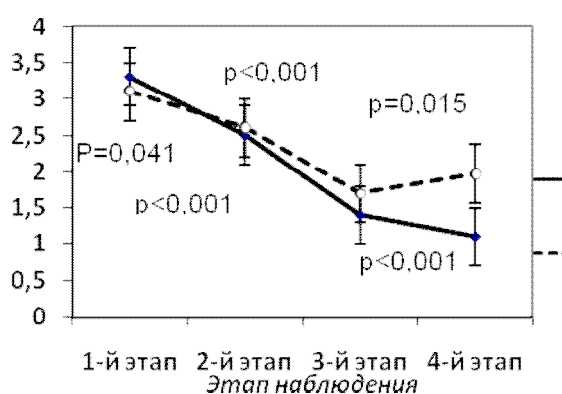


Рисунок 1. Динамика пруридекса (балл) у больных АД основной ($n=40$) и контрольной ($n=48$) групп в результате проведенного лечения, ($M \pm \sigma$)

Примечание: уровень значимости различий (по критериям Стьюдента): p - по сравнению с исходным (1-й этап) состоянием; P – между группами больных

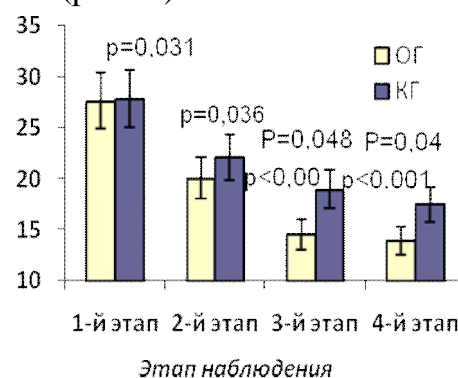


Рисунок 2. Динамика индекса выраженности симптомов АД (SCORAD, балл) у больных основной ($n=40$) и контрольной ($n=48$) групп в результате проведенного лечения, ($M \pm \sigma$)

Примечание: уровень значимости различий (по критериям Стьюдента): p – по сравнению с исходным (1-й этап) состоянием; P – между группами больных на соответствующем этапе наблюдения

Лечение сопровождалось регрессом зуда (рис. 1): пруридекс – $1,4 \pm 0,4$ балла в ОГ и $1,7 \pm 0,3$ балла в КГ ($p < 0,001$). Первично, индекс SCORAD составил 25-27 баллов (рис. 2.), при повторном обследовании отмечено снижение индекса SCORAD в обеих группах ($p=0,031-0,036$). Регресс индекса SCORAD в ОГ достоверно больше ($p=0,048$). На 4-ом этапе установлена положительная динамика со стороны индекса SCORAD. Сравнительный анализ динамики индекса SCORAD выявил, что в ОГ среднегрупповые значения показателя ($13,9 \pm 1,9$ балла) значимо ($p=0,04$)

ниже, чем в КГ – $17,5 \pm 2,2$ баллов. Снижение индекса SCORAD у больных обеих групп в значительной мере определяется снижением площади поражения и выраженности зуда, оказавшимися значимо ($p < 0,029-0,036$) большими в ОГ. Выраженность признаков эритемы, отека, мокнутия, эскоризации, лихенизации, сухости кожи за период наблюдения также оказалась более низкой в ОГ.

На начальном этапе значения DSQL у пациентов обеих групп были значительно повышенные: медианы показателя находились на уровне 9,1-9,3 баллов, при Q25 – 8,65-9,0 баллов, Q75 – 9,4-10,2 балла. Комплексной терапии соответствовало снижение индекса DSQL в ОГ ($p < 0,001$) и КГ ($p = 0,003$). Наличие статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,013$) по индексу DSQL на заключительном этапе обследования является подтверждением эффективности лечения в ОГ.

Исследованием variability сердечного ритма (BCP) на момент обострения АД установлен дисбаланс нейрогуморальной регуляции физиологических функций. У больных ОГ через 2 нед. после начала лечения выявлена тенденция к оптимизации параметров BCP. У пациентов ОГ при дальнейшем наблюдении отмечено нарастание позитивных тенденций в состоянии регуляторных механизмов. Первичное гематологическое обследование показало наличие общих для многих обследованных больных тенденций в состоянии эритроцитарного звена МКЦ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели эритроцитов циркулирующей крови больных АД основной (n=40) и контрольной (n=48) групп в процессе наблюдения, Ме (Q25; Q75)

Показатель, ед. изм.	Этап обследования / Группа наблюдения					
	Первичное обследование		Окончание лечения		Через 1 мес. после окончания лечения	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
RBC, $10^{12}/л$	4,10 (3,95; 4,25)	4,15 (4,07; 4,29)	4,25 (4,09; 4,35) $p=0,049$	4,12 (4,06; 4,27)	4,31 (4,10; 4,35) $p=0,039$	4,11 (3,98; 4,27) $P=0,048$
HGB, г/л	125 (118; 132)	127 (120; 136)	134 (123; 142) $p=0,047$	126 (121; 135)	139 (129; 142) $p=0,04$	126 (119; 136) $P=0,049$
HCT, отн.ед.	0,37 (0,36; 0,40)	0,38 (0,37; 0,40)	0,40 (0,39; 0,41)	0,37 (0,34; 0,38)	0,41 (0,39; 0,42) $p=0,045$	0,38 (0,38; 0,40) $p=0,049$
MCV, $мкм^3$	78,8 (76,9; 79,9)	79,1 (76,3; 82,1)	81,3 (80,0; 83,1) $p=0,049$	79,0 (76,1; 82,2)	81,5 (80,3; 83,4) $p=0,044$	79,3 (77,0; 82,9) $P=0,047$
MCH, пкг	30,4 (29,8; 31,1)	29,8 (29,2; 30,6)	30,7 (29,7; 32,6)	30,5 (29,8; 31,6)	32,3 (31,4; 32,7) $p=0,044$	30,6 (29,9; 31,8) $P=0,050$

Продолжение табл. 2

МСНС, г/л	318 (308; 335)	320 (310; 334)	322 (312; 341)	319 (302; 331)	338 (330; 347) p=0,040	320 (313; 330) P=0,044
--------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	------------------------------	------------------------------

Примечание. Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным (1-й этап) состоянием (по критерию Вилкоксона); P – между группами больных (по критерию Манна-Уитни)

В ОГ тенденции к оптимизации эритроцитарных показателей. Показателем успешности лечения (p=0,032-0,002) является уменьшение концентраций в крови Ig M, G, E и ЦИК у больных обеих групп. Оценка показателей про- и антиоксидантной систем проводилась в репрезентативных выборках больных с разной степенью тяжести течения АтД (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей активности про- и антиоксидантных механизмов у больных АтД основной (n=20) и контрольной (n=18) групп, Ме (Q25; Q75)

Показатель, ед. изм.	Период обследования. / Группа наблюдения					
	Исходное состояние		Окончание лечения		Через 1 мес. после окончания лечения	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
МДАс, нмоль/мл	5,6 (5,0; 5,7)	5,4 (4,9; 5,6)	4,6 (4,4; 5,1) p=0,041	5,3 (4,9; 5,5)	4,7 (4,3; 5,1) p=0,041	7,0 (6,4; 8,0) P=0,048
МДАи, нмоль/мл	7,5 (7,0; 8,1)	7,2 (6,9; 8,4)	6,9 (6,8; 7,8)	7,2 (6,9; 7,6)	6,2 (6,0; 6,8) p=0,031	0,68 (0,65; 0,82) p=0,045 P=0,039
α-ТФ, мг%	0,59 (0,47; 0,75)	0,56 (0,49; 0,74)	0,81 (0,58; 0,98) p=0,042	0,66 (0,57; 0,84)	0,90 (0,59; 1,02) p=0,004	0,68 (0,65; 0,82) p=0,045 P=0,040
γ-ТФ, мг%	0,59 (0,47; 0,75)	0,31 (0,47; 0,78)	0,81 (0,58; 0,98) p=0,043	0,66 (0,57; 0,84)	0,90 (0,59; 1,02) p=0,004	0,68 (0,65; 0,82) p=0,045 P=0,041

Примечание: Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным состоянием (по критерию Вилкоксона); P – между группами больных (по критерию Манна-Уитни)

В ОГ на момент окончания терапии, отмечено значимое (p=0,041) снижение МДАс на фоне достоверного (p=0,042-0,043) прироста α-ТФ и γ-ТФ.

Психодиагностические исследования показали, что для больных АтД на момент обострения характерно наличие признаков невротических

отклонений. При первичном обследовании среднегрупповые значения уровня астении составили 89-95 баллов. В результате комплексной терапии у больных АтД обеих групп зарегистрировано статистически значимое снижение астенических проявлений. В ОГ степень редукции уровня астении на момент завершения лечения была достоверно большей, чем в КГ ($p=0,045$). У 60,0% больных ОГ уровень астенических проявлений соответствовал диапазону «слабая астения», в КГ – лишь у 39,6%. Схожие результаты были получены и при анализе динамики таких психоэмоциональных характеристик пациентов, как тревожно-депрессивные, ипохондрические тенденции, уровень стрессоустойчивости, что позволяет рассматривать метод ПНГТ как эффективный и безопасный немедикаментозный способ повышения успешности комплексного лечения в купировании нозогенных психоэмоциональных отклонений у больных АтД при обострении заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Для обследованных больных трудоспособного возраста с диагнозом атопического дерматита в фазе обострения, кроме специфических для данного заболевания симптомов поражения кожи (средний индекс SCORAD составлял 27 ± 3 балла), характерным оказалось нарушение защитных свойств эпидермального барьера (снижение продукции кожного сала, увлажненности кожи, сдвиг pH в щелочную сторону, увеличение трансэпидермальной потери жидкости), нарушения микроциркуляции в сосудах кожи. У большинства пациентов на момент обострения заболевания выявлены системные функциональные отклонения: дисбаланс нейрогуморальных регуляторных механизмов, снижение кислородной емкости крови, гиперфункция гуморального иммунитета, избыточная активация проксидантных механизмов при недостаточности антиоксидантных. У всех больных отмечены нозогенные коморбидные психоэмоциональные нарушения, наиболее характерными из которых оказались снижение стрессоустойчивости, астенические, тревожно-депрессивные и ипохондрические реакции. Перечисленные факторы явились причиной значительного снижения качества жизни обследованных пациентов, о чем свидетельствовали величины дерматологического индекса качества жизни, составившие при первичном обследовании $10,5\pm 1,5$ у. е.

2. На основании полученных данных предложено включение метода периодической гипоксической терапии в комплексную терапию больных атопическим дерматитом с учетом основных саногенных эффектов данного метода. Предложен оптимальный вариант его применения путем использования нормобарического гипоксического комплекса, обоснован универсальный режим назначения метода: периодическое (1 раз в 2 сут.) непрерывное (в течение 2 ч) пребывание пациента в помещении (палате) с искусственной газовой средой, содержание кислорода в которой в течение первых 5 процедур ступенчато снижается с 18 до 15%, после чего остается неизменным. Общее число ежедневно проводимых процедур 15.

3. Сравнительная оценка результатов проведенных вариантов лечения показала достоверно лучшую эффективность комплексной терапии у больных основной группы по коррекции нарушений протекционной функции эпидермального барьера, что проявилось в значительно лучшей, чем у пациентов контрольной группы, динамике всех исследуемых показателей данной функции, большей стойкости достигнутых позитивных эффектов лечения. В основной группе пациентов к моменту окончания комплексной терапии среднегрупповые значения индекса SCORAD снизились примерно вдвое по сравнению с исходным состоянием, в контрольной группе – лишь на треть, что обусловило наличие достоверных межгрупповых различий ($p=0,048$). На заключительном этапе наблюдения количество пациентов с минимальными или легкими проявлениями АтД, в ОГ составило 92,5%, в КГ – 77,1%. В основной группе достоверно большей ($p=0,013$), чем в контроле, оказалась степень редукции DSQL. На момент заключительной диагностики лишь у 5 человек (12,5%) из ОГ значения индекса были выше 6 баллов, что свидетельствовало об умеренном снижении качества жизни. В КГ количество пациентов, показавших значения индекса SCORAD выше 6 баллов, составило 27,1% (13 человек), что также оказалось статистически значимым ($p=0,042$).

4. У пациентов, которым проведена ПНГТ, отмечалась значительно лучшая, чем в контрольной группе, эффективность лечения по коррекции дисбаланса нейрогуморальной регуляции вегетативных функций. Только у больных ОГ в результате лечения выявлена стимуляция эритропоэза; у этих же больных достоверно активней, чем в контроле, развивались процессы, направленные на оптимизацию антигенно-структурного гомеостаза, состояния про- и антиоксидантных механизмов. Исследования, выполненные в отдаленном периоде наблюдения, выявили значительное повышение стойкости и длительности перечисленных лечебных эффектов у больных основной группы.

5. Проведение гипоксической терапии сопровождалось значительным улучшением психоэмоционального фона пациентов, снижением выраженности коморбидных нозогенных расстройств: в ОГ степень редукции показателей, отражающих выраженность астенических, тревожно-депрессивных, ипохондрических реакций, нервно-психической неустойчивости на момент окончания лечения была достоверно большей, чем в контроле ($p<0,05$). При заключительном обследовании были отмечены факты дальнейшего снижения перечисленных показателей в ОГ при отсутствии подобных тенденций в контрольной группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным атопическим дерматитом показано назначение курса нормобарической гипоксической терапии, проводимой в виде периодического пребывания пациента в искусственной гипоксической среде. Начинать гипокситерапию целесообразно параллельно с проведением лечения обострения АтД. Во время начальных процедур необходимо

убедиться в достаточной толерантности организма пациента к пониженному содержанию кислорода, в случае недостаточности механизмов компенсации гипоксии необходимо использование более «мягких» режимов лечения.

2. Для реализации метода ПНГТ у больных АтД желателен комплекс, формирующий в помещении (палате) искусственную нормобарическую среду с автоматически поддерживаемым пониженным содержанием кислорода. В такой палате у пациента имеется возможность перемещаться, в случае необходимости выходить, находиться в удобной позе, принимать другие лечебные воздействия. Помещение, где формируются условия нормобарической гипоксии, должны оснащаться шкафом (укладкой) для оказания неотложной медицинской помощи. Перед началом цикла гипоксических воздействий пациенту необходимо разъяснить метод лечения, правила поведения при процедурах, возможные неприятные ощущения, возникающие во время пребывания в искусственной гипоксической среде.

3. Решение о допуске пациентов к каждой процедуре принимается по результатам медицинского осмотра (жалобы, внешнее состояние, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления).

4. При назначении больным АтД (трудоспособного возраста с нетяжелым течением заболевания) курса гипоксической терапии целесообразно использование ступенчато нарастающего по интенсивности периодического режима. Во время 1-5-й процедур содержание кислорода ступенчато снижается с 18 до 15%, после чего остается неизменным до конца курса. Рекомендованная экспозиция гипоксического воздействия – 2 часа; общее число проводимых через день процедур не менее 15.

5. С целью поддержания и закрепления позитивных результатов лечения, профилактики развития рецидивов и осложнений заболевания возможно назначение повторных курсов гипоксической терапии.

6. Внедрить результаты представленного диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения и включить их в соответствующие руководящие и инструктивно-методические документы, регламентирующие деятельность дерматологических и физиотерапевтических отделений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Елисеев, Г. Д. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами [Текст] / Г. Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 105 – 107. *Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.*

2. Елисеев, Г. Д. Аэрокриотерапия как немедикаментозное средство коррекции функционального состояния больных атопическим дерматитом [Текст] / Г. Д. Елисеев, Д. Н. Елисеев, В. Е. Темников, А. О. Иванов, Э. Н.

Безкишкий // Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И.Пирогова. – 2014. – Т. № 2. – С. 87 – 92. *Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял аэрокриотерапию больным атипическим дерматитом.*

3. Елисеев, Г.Д. Особенности эмоциональной регуляции у различных категорий больных с нозогенными расстройствами [Текст] / Г. Д. Елисеев, И. В. Карабач, В. Е. Юдин, А. Г. Кочетов, К. Г. Голендухин, А. О. Иванов, В. В. Клименко, К. Д. Павлиди // Вестник национального медико-хирургического центра имени Н.И.Пирогова. – 2014. – Т 2, № 2. – С. 75 – 79. *Автор курировал больных, оценивал их результаты.*

4. Елисеев, Г. Д. Восстановительная коррекция функции внешнего дыхания больных с хронической патологией нижних дыхательных путей путем использования средств баротерапии [Текст] / Г. Д. Елисеев, Д. Н. Елисеев, А.О. Иванов, Р. Н. Волошин, Р. Т. Тагиров // Медицинский вестник Юга России – 2015. – Т. 2. № 4. – С. 47 – 51. *Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.*

5. Елисеев, Г. Д. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения военнослужащих страдающих нейроаллергодерматозами [Текст] / Г. Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров // Санкт – Петербургские дерматологические чтения Издательство «Человек и его здоровье» 191025, Санкт-Петербург, а/я 2. – 2011. – С. 145 – 146. *Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.*

6. Елисеев, Г. Д. Современные направления комплексного лечения больных психосоматическими дерматозами [Текст] / Г. Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Издательство «Человек и его здоровье» 191025, Санкт-Петербург, а/я 2. – 2011. – С. 158 – 159. *Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.*

7. Елисеев, Г.Д. Комплексное лечение психосоматических дерматозов у военнослужащих с применением ТЭС-терапии и биологической обратной связи [Текст] / Г. Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, А. В. Патрушев // Современные проблемы военной медицины, обитаемости и профессионального отбора: Материалы Всероссийской научно-практической конференции 17-18 ноября 2011 года. – 2011. – С. 214. *Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.*

8. Елисеев, Г. Д. Применение технологии «фрактальная нейродинамика» для диагностики психосоматических расстройств у военнослужащих, страдающих хроническими дерматозами [Текст] / Г. Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, А. В. Патрушев // Современные проблемы военной медицины, обитаемости и

профессионального отбора: Материалы Всероссийской научно-практической конференции 17-18 ноября 2011 года. – 2011. – С. 215. Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.

9. Елисеев, Г. Д. Диагностика психовегетативных при хронических дерматозах у военнослужащих [Текст] / Г. Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. А. Хлопонин, Р. Н. Назаров, А. В. Патрушев // Материалы итоговой конференции военно-научного общества слушателей факультета руководящего медицинского состава, ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова». – 2012. – С. 160 – 161. Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.

10. Елисеев, Г. Д. Коррекция психовегетативных расстройств при комплексном лечении хронических дерматозов у военнослужащих [Текст] / Г.Д. Елисеев, Е. С. Савченко, А. А. Хлопонин, Р. Н. Назаров, А. В. Патрушев // Материалы итоговой конференции военно-научного общества слушателей факультета руководящего медицинского состава, ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова». – 2012. – С. 161 – 162. Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.

11. Елисеев, Г. Д. Показатели биохимического состава крови в системе текущего контроля за спортсменами высшей квалификации [Текст] / Г.Д. Елисеев, Д. В. Шатов, А. О. Иванов, С. В. Здирук, Н. В. Кочубейник // Материалы II научно-практической конференции Южного федерального округа 15-16 апреля 2014 г. – Краснодар – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 101 – 105. Автор курировал спортсменов, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял клинический анализ материалов.

12. Елисеев, Г. Д. Влияние аэрокриотерапии на качество жизни больных атопическим дерматитом [Текст] / Г. Д. Елисеев, С. Э. Бугаян, В. Н. Склярков, А.Ф. Ким // Новые стандарты модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности: материалы III региональной научно-практической конференции Южного федерального округа. – Краснодар: ИПЦ КубГУ, 2015. – С. 63 – 67. Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял аэрокриотерапию больным атипическим дерматитом.

13. Елисеев, Г. Д. Нормобарическая гипоксическая терапия как немедикаментозное средство оптимизации состояния больных атопическим дерматитом [Текст] / Г. Д. Елисеев, С. Н. Линченко, А. Д. Калоев, О. В. Лобозова, Ю. М. Слесарев, С. Г. Афендииков // Сборник научных статей IV Интернет-конференции с международным участием Республика Беларусь, г. Гомель, 23-27 мая 2016 года. – 2016. – С. 13 – 17. Автор курировал больных, контролировал процедуры, оценивал их результаты, осуществлял диспансерное наблюдение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АВТОРЕФЕРАТЕ

АтД	атопический дерматит
ВСП	вариабельность сердечного ритма
ГТ	гипоксическая терапия
ИПМ	интегральный показатель микроциркуляции
КГ	контрольная группа
МДАи	малоновый диальдегид индуцированный
МДАс	малоновый диальдегид спонтанный
НГС	нормобарическая гипоксическая газовая среда
НГК	нормобарический гипоксический комплекс
ОГ	основная группа
ПНГТ	периодическая нормобарическая гипоксическая терапия
ПОЛ	избыточная активация ПОЛ
ТФ	токоферол
ЦИК	циркулирующий иммунный комплекс
НСТ	гематокрит
HGB	гемоглобин
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCV	средний объем эритроцитов
RBC	число эритроцитов