

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Горшкова Алена Валерьевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
СОПРОВОЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ
В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Юрий Эдуардович Русак

Сургут – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Климатогеографические особенности Ханты-Мансийского автономного округа – Югры	12
1.2 Современные представления о распространенности и этиопатогенезе хронических дерматозов	16
1.3 Вегетативная регуляция организма и вариабельность сердечного ритма	33
1.4 Характеристика мельдония как метаболического средства.	38
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	42
2.1 Объект исследования.	42
2.2 Дизайн исследования.	43
2.3 Методы статистической обработки полученных данных.	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.	54
3.1 Анамнестические и клинико-лабораторные данные пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом	54
3.2 Результаты исследований показателей вариабельности сердечного ритма в группах больных хроническими дерматозами до лечения в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.	64
3.3 Результаты клинических и лабораторных данных в группах больных хроническими дерматозами после лечения	74
3.4 Результаты исследований показателей вариабельности сердечного ритма в группах больных хроническими дерматозами после лечения.	89
3.5 Сравнительный анализ результатов лечения стандартной терапии и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдониумом у пациентов с хроническими дерматозами	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	108

ВЫВОДЫ.	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	135
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Оценка тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Оценка тяжести и площади поражения кожных покровов при экземе по индексу EASI – Eczema area and severity index	139
Приложение В (справочное) Оценка тяжести и площади поражения при псориазе по индексу PASI –Psoriasis Area and Severity Index.	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Опросник дифференцированной оценки состояний сниженной работоспособности.	141
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) Оценка степени выраженности работоспособности.	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное) Шкала интенсивности кожного зуда.	144
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (справочное) Декларация о соответствии.	145
ПРИЛОЖЕНИЕ И (справочное) Регистрационное удостоверение на медицинское изделие.	146
ПРИЛОЖЕНИЕ К (справочное) Проверка данных на соответствие закону нормального распределения величин по критерию Шапиро – Уилко показателя PAR для пациентов с экземой в программе «STATISTICA 10.1» .	147
ПРИЛОЖЕНИЕ Л (справочное) Проверка данных на соответствие закону нормального распределения величин по критерию Шапиро – Уилко показателя SIM для пациентов с экземой в программе «STATISTICA 10.1» . .	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации остаются по-прежнему высокими [50]. Хронические дерматозы, в том числе атопический дерматит, экзема и псориаз, остаются важной медико-социальной проблемой, что связано с их широкой распространенностью, хроническим течением, высоким удельным весом больных, нуждающихся в стационарном лечении, формированием инвалидизирующих форм заболевания, психопатологических расстройств, личностной и социальной дезадаптации больных [6, 30, 51, 62, 87]. Анализ литературных источников показывает, что эти заболевания кожи часто относят к «болезням цивилизации», подчеркивая значительный рост заболеваемости в силу стремительного темпа жизни общества [55, 109, 124, 126], а также влияние неблагоприятных социально-экономических и экологических факторов на их распространение и особенности клинического течения [71, 95, 123].

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра в течение многих лет относится к территориям Российской Федерации, приравненным к районам Крайнего Севера [83], и является дискомфортно-экстремальной для человека зоной по погодно-климатической и санитарно-экологической ситуации. Географическое положение округа определяет его умеренно суровый континентальный климат с резкими перепадами температуры и атмосферного давления, продолжительной (до 7–8 месяцев) и холодной зимой, геомагнитными возмущениями, измененным световым режимом и недостатком ультрафиолета [44]. Климатические условия Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, характеризующиеся пониженным парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе, вызывают у жителей данной территории снижение давления кислорода крови, признаки гипоксии и преобладание парасимпатической вегетативной регуляции нервной деятельности, что повышает нагрузку на адаптационные возможности организма [15, 86]. Кроме того,

длительное проживание на Севере формирует такие устойчивые факторы риска, как долговременное пребывание в помещениях и гиподинамию, что усугубляет риск развития гипоксии [9, 31].

Снижение снабжения тканей кислородом, который играет главную роль в процессе тканевого дыхания, происходящего в митохондриях при биологическом окислении питательных веществ, приводит к нарушению клеточного метаболизма и является ключевым звеном патогенеза многих патологических состояний заболеваний [59, 74, 86]. Тканевая гипоксия и метаболические расстройства, наряду с другими составляющими так называемого «северного стресса» или «синдрома полярного напряжения» [120], приводят к адаптивным сдвигам, направленным на приспособление к общему биологическому механизму гипоксии [31]. Аналогичные процессы развиваются и у пациентов с хроническими дерматозами, длительно проживающих в дискомфортных климатогеографических регионах [27, 86, 92], что негативно сказывается на течении заболеваний кожи. При этом данный вопрос в литературе практически не освещен.

Это дало основание изучить возможность нивелирования таких неблагоприятных северных факторов, как снижение давления кислорода крови, гипоксия и преобладание парасимпатической вегетативной регуляции нервной деятельности, путем включения в метаболическую терапию сопровождения стандартного лечения атопического дерматита, псориаза и экземы у пациентов, проживающих в ХМАО – Югра, мельдония. Мельдоний относится к антигипоксантам, улучшающим метаболизм и энергообеспечение тканей, восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, снижает перекисное окисление липидов, стабилизирует клеточные мембраны, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищает их от повреждения и оказывает тонизирующее влияние [27, 86, 89, 92].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения вопросов оптимизации терапии хронических дерматозов у жителей ХМАО – Югры с учетом влияния региональных климатогеографических особенностей [6, 7, 8, 9, 10].

Степень разработанности темы диссертации

В последнее время проблеме оптимизации лечения дерматозов уделяют внимание российские и зарубежные авторы [46, 66, 79, 93, 132, 165, 176], но в доступной литературе на сегодняшний день нет единого подхода к оптимизации терапии хронических дерматозов. Ранее в исследованиях отмечалось, что комплексное лечение псориаза с тимоцином, L-карнитином и афобазолом привело к более раннему разрешению клинических проявлений по сравнению с контрольной группой; оптимизация терапии атопического дерматита, заключающаяся в переводе пациента со стероидной терапии после достижения купирования острого воспаления на мазь такролимуса, позволила взять под контроль течение атопического дерматита, снизить частоту и выраженность обострений [46, 49]. Работ, посвященных повышению эффективности лечения хронических дерматозов у пациентов, проживающих в условиях, приравненных к районам Крайнего Севера, не встречено, также нет исследований, демонстрирующих влияние мельдония на их течение.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения у больных атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, путем применения мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения.

Задачи исследования

1. Изучить клинические данные и состояние вегетативной регуляции нервной системы, оценить уровень насыщения артериальной крови кислородом (SPO₂) у пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.
2. Обосновать и оценить эффективность использования мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения больных с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях

Крайнего Севера.

3. Определить показания к применению мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения больных с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Научная новизна

1. Впервые выявлено, что у 91,0 % пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, отмечается выраженный кожный зуд, у 75,5 % – сниженная работоспособность, у 68,9 % – беспокойный сон, у 30,0 % – сухость кожи, у 18,9 % – болезненность кожи в местах высыпаний; у 74,4 % пациентов преобладает парасимпатическая регуляция вегетативной нервной системы, из них 26,7 % – пациенты с псориазом, 24,4 % – с атопическим дерматитом, 23,3 % – с экземой; средний уровень периферической кислородной сатурации (SPO₂) составил от 95,1 % при экземе до 97,9 % при псориазе.

2. Впервые получены данные о том, что применение мельдония в метаболической терапии сопровождения стандартного лечения пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом позволяет добиться сдвига вегетативной регуляции в сторону нарастания влияния симпатического и, соответственно, ослабления парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, повысить уровень периферической кислородной сатурации на 1,0 % – 1,6 %, чего не наблюдалось после стандартной терапии, купировать зуд кожи, нормализовать сон и повысить работоспособность у 100 % пациентов против 67,4 %, 64,5 % и 58,0 % соответственно в группах больных, получавших только стандартное лечение, сократить средние сроки лечения с 21 дня до 14 дней.

3. Впервые доказано, что при жалобах на выраженный зуд кожи, нарушение сна и сниженную работоспособность при тяжелом течении хронического дерматоза и его длительности более 5 лет, при времени проживания

на Севере 10 и более лет, при признаках преобладания парасимпатического звена вегетативной нервной системы, ваготонического вегетативного тонуса и среднем уровне периферической кислородной сатурации менее 98 % при лечении больных атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера, целесообразно использование мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определены и обоснованы показания к применению мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения при лечении больных с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера.

2. Доказано, что комплексное лечение пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, включающее метаболическую терапию сопровождения мельдонием, позволяет добиться ослабления влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и повысить уровень периферической кислородной сатурации, чего не наблюдалось после стандартной терапии, купировать зуд кожи, нормализовать сон и повысить работоспособность у 100 % больных, и на 7 дней сократить средние сроки лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии данного диссертационного исследования явились ранее проведенные российские и зарубежные научные исследования по оптимизации терапии хронических дерматозов. В настоящем исследовании были использованы анкетно-опросный, клинико-anamнестический, лабораторно-инструментальный и статистический методы. Анкетно-опросный метод включал в себя закрытые, полузакрытые и открытые вопросы. Клинико-anamнестический – сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, осмотр кожных покровов и его придатков. Лабораторно-инструментальный метод включал в себя проведение общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и измерение

показателей вариабельности сердечного ритма. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения пакета «STATISTICA 10.1».

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, часто встречаются выраженный кожный зуд, сниженная работоспособность, беспокойный сон, сухость кожи и болезненность кожи в месте патологического процесса, отмечается преобладание парасимпатической регуляции вегетативной нервной системы; уровень насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) находился в диапазоне нормальных значений 95 % – 98 %.

2. Применение мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения при лечении больных с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера, позволяет повысить уровень периферической кислородной сатурации, полностью купировать жалобы, ассоциированные с ваготонией, сократить сроки лечения пациентов.

3. Показаниями к применению мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения больных с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера, являются: жалобы на выраженный зуд кожи, нарушение сна и сниженную работоспособность, тяжелое течение заболевания и его длительность более 5 лет, длительность проживания на Севере 10 и более лет, преобладание парасимпатического звена вегетативной нервной системы и ваготонического вегетативного тонуса, средний уровень периферической кислородной сатурации, определенный при пульсоксиметрии, менее 98 %.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена проработкой литературы по теме диссертации, как российской, так и зарубежной.

Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на: Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2017, 2018), 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на севере: стратегии и перспективы развития» (Сургут, 2018), Международной научно-практической конференции «Вопросы науки и практики 2019» (Москва, 2019), 10-й Общероссийской конференции с международным участием «Неделя медицинского образования – 2019» (Санкт-Петербург, 2019), 4-й Международной научно-практической конференции «Science XXI century: Proceedings of articles the V International Scientific Practical Conference» (Карловы Вары, Москва, 2019), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» (Ташкент, 2019), 9-й Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2020); научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов 14-е «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2020).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры многопрофильной клинической подготовки медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (Сургут, 2023).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре многопрофильной клинической подготовки БУ ВО «Сургутский государственный университет», а также в практическом здравоохранении при оказании медицинской помощи пациентам с атопическим дерматитом, экземой, псориазом в ООО клиника современной медицины «Наш доктор» (г. Сургут).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстрированного материала и приложений. Список литературы представлен 192 источниками, из которых 60 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ литературы отечественных и зарубежных авторов, разработал дизайн исследования, осуществлял сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, самостоятельно проводил клинический осмотр пациентов, ставил диагноз и производил подбор схем лечения в зависимости от клинической формы заболевания. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач, их клинической, лабораторной и инструментальной реализации, статистической обработки и интерпретации результатов проведенных исследований до обсуждения полученных данных в научных публикациях, докладах и их внедрения в клиническую практику.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Климатогеографические особенности Ханты-Мансийского автономного округа – Югры

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра относится к дискомфортно-экстремальным территориям, приравненным к районам Крайнего Севера. Здесь преобладает умеренно суровый континентальный климат и довольно продолжительная зима, которая в таежно-болотистой зоне длится 5–6 месяцев, а в лесотундре 7–8 [77].

Зимой в данном регионе отмечается наибольшее значение атмосферного давления, а в конце лета и осенью – наименьшее. Возможно с этим связано более частое обострение хронических дерматозов в зимнее время. В процессе становления метеопатологии, метеотропные реакции возникают под влиянием погодных факторов, т. е. реакции организма приспособительного характера, возникающие при воздействии погодных условий. Способность факторов оказать влияние на развитие патологических метеотропных реакций определяется как метеочувствительность или метеолабильность [15].

Около 20 % в состояние здоровья человека (на фоне образа жизни – 50 %, генетики – 20 %, уровня здравоохранения – 10 %) составляет вклад погодно-климатических особенностей. Следует отметить, что повышение данного вклада до 30–40 % возможно в условиях Севера в сочетании с неблагоприятными техногенными воздействиями. Огромная роль в функционировании человеческого общества, всего живого и неживого мира служит причиной и интересом к изучению закономерностей изменения погоды и климата [33, 34, 130].

Естественной природной среде отводится главная роль в формировании характерных для жителей разных регионов параметров внутренней среды организма. Во многих районах с природными условиями экстремальными для жизни человека роль природной среды в формировании определенных характеристик у населения особенно велика [78].

Экстремальный характер комплексного воздействия экологических и климатических факторов служит основой для формирования региональных особенностей различной патологии человеческого организма [2].

Снижение функциональной резистентности организма обеспечивается комплексным воздействием экстремальных факторов антропогенного и природного характера, что способствует увеличению хронизации и повышению уровня заболеваемости [36, 37], приводит к возникновению той или иной патологии, также определяет специфику преобладания распространенности заболеваний, комбинацию различной интенсивности геофизических, климатических и экологических факторов Севера в разные времена года, в зависимости от наследственности, от длительности проживания в условиях Севера, от климата его прежнего местожительства, а также ряда других качеств, таких как характер питания и питьевой режим [41].

Резкие перепады температур, влажности и освещенности оказывают значительное влияние на функциональные системы организма человека [119]. В условиях ХМАО – Югры такая ситуация отмечается довольно часто. Данные процессы на Севере России могут приводить к возникновению патологии любой ФСО.

На территории Среднего Приобья частые магнитные бури и высокий уровень геомагнитных возмущений является серьезным фактором риска развития и быстрого прогрессирования патологии кардиореспираторной системы для людей с высоким уровнем магниточувствительности.

При длительном проживании на Севере (из-за длительного периода воздействия холодных температур) формируются устойчивые факторы риска, такие как долговременное пребывание в помещениях, вследствие чего создаются условия для гипоксии и гиподинамии [9]. Для поддержания жизнедеятельности клеток организма большое значение отводится кислороду, который играет главную роль компонента тканевого дыхания, происходящего в митохондриях, при биологическом окислении питательных веществ. Транспортировка кислорода к клеткам осуществляется путем диффузии через клеточные мембраны и зависит

от плотности капилляров, которая при патологических процессах может изменяться [86]. Снижение снабжения тканей кислородом приводит к нарушению клеточного метаболизма [74]. Гипоксия является ключевым звеном патогенеза разнообразных заболеваний и патологических состояний. Явления гипоксии встречаются при любом патологическом процессе. Гипоксия имеет большое значение в возникновении повреждений при многих болезнях, она сопровождает острую гибель организма, независимо от причин, ее вызывающих [59]

Сдвиг ВНС в сторону парасимпатической у людей, длительно проживающих в условиях Севера Российской Федерации, был выявлен в результате десятилетних исследований сотрудниками НИИ БМК при СурГУ в г. Сургуте и Сургутском районе. Так 8–9 % респондентов, не занимающихся спортом, среди всех лиц, принимающих участие в обследовании, имели выраженные показатели активности симпатической ВНС в зимний период времени, для остальных было характерно преобладание парасимпатической ВНС. У небольшого количества обследованных лиц отмечалось значительное снижение тонуса периферических сосудов (сужение просвета сосудов, пульсация на фалангах пальцев не регистрируется фотооптическим датчиком). Выявлено, что в зимний период отмечаются наиболее низкие показатели активности симпатического отдела ВНС [15, 130].

Состоянию психоэмоционального напряжения у жителей ХМАО – Югры отводится большая роль. С первых дней проживания на Севере психоэмоциональное напряжение является одной из основных составляющих адаптивного процесса, экономичного использования ресурсов организма, а затем основой формирования патологических и дезадаптивных расстройств, к которым относится раннее старение организма, относительно расположенных широт в средней части России [121]. Такие факторы, как пол, возраст, состояние здоровья и уровень образования оказывают влияние на психоэмоциональное напряжение, которое в условиях севера особенно характерно для трудоспособного населения [39].

Психоэмоциональное напряжение особенно выражено у пациентов с

хроническими дерматозами, т. к. патологический процесс локализуется на кожных покровах, а кожа, в свою очередь, является самым большим органом человека и площадь её составляет 1,5–2,0 квадратных метра. Поэтому любые патологические проявления на коже являются большой эстетической проблемой.

Если говорить о г. Сургуте, отметим рост его населения, в 2002 г. официально проживающих и зарегистрированных было 285 тыс. человек, а в 2019 г. – 376,2 тыс. человек. Данные количества жителей города взяты из федеральной службы государственной статистики. Официальный сайт службы Росстата www.gks.ru. Также данные были взяты с единой межведомственной информационно-статистической системы, официальный сайт ЕМИСС www.fedstat.ru.

Из всех территорий Ханты-Мансийского автономного округа, наибольшую площадь занимает территория Сургутского района, это примерно 105 тыс. квадратных километров. Для такой площади численность населения достаточно небольшая, здесь проживает около 4 000 человек, и подавляющее большинство – это коренные народы севера – ханты. Всего на территории района насчитывается 294 стойбища, перемещаться между которыми представляет определенную трудность ввиду их отдалённости и отсутствия какой-либо логистики.

Деятельность нефтегазодобывающих компаний на территории ХМАО – Югры считается одним из самых неблагоприятных факторов воздействия на окружающую среду. За последние годы, в результате разработок новых месторождений и эксплуатации существующих, значительно возросла удельная нагрузка загрязняющих веществ и составила примерно 11 т/км² в год. В округе за последние годы было ликвидировано 50 населенных пунктов, еще 25 считаются заброшенными, так как проживание на этих территориях стало невозможным. Причинами тому – бурная деятельность компаний, в результате которой уменьшились площади охотничьих угодий, количество озер и рек, пригодных для ловли рыбы, а также пастбищ для ведения оленеводческой деятельности. Например, доля охотничьих угодий, изъятых под промышленное освоение, составляют 1/3 от общего числа. Из-за загрязнения нефтепродуктами и

различными отходами хозяйственной деятельности нефтедобывающих компаний возможность ведения рыболовецкой деятельности прекращена на 57 реках и озерах [42].

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что климатогеографические и санитарно-экологические особенности ХМАО – Югры могут негативно сказываться на течении хронических заболеваний кожи у пациентов, длительно проживающих в этом регионе.

1.2 Современные представления о распространенности и этиопатогенезе хронических дерматозов

Ежегодно во всем мире возрастает количество людей, страдающих различными хроническими дерматозами, среди которых наиболее часто встречаются экзема, псориаз и атопический дерматит.

В 2020 г. распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации составила 4 907 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 3 393 на 100 тыс. населения. Было зарегистрировано 7 201 029 случаев заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки, из них 4 978 994 больным диагноз был установлен впервые в жизни [50].

По данным Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова у 48–67 % (2009) дерматологических больных патологический процесс носит хронический характер [98, 99].

Особое место в дерматологии занимает атопический дерматит. Он является мультифакториальным воспалительным заболеванием кожи, для которого характерны зуд, хроническое рецидивирующее течение и возрастные особенности локализации и морфологии очагов поражения [109].

В 1881 году использовалась терминология «нейродермит», авторами которой были Жаке и Брок, дерматоз они рассматривали в виде невроза кожи с зудом и последующей лихенификацией кожи. Впервые понятие «атопия» предложили американские исследователи А. Соса и R. Cooke в 1923 г.,

подразумевавшие наследственную склонность к аллергическим проявлениям в ответ на тот или иной раздражитель [100, 101].

В 1933 г. для обозначения наследственных аллергических реакций кожи Wiese и Sulzberg ввели термин «атопический дерматит», который в настоящее время считается общепринятым [8].

На сегодняшний день заболеваемость АД остается высокой в Российской Федерации и зарубежных странах. Заболеваемость АД среди детей достигает 15–30 %, среди взрослого населения – 2–10 %. Последние исследования показывают её рост во всем мире. Раннее начало заболевания в 45 % случаев регистрируется в течение первых 6 месяцев, в 60 % – в течение 1-го года жизни, в 85 % – от 1 до 5-летнего возраста [20].

По данным А. А. Кубанова, стабильно высокой – 4 710,5 на 100 тыс. населения остается заболеваемость болезнями кожи в РФ. Из них большее число зарегистрированных случаев приходится на дерматит и псориаз, это 234,3 и 65,8 случаев на 100 тыс. населения соответственно [6].

Распространенность atopического дерматита в экономически развитых странах составляет 5 % (среди детей 10–28 %, среди взрослых 1–3 %), экземы – от 18 % до 40 %. В России популяционная распространенность atopического дерматита составляет 5,9 % [123].

Анализ литературных источников показал, что отмечается увеличение числа случаев atopического дерматита в зимние месяцы (по сравнению с летними) в результате изменения влажности и повышения концентрации вредных веществ [151]. L. Nilsson и соавт. продемонстрировали, что atopический дерматит более распространен среди детей, рожденных осенью и зимой, по сравнению с теми, кто родился весной и летом [162, 166]. Наибольшая распространенность atopического дерматита была обнаружена в Атлантическом регионе, в то время как самая низкая зафиксирована в Средиземноморском регионе. Это коррелирует с уровнем атмосферных осадков и влажностью [181]. Исследования, проведенные в США, показали, что более высокая распространенность atopического дерматита была обнаружена в регионах с низкой влажностью, низким воздействием

ультрафиолета и низкой температурой воздуха, а также при использовании отопительных приборов [177]. Подобные наблюдения были зарегистрированы в Японии, Китае, Индии, США, Финляндии и Австралии [143, 158, 167, 172, 187, 189]. Ряд исследователей отмечают обратную тенденцию: увеличение частоты развития атопического дерматита с увеличением географической широты. Предполагается, что высокая температура и влажность, характерные для этих широт, вызывают усиление потоотделения, которое оказывает раздражающее действие на кожу, тем самым приводя к более тяжелому течению атопического дерматита [160, 163]

По данным зарубежной литературы в период с 2012 по 2013 гг. можно сказать, что отмечается рост заболеваемости АтД в Африке, Западной и Северной Европе, Восточной Азии [191].

В США был проведен анализ 588 визитов к дерматологу с 1993 по 2010 гг. Установлено, что во всех возрастных группах АтД выявлялся наиболее часто [186].

В 2017 году заболеваемость АтД в ХМАО – Югре составила 248,7 на 100 тыс. населения (данные взяты с сайта Минздрава России).

Психоэмоциональные расстройства, возникающие вследствие нарушений центральной нервной системы, как врождённые, так и приобретенные, являются важным фактором, который способствует развитию атопического дерматита и поддерживает хроническое течение заболевания. Возбуждение подкорковых центров, нарушения со стороны корковых процессов, выявленные при атопическом дерматите, имеют значимое влияние, что подтверждается результатами электроэнцефалографических исследований [107].

Среди этиологических факторов, чаще в детском возрасте, сенсibilизация к пищевым аллергенам приводит к развитию атопического дерматита. Формирование сенсibilизации к пищевым продуктам возникает в результате проникновения антигенов из пищевой кашицы через слизистую оболочку во внутреннюю среду организма. Основными причинами, способствующими развитию сенсibilизации, являются врожденные и приобретенные нарушения

работы пищеварительного тракта, недостаточное питание, раннее введение в рацион питания высокоаллергенных продуктов, дисбактериоз кишечника и нарушение цитопротективного барьера [96].

Атопический дерматит характеризуется полигенным типом наследования. Происходит наследование предрасположенности систем организма к атопической реакции. Выявление положительного семейного атопического анамнеза у пациентов наблюдается очень часто (50 % случаев атопического дерматита) [75].

В патогенезе атопического дерматита значительную роль играют расстройства вегетативной нервной системы. Они выражаются в повышении холинактивности и α -адренореактивности, блокаде β -адренергических рецепторов. Эти изменения способствуют формированию у пациентов с АтД склонности к вазоконстрикторным реакциям (особенно при механическом и холодном воздействии на кожу), что клинически проявляется белым дермографизмом, повышением пилоmotorного рефлекса, бледностью кожных покровов, холодными конечностями. Беспокойство, фобии, навязчивость, депрессивность, неуверенность и агрессивность – это изменения центральной нервной системы, которые характеризуются своеобразным психоэмоциональным статусом больных атопическим дерматитом [29]. В патогенезе АтД немаловажное значение отводится функциональному иммунодефициту, проявляющемуся снижением супрессорной и киллерной активности Т-клеточной системы иммунитета, дисбалансом продукции сывороточных иммуноглобулинов, обуславливающих склонность организма к различным аллергическим реакциям и подверженность к бактериальной и вирусной инфекциям [38].

Под контролем нейровегетативной регуляции при аллергии находятся активация иммунокомпетентных клеток и последующая фаза патофизиологического процесса.

Ваготония является одним из маркеров атопических заболеваний или другими словами, это преобладание парасимпатического (холинергического) звена вегетативной регуляции, которое характерно для АтД [192].

По данным многих зарубежных авторов 35–40 % пациентов с АтД средней

и тяжелой формы, имеют IgE-опосредованную пищевую аллергию [138, 144, 164, 184]. Стоит отметить, что до 71,3 % детей с АД в будущем страдают пищевой аллергией, аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой [182].

Экзема – это дерматоз, острого или хронического течения, представляющий собой воспаление кожных покровов и обусловленный действием факторов эндогенного и экзогенного характера. Отличительной особенностью данного недуга является полиморфизм высыпаний.

Экзема была выделена как собственная нозология еще в середине 19 века Рейсом, из-за образования множественных пузырьков, склонных к слиянию, тем самым образуя серозные колодца. Если перевести экзему с греческого языка, то получим слово вскипать.

Распространенность данной нозологии составляет от 2 % до 10 %, до 20 % встречаемости составляет в индустриально развитых странах. В диапазоне 30 % – 40 % среди всех кожных заболеваний это самое частое, которое встречается в практике врачей-дерматовенерологов [137]. По половому признаку у женщин экзема встречается чаще, чем у мужчин в соотношении 1 : 1,8. Этот факт связан с большей интенсивностью воздействия факторов внешней среды [173]. По ранее проведенным исследованиям экзема протекает тяжелее, часты рецидивы заболевания и отмечается резистентность к лечению. Клиническая картина отличается полиморфизмом, зависит от длительности заболевания, этиологии и локализации, а также наличия экскориаций. В состоянии ремиссии клинические и морфологические изменения обычно ограничиваются эпидермисом [52]. Спонгиоз, неравномерный акантоз и поверхностный периваскулярный инфильтрат лежат в основе патоморфологической картины [129].

По последним данным отмечается резкий рост заболевания экземой. Это связывают с ухудшением экологической обстановки и увеличением влияния различных стрессовых факторов на организм человека. В общем экземой страдают от 4 до 10 % всего взрослого трудоспособного населения. Этому придается большое социальное значение в результате снижения качества жизни,

временной утратой трудоспособности, развитию осложнений и в конечном итоге инвалидизации [105]. В результате взаимодействия различных факторов происходит развитие экземы. Такими факторами выступают бактериальные агенты, химические вещества, антигенные детерминанты микроорганизмов из очагов хронической инфекции, лекарственные вещества, физические факторы, пищевые продукты и другие [67].

В 2017 году заболеваемость экземой в ХМАО – Югре составила 1 005,7 на 100 тыс. населения (данные взяты с сайта Минздрава России).

Также, по данным разных авторов, большое значение в развитии экземы имеют место аллергическая, наследственная, неврогенная и эндокринная теории [108].

По разным литературным данным полагают, что ведущей является аллергическая теория, т.к. именно запуск реакции гиперчувствительности замедленного типа возникает при контакте с любым аллергеном. Далее гаптен или неполный антиген попадает в кожу, где образуется комплекс гаптен-белок-носитель, он связывается в эпидермисе клетками Лангерганса, в качестве полного антигена представляется Т-хелперам, запускает в коже реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Важную роль в патогенезе играют Т-лимфоциты (в основном Th-1). Их главной функцией является перенос на своей поверхности специфических рецепторов к антигену и выделение ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон- γ . В результате выброса биологически активных веществ (простагландинов, лейкотриенов, гистамина) запускаются тканевые воспалительные реакции, которые клинически проявляются гиперемией, отеком, зудом. Индукция экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках обусловлена влиянием провоспалительных цитокинов, в результате чего приток лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления стимулируется их трансэндотелиальной миграцией. Хемокины, продуцирующиеся макрофагами и эндотелиальными клетками, контролируют дальнейшее продвижение и накопление иммунокомпетентных клеток в очаге

воспаления. Клеточная инфильтрация в очаге воспаления, состоящая из нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов, способствует дальнейшему его развитию [20]. Формируется хронический экзематозный процесс в результате повышения аллергической реактивности.

Согласно наследственной теории, наличие экземы у одного из родителей у ребёнка приведет к ее возникновению в 40 % случаев, в то время как у 50–60 % – если оба родителя страдают заболеванием. Антиген В-22 по системе HLA – является предпосылкой для наследования экземы в последующих поколениях. Время и течение беременности немаловажны, токсикозы у мамы, неправильное питание, нарушение диеты и наличие сопутствующей патологии могут привести к появлению экземы у ребенка. Сопутствующая патология, токсикоз во время беременности, нарушение в питании провоцируют возникновение детской экземы. Искусственное вскармливание с первых дней жизни ребенка, раннее введение прикорма, особенно цельного коровьего молока, манной каши на цельном или сгущенном молоке, концентратов, мясных или рыбных бульонов создают условия для возникновения эксудативного диатеза и детской экземы [100].

Большое значение придают патогенетической роли неврогенной теории. По данным различных исследований, проведенных ранее, у пациентов с экземой как в месте здоровой кожи, так и в очагах поражения, отмечаются изменения электрокожной, электроболевой и тактильной чувствительности [28, 73]. У пациентов с экземой отмечаются изменения функций в ЦНС: преобладание активности безусловных рефлексов над активностью условных, дисбаланс между активностью симпатических и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы, изменения функционального состояния рецепторов кожи в виде диссоциации кожной чувствительности [19, 157]. Решающим фактором для развития экземы служит нервный стресс, этому свидетельствует прямая зависимость начала заболевания или рецидива, симметричный патологический процесс. Успешное применение электросна, гипноза и седативных препаратов доказывают важную роль центральной нервной системы в патогенезе экземы.

При экземе возникают функциональные нарушения нервной системы: центральной, периферической, вегетативной. У таких пациентов преобладает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и отмечается дефицит тонуса симпатического отдела. В крови повышается содержание ацетилхолина, сосудистой проницаемости и чувствительности гладкомышечных волокон к различным раздражителям, а содержание катехоламина снижается. Нарушение трофики кожи приводит к формированию готовности к воспалительным реакциям. Происходят изменения в ЦНС, в коре и ядрах гипоталамуса, что свидетельствует о регуляторных эффектах и иммунологических реакциях организма, которые возникают задолго до появления кожно-аллергических реакций [62]. От тяжести течения патологического процесса при экземе зависят и изменения, протекающие в коре головного мозга. Так, чем тяжелее дерматоз, тем более выражены нарушения в коре головного мозга [43].

Травмирования периферических нервов могут привести к возникновению экземы. При посттравматической экземе, развивающейся после травмы, постоянно раздражаются отдельные ветви кожных нервов, что способствует возникновению функциональных изменений кожи дистальнее места расположения рубца. Излечение экземы и возобновление нормализации функций кожи возможно лишь после снятия раздражений нейрохирургическим вмешательством [113]. Опыт Шарпи на морских свинках показал, при нанесении на спинномозговые узлы раздражителя динитрохлорбензола, в течение 24–48 часов задние корешки или задние рога спинного мозга приводят к сенсibilизации всего кожного покрова с характерными для экземы гистологическими изменениями кожи в месте наложения тестов. Российский ученый Павлов С. Т. в эксперименте на морских свинках обнаружил невозможность сенсibilизировать животных через денервированный лоскут. Эти факты сближают аллергическую теорию с неврогенной [84, 98].

Другие авторы (Подвысоцкая О. Н., Кожевников П. В., Леоненко П. М) рассматривают причину функциональных изменений ЦНС в длительном воздействии на кожу экзогенных факторов и сравнивают развитие экзематозной

реакции с кожным рефлексом. В результате можно объяснить процесс вторичной экзематизации, т. е. возникновение экземы на фоне другого кожного заболевания.

В патогенезе экземы эндокринная теория не получила подтверждения. Проведенные ранее исследования у пациентов с экземой, не имеющих закономерных расстройств обменных процессов, предполагают, что нарушения обмена у больных с экземой имеют место быть, как и некоторые функциональные изменения внутренних органов (например, секреторной функции желудка). Таким образом, это можно рассмотреть как следствие тех же функциональных изменений со стороны ЦНС, которые обуславливают наличие у больных экземой функциональных изменений кожи [1, 18, 85, 104, 124, 135].

На сегодняшний день нет точной причины возникновения и развития экземы. Все большее количество исследователей склоняется к комплексному воздействию эндогенных и экзогенных, обменных, нейроаллергических, эндокринных факторов [16, 146].

В настоящее время псориаз представляет собой хроническое рецидивирующее системное заболевание, на которое оказывают воздействие экзогенные и эндогенные факторы. Это заболевание характеризуется ускоренным делением эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и хемокинами, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках. Преимущественно развивается у лиц с генетической предрасположенностью [91, 102].

Ранее проведенные эпидемиологические исследования показывают, что продолжается рост заболеваемости псориазом и его высокая распространенность, как отмечают разные авторы, а это достигает 5–7 % от всего населения земного шара [35, 149]. Заболеваемость псориазом в мире колеблется от 0,6 % до 4,8 %, в среднем псориазом болеют около 3,5 % населения планеты. Исследования 2010 года, проведенные международной организацией International Federation of Psoriasis Associations, показали, что на планете зарегистрировано 125 млн человек с псориазом, или каждый двадцать пятый житель.

По статистическим данным, приводимым различными авторами, псориазом страдают люди чаще в возрасте 20–50 лет [126]. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Западной Европе и Скандинавии [7].

В Европе заболеваемость псориазом находится в диапазоне значений от 0,6 до 6,5 % и составляет в среднем 2–3 %, а в США это значение в пределах 3 % [136, 150]. Самые высокие показатели распространенности псориаза отмечены у жителей Норвегии – 4,8 %.

В России заболеваемость псориазом составила, по данным исследования International Data Base (2004), 2,02 %, что соответствует примерно 2,8 млн человек, а это во много раз больше данных официальной статистики [20, 145]. Проведенные исследования 2009–2017 г. в РФ показали, что в 2009 г. заболеваемость псориазом варьируется от 43,0 случаев на 100 тыс. населения в Южном федеральном округе до 89,0 случаев на 100 тыс. населения в Приволжском федеральном округе. В 2017 г. различия показателей находились в пределах от 53,1 случая на 100 тыс. населения в Северо-Кавказском федеральном округе до 98,9 случая на 100 тыс. населения в Дальневосточном федеральном округе [51]. Такое положение, скорее всего, может быть связано с тем, что в Северо-Западном, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах сконцентрировано наибольшее количество промышленных предприятий и с климатогеографическими особенностями региона.

По данным министерства здравоохранения РФ заболеваемость впервые выявленным псориазом в 2017 году в ХМАО – Югре составила 127,3 на 100 тыс. населения.

Предрасположенность к псориазу связана с генами, которые регулируют функционирование кожного барьера и адаптивные защитные реакции, так показали ряд авторов, проводивших генетические исследования [134, 147, 155].

По современным данным в развитии псориаза выделяют такие теории, как генетическая, инфекционно-иммунологическая, обменная, нейроэндокринная [64]. Согласно генетической теории, псориаз принято считать генодерматозом. При псориазе генетически обусловленные особенности иммунной системы

организма человека определяют состояние его предрасположенности к заболеванию, которое может проявиться в течение всего периода его жизни, если на него будут воздействовать определенные факторы [68, 116, 141]. У генетически предрасположенных лиц к псориазу внешние факторы являются триггерами, запускающими патологический процесс.

Курение, алкоголизм, психологический стресс, стрептококковая инфекция лимфоглоточного кольца, прием некоторых лекарств (таких как β -адреноблокаторы, аминохинолины и др.) выступают факторами, которые способствуют развитию псориаза и ухудшению протекания болезни [48, 142, 190].

Гены, ответственные за защитную реакцию организма и воспаление, имеют самый высокий риск. Их представителем является HLA-Cw6, он в наибольшей степени связан с псориазом и возможным определением его клинических проявлений. Пациенты с этим геном имеют ранний возраст заболеваемости. К наиболее распространенным заболеваниям относят каплевидный псориаз с типичной клинической картиной, дальнейшее обострение которого связано с инфекциями лимфоглоточного кольца [153]. Исследования, проведенные ранее, свидетельствуют о том, что в развитии псориаза главная роль отводится генетическим факторам. На это указывает семейная концентрация больных, превышающая в несколько раз популяционную концентрацию, более высокое совпадение монозиготных близнецов, по отношению к дизиготным [24, 69]. Проведенный в семьях с больными анализ распределения показал, что заболевание псориаза в целом наследуется мультифакториально с долей генетической компоненты равной 60–70 % и средовой – 30–40 % [70]. А. И. Пospelov еще в 1905 году в своем «Руководстве к изучению кожных болезней» говорит о том, что псориаз передается по наследству, причем передаются не симптомы и заболевание, а именно предрасположенность к ним кожи. Вследствие чего была сформулирована основная модель наследования псориаза – мультифакториальная, эта модель существует и в настоящее время [71].

В 1906 году, благодаря инфекционно-иммунологической теории,

Winfield J. M. установил взаимосвязь между инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы (А), и каплевидным псориазом. Через 49 лет Norrlind указал на наличие в анамнезе стрептококка верхних дыхательных путей за 1–2 недели до кожных проявлений в 2/3 случаев каплевидного псориаза [171]. У людей младшего и подросткового возраста отмечается преобладание этой связи в анамнезе. По мнению ученых, проводивших исследования в этой области, стрептококки играют определенную роль в развитии вульгарного псориаза. Эти выводы сделаны на основе положительных результатов культивирования стрептококков группы (А), а также на повышенных титрах антистрептолизина-О [135, 156]. У пациентов с псориазом боль в горле развивается гораздо чаще, чем у лиц, не страдающих псориазом; доказано, что стрептококковые инфекции горла могут спровоцировать начало псориаза и вызвать обострение хронического псориаза. В настоящее время общепризнано, что псориазические поражения вызваны аномальной реактивностью специфических Т-лимфоцитов в коже. Доказано, что активации специфического иммунитета всегда предшествует активация неспецифических механизмов врожденного иммунитета, а нарушения врожденной иммунной системы могут вызвать нарушения регуляции специфических иммунных реакций.

Инфекции бактериального и вирусного характера через систему Т-супрессоров способны сделать организм более восприимчивым, что оказывает воздействие на базальную мембрану дермы, в завершении происходит активизация синтеза циклических нуклеотидов (ЦАМФ и ЦГМФ), это приводит к дальнейшему развитию усиленного размножения клеток эпидермиса [106]. Существует несколько вариантов проникновения возбудителя в эпителиальные клетки. Интересен тот, при котором стрептококк проникает в миндалины и клетки эпителия глотки, соединяя поверхностные молекулы стрептококков с фибронектином.

Способность стрептококков, образовавшихся в тканях миндалин, проявляется в противостоянии иммунной защиты организма и антибиотикам, которые обладают внеклеточным механизмом действия. В результате возбудитель

длительное время сохраняется в тканях миндалин и глотки, что подтверждается многочисленными результатами исследований, проведенных на тканях удаленных хирургическим путем [170].

Активация Т-клеток суперантигенами стрептококков является следующим этапом в развитии патологического процесса – в клетках возникает индукция специфического кожного хомингового рецептора, что объясняет их возможное перемещение в кожные покровы [169, 170].

S. L. Sigurdardottir с соавторами подтвердили свое предположение о том, что у больных псориазом в тканях миндалин, которые исследовали, было выявлено повышенное содержание Т-клеток со специфическим кожным хоминговым рецептором. Миндалины при псориазе часто инфицируются β -гемолитическими стрептококками, в частности стрептококками группы С, по сравнению с миндалинами у пациентов без кожных заболеваний. Позже у этих больных обнаружили одинаковые олигоклональные Т-клетки в псориазных бляшках и тканях миндалин [185].

В ранее проведенных исследованиях миндалины у пациентов с псориазом гистологически отличались от миндалин у пациентов без псориаза, как в отношении морфологии фолликулов, так и в отношении количества макрофагов с осязаемым телом, присутствующих в GC. Кроме того, миндалины у пациентов с псориазом имели более высокую частоту встречаемости Т-клеток, экспрессирующих CLA и рецептор IL-23. Эти результаты могут в некоторой степени объяснить, почему тонзиллэктомия может оказывать положительное влияние при псориазе.

Повышенное количество (CLA⁺) CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток наблюдалось у больных с псориазом в небных миндалинах, и это значительно коррелировало с их частотой CLA⁺ Т-клеток в крови. Пациенты с псориазом также имели более высокую частоту Т-клеток миндалин, экспрессирующих рецептор IL-23, которые были преимущественно экспрессированы популяцией Т-клеток CLA⁺. Наличие CLA молекулы у лимфоцитов рассматривают как причину их специфической миграции в кожу и постоянного там нахождения. При псориазе эти данные

свидетельствуют о том, что источником эффекторных Т-лимфоцитов, мигрирующих в кожу (резидентные дермальные Т-лимфоциты), является лимфоглоточное кольцо (вторичный лимфоидный орган). Интенсивную пролиферацию Т-клеток, их дифференцировку и дальнейший выход в системный кровоток побуждает воспалительный процесс в лимфоидной ткани глотки. По диссеминированному характеру высыпаний на коже у пациентов с каплевидным псориазом возможно судить о гематогенном распространении Т-лимфоцитов. Проплиферация Т-клеток наблюдается в дерме при рецидиве псориаза в основании псориазической папулы. Такой вывод не подтверждает теорию о том, что Т-лимфоциты в коже пациентов больных псориазом накапливаются исключительно путем миграции из лимфоидных органов при развивающемся воспалении. При увеличении количества Т-клеток в пораженной коже путем их интрадермальной пролиферации происходит формирование и рост псориазических высыпаний. При обострении псориаза на тех местах, где еще недавно отмечались псориазические бляшки, часто развиваются высыпания. У здоровых людей на этих участках кожи, внешне не претерпевшей изменений, количество CD45RO+ клеток превышает их численность в разы. Вероятнее всего непосредственное участие во всех следующих повторениях болезни принимают специфические для псориаза резидентные Т-клетки памяти, которые остаются в коже человека после первого проявления заболевания [88, 115, 116].

Опосредуют основное течение болезни Т-хелперы – главные иммунные клетки, связанные с псориазом. Их привлекают в кожу цитокины дендритных клеток, кератиноцитов и нейтрофилов. При псориазе большую часть Т-лимфоцитов в коже составляют Т-хелперы I типа (Th1). Они посредством интерферона- γ снижают активность Т-хелперов II типа и повышают активность Т-киллеров.

Т-киллеры атакуют кератиноциты, которые для привлечения Т-лимфоцитов при разрушении выделяют иммуногенные молекулы. Таким образом, круг замыкается, и процесс начинает поддерживать сам себя. Можно сказать, что пациент с псориазическими высыпаниями на коже, занимающими 20 %

поверхности тела, имеет около 8 млрд Т-лимфоцитов в циркулирующей крови, тогда как в псориатических бляшках их число достигает 20 млрд (в норме же это количество приходится на всю кожу целиком) [45, 161]

Группой специалистов проводилось исследование, в котором они наблюдали за пациентами, в общей сложности 13 242 пациента с CRSsNP (хронический риносинусит с носовыми полипами) были включены в когорту исследования и 39 726 пациента были случайным образом отобраны для сравнения. Индивидуально наблюдали за каждым человеком в этом исследовании в течение 5-летнего периода после даты его индексации, чтобы идентифицировать тех пациентов, которым в последующем был поставлен диагноз псориаза. Был проведен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса для расчета 5-летнего риска последующего псориаза после постановки диагноза CRS среди обследованных субъектов. Уровень заболеваемости псориазом в течение 5-летнего периода наблюдения составил 1,41 на 1 000 человек в год и 0,69 на 1 000 человек в год для группы исследования и сравнения соответственно. Стратифицированная регрессия пропорциональных рисков Кокса показала, что отношение рисков для псориаза в течение 5-летнего периода наблюдения для субъектов с CRSsNP, по сравнению с контрольной группой, составило 2,01 после корректировки на месячный период, географический регион, гипертонию, диабет, ишемическую болезнь сердца и гиперлипидемию. CRSsNP и псориаз относятся к Th₁-опосредованным патологиям. Одним из возможных механизмов развития псориаза является участие S100-протеинов, включающих псориазин и кальпротектин, которые играют определенную роль в формировании и поддержании антимикробной защиты. У пациентов с CRSsNP обнаружено снижение экспрессии белков в эпителии, что может привести к снижению иммунной резистентности и барьерной функции. В свою очередь снижение барьерной функции может поспособствовать развитию псориаза [159].

В результате многочисленных и многолетних наблюдений появилась обменная теория, отмечающая, что при псориазе наблюдается целый ряд нарушений обмена веществ. Так показатель замедленного обмена веществ

отражается в несколько пониженной температуре тела у больных псориазом. Позднее выявили наличие изменений со стороны белкового и липидного обменов. Изменения липидного обмена позволяют рассматривать псориаз как липоидоз кожи или «холестериновый диатез», так как у больных наблюдается повышенное содержание общих липидов и холестерина. Повышение этих показателей может свидетельствовать о возможном начальном проявлении дерматоза. Псориаз считают эпидермальным липолизом за счет терапевтического эффекта безжировой диеты.

Оптимальными условиями для терапии больного, уменьшая самоотравление организма различными продуктами обмена веществ, являются умеренное голодание и малокалорийное питание. Если рассмотреть углеводный обмен при псориазе, то, с одной стороны, значительные нарушения этого обмена лежат в основе псориаза (примерно у 25 % больных имеется диабет), а с другой стороны – эти нарушения относятся к одному из проявлений болезни. Скорее всего, расстройства обменно-эндокринных процессов представляют собой вторичные изменения, обусловленные псориатической болезнью, и не говорят об их причинном значении [63]. По данным Лыковой С. Г. риск развития метаболического синдрома увеличен у больных псориазом [60].

А. Г. Полотебнов, проводя наблюдения за пациентами, выявил, что у женщин во время периода менструации происходили обострения либо возникновения псориаза, также и другие авторы в своих наблюдениях сообщали о связи псориаза с функциональным состоянием половых желез у женщин [81, 114]. Выявлено, что псориаз может развиваться в период лактации и исчезнуть при следующей беременности, а затем вновь появиться при грудном вскармливании. Эта взаимосвязь в возникновении рецидива или в наступлении ремиссии указывает на то, что изменения гормонального фона имеют большое значение. Необходимо учитывать функцию тимуса, щитовидной железы, желудка и печени, т. к. желудок и печень участвуют в метаболизме глюкокортикоидных гормонов. Отмечают нарушение различных видов обмена веществ и деятельности центральной нервной системы, которые играют важную роль в патогенезе

псориаза.

А. Г. Полотебнов считал, что псориаз отражает симптомы вазомоторного невроза. Вазомоторный – имеющий связь с мышцами в стенках кровеносных сосудов, главным образом артерий. В зависимости от того как сокращаются мышцы изменяется просвет артерий, т. е. вазомоторный невроз – это спазм артерий, который приводит к ухудшению кровоснабжения участка кожи. Психоневрологическая травма, по мнению ряда исследователей, указывает на важную этиологическую и патогенетическую роль псориаза. В настоящее время не вызывает сомнений, что воздействие на организм стрессовых факторов, к которым относятся сильные эмоции, травмы, инфекции, интоксикации и чрезвычайные раздражители, оказывает провоцирующее действие на проявление или обострение псориаза [81].

Другие исследователи рассматривают неврозоподобные состояния при псориазе как следствие болезни, т. к. различные формы псориаза могут вызывать дисфункцию вегетативной нервной системы и нервно-психические нарушения в виде неврозоподобных состояний. Соотношение между стрессором и тяжестью заболевания позволило установить тщательное обследование больных псориазом. В прогрессирующей стадии для психоэмоционального состояния больных псориазом характерна депрессия с напряжением и нервозностью, а клинический регресс псориатических высыпаний не сопровождается улучшением психоэмоционального статуса. Часто начальные признаки спорадически возникающего псориаза можно сопоставить с какими-либо психотравмирующими ситуациями, хотя большинство авторов придерживаются мнения, согласно которому псориаз отнюдь не является психосоматическим заболеванием. Нервно-психический механизм оставляет много сомнений, хотя и объясняет некоторые особенности развития заболевания. Нередко наблюдаются функциональные нарушения нервной системы у больных псориазом, они не могут оказывать влияния на течение дерматоза, в частности, на его рецидивы. Повышение частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний отмечается при наличии псориаза. В данном случае, к сердечно-сосудистым заболеваниям

относятся инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, острые нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет, гиперлипидемия и ожирение [174, 183]. Также повышается частота встречаемости аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких, апноэ во сне и при психических расстройствах [47, 139, 171, 179].

1.3 Вегетативная регуляция организма и вариабельность сердечного ритма

Павлов И. П. показал, что регуляция функций нервной системой происходит тремя способами. Первый способ пусковой, он включает и выключает функцию, стимулирует ее или замедляет. Второй – регулирует доставку питательных веществ и кислорода через систему кровообращения. Третий – трофический, регулирует уровень и скорость метаболического потока процессов, уровень основных физиологических свойств [111].

Регуляция – одна из наиболее динамичных систем нашего организма, охватывающих его в целом, определяющая особенности остальных подсистем, органов и их структур в широком диапазоне физиологических и патологических реакций. Наличие качественной регуляции пациента приведёт к протеканию заболевания по наиболее благоприятному сценарию, с наилучшими из возможных исходов. Среди существующих технологий выгодно отличается вариабельность сердечного ритма. Это неинвазивная технология, позволяющая в реальном масштабе времени оценивать состояние регуляторных систем пациента с решением многих прогностических, диагностических и лечебных задач. Вариабельность сердечного ритма является одним из наиболее многообещающих показателей нарушения состояния ВНС [22].

Вегетативная нервная система, составная часть общей нервной системы, регулирует функции отдельных органов и гомеостаз. Вегетативная нервная система в основном не поддается произвольной регуляции, она преимущественна

эфферентной и передает импульсы от ЦНС к периферическим органам. Она регулирует ЧСС и сократительную способность миокарда, степень вазоконстрикции и вазодилатации, сокращение и расслабление гладкомышечной мускулатуры разных органов, секрецию экзокринных и эндокринных желез и другие физиологические функции. В состав вегетативных нервов преимущественно входят эфферентные волокна, исходящие из ЦНС, и в меньшем количестве – афферентные волокна, передающие информацию с периферии в ЦНС [111]. Нарушения функции ВНС при псориазе, отражающиеся в ранее проведенных исследованиях, показали существенное влияние на клинические особенности и течение данного дерматоза [56, 188].

В здоровье и болезни одинаково первостепенное значение принадлежит регуляции. Хорошо организованная и сбалансированная регуляция – залог здоровья и высокие шансы на выздоровление или благополучное продвижение по болезни независимо от ее природы и содержания. Технология ВСП – технология определения мощности, резервов регуляции, сбалансированности входящих в нее подсистем, их глобальной устойчивости и реактивности. О какой бы клинике не шла речь, состояние регуляции, ее динамика – важные составляющие здоровья больного и его продвижения по болезни [10].

В регуляции отражаются не особенности болезни, если речь не касается болезней регуляторных систем, но адекватность или неадекватность регуляции болезни. Вариабельность сердечного ритма не является специфической для конкретной болезни, кроме болезней регуляции, которые одинаково вовлекаются в болезнь и реагируют на нее всегда через одно ограниченное множество генетически детерминированных функций [131].

Большое практическое значение отводится методам оценки функционального состояния вегетативной нервной системы. С этой целью используют различные виды исследования рефлексов вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), которые подразделяются на кожно-сосудистые рефлексy, зрачковые и висцеральные рефлексy [111].

Однако на сегодняшний день нет четкого описания состояния вегетативной

регуляции организма у больных хроническими дерматозами. Интерес к данной проблеме продолжает расти как в РФ, так и за её пределами. Отмечается малое количество научных работ по данному вопросу.

В последние годы проблеме состояния вегетативной регуляции организма у больных хроническими дерматозами уделяли немного внимания. Так, в одной из работ проводилась оценка состояния вегетативной регуляции организма у больных атопическим дерматитом, где была выявлена исходная гетерогенность по показателям симпатовагусного баланса, а результаты дыхательных проб свидетельствовали об относительной недостаточности как симпатического, так и парасимпатического компонентов ВНС по сравнению со здоровыми людьми [3].

Другими авторами проведена оценка состояния вегетативной нервной системы у больных псориазом, осложнённым малассезиозом кожи. Они выявили наличие дисбаланса состояния ВНС при исследовании показателя ВСР у больных псориазом. Эти изменения проявлялись повышением активности симпатической нервной системы, но были более выраженными в случае присоединения грибковой инфекции [20]. Также проводились исследования ВСР у пациентов с микроб-ассоциированным псориазом. Выявлено, что они имеют низкие функциональные возможности автономного контура, выраженное участие в регуляции сердечного ритма высших мозговых структур симпатической нервной системы, гуморальных факторов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов с микроб-ассоциированным псориазом в активном ортостазе наблюдались изменения спектральных параметров кардиоритма, обусловленные стрептококковой инфекцией, расстройствами вегетативной нервной системы и нуждающиеся в лекарственной терапии [97].

У больных артропатическим псориазом преобладали эмоциональные расстройства тревожно-депрессивного спектра, которые способствовали росту напряжения регуляторных механизмов, снижению адаптивных возможностей больных и появлению комбинированных нарушений центральных механизмов регуляции сердечного ритма [17].

Подобное исследование у пациентов с артропатическим псориазом

определило изменение показателей ВСР, выражающееся в снижении общей мощности спектра с уменьшением мощности всех ее составляющих. Изменение вагосимпатических влияний на сердце проявляется в виде усиления симпатической и/или ослабления парасимпатической составляющих регуляции сердечной деятельности. Данная работа показала, что снижение показателей ВСР взаимосвязано с наличием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, возраст и стаж курения) и с активностью системного воспаления. При этом увеличение длительности заболевания оказывает негативное влияние на ВСР [23].

У пациентов с экземой подобных исследований проводилось недостаточно. Отмечено, что у больных экземой кистей с атопией преобладал симпатический тип исходного вегетативного тонуса и наиболее выражены нарушения кожного барьера (снижение уровня гидратации рогового слоя эпидермиса и повышение значений трансэпидермальной потери воды). У таких людей выявлено более тяжелое течение экзематозного процесса. Для пациентов с экземой кистей без атопии характерен смешанный тип вегетативного тонуса [122].

Тенденция раннего развития осложненных форм течения заболевания с выявлением дисбаланса в регуляции вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического тонуса выявилась в результате обследования 74 пациентов с хроническими кожными заболеваниями (псориаз и экзема), проживающих в суровых климатоэкологических условиях Среднего Приобья [118].

Вариабельность сердечного ритма – совокупность всех ее свойств, от переменности мгновенного периода сердечных сокращений до ее причин, обусловленных и определяемых нелинейностью симпатической, парасимпатической и гуморальной регуляции, их разветвленными связями между собой, с подкорковыми и корковыми образованиями, а также реакциями на ментальный, физический и иные виды стресса [131].

В мире анализ ВСР в настоящее время является одной из самых популярных методик функциональной диагностики [11, 127].

Значения ВСР отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма, такие как вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. Проведя анализ ВСР, можно оценивать ФСО и проследить его динамику вплоть до патологических состояний с резким снижением ВСР и высокой вероятностью смерти [10].

В 1965 году описание ВСР в клинической практике возникло впервые, когда выявили, что дистрессу плода предшествовало чередование интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме [154].

Самое большое значение в развитие ВСР внес Баевский Р. М., он использовал методы математического анализа последовательного ряда интервалов RR в условиях стресса, позволяющие оценить степень напряжения регуляторных механизмов в условиях адаптации к стрессу. С помощью временных показателей ВСР возможно определить функциональное состояние водителя ритма, баланс тонуса отделов автономной нервной системы и участие в регуляции высших структур головного мозга. Спектральные показатели ВСР отражают структуру кардиоритма, удельный вес каждого звена вегетативной нервной системы, гуморальных факторов в регуляции сердечного ритма [11, 12, 13, 14].

Исследование variability сердечного ритма имеет важное прогностическое и диагностическое значение как при обследовании практически здоровых людей, так и для больных с разнообразными патологиями. Низкая variability сердечного ритма является маркером многих патологических состояний, в том числе прогностическим показателем увеличивающегося риска летального исхода [4].

Сердечный ритм является индикатором отклонений, возникающих в вегетативной нервной системе. Наиболее ранним прогностическим признаком многих заболеваний является именно изменение сердечного ритма.

Оценка ВСР основана на измерении и распознавании временных промежутков между R-R интервалами электрокардиограммы, построении

динамических рядов кардиоинтервалов с последующим анализом полученных числовых рядов различными математическими методами [5, 61].

Вариабельность сердечного ритма отражает биомеханику сердца и состояние регуляторных процессов в организме. Снижение устойчивости механизмов регуляции к воздействию психоэмоциональных и физических нагрузок возникает в результате ухудшения регуляторных качеств, выявляемое данными ВСР. При высокой депрессии вегетативной регуляции любая значимая нагрузка выводит системы регуляции за пределы адаптационных возможностей. Устойчивость системы регуляции к воздействию внешних нагрузок определяется высокой вариабельностью. При резком снижении вариабельности ухудшается качество регуляторных механизмов и повышается риск [82].

Анализ вариабельности сердечного ритма сердца прост в использовании, т. к. является неинвазивным методом исследования и именно поэтому становится все более популярным в медицинской практике. Следует отметить его отличительную особенность, которая складывается из неспецифичности по отношению к нозологическим формам патологии и высокой чувствительности к широкому разнообразию внутренних и внешних факторов воздействиям.

1.4 Характеристика мельдония как метаболического средства

Мельдоний является аналогом вещества гамма-бутиробетаина, который присутствует у человека в каждой клетке организма. Препарат корректирует метаболизм и энергообеспечение тканей, он относится к группе антигипоксантов.

Механизм действия мельдония представлен на рисунке 1. Мельдоний ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу – последний фермент биосинтеза карнитина и карнитинпальмитоилтрансферазу I – фермент внутренней мембраны митохондрий, который катализирует перенос ацильной группы от кофермента-A к карнитину. В результате транспорт длинноцепочечных ЖК из цитозоля в митохондрии снижается и перенаправляется в пероксисомы, где они метаболизируются в ацилкарнитины со средней и короткой цепью для

дальнейшего окисления в митохондриях, что предотвращает накопление в митохондриях токсичных длинноцепочечных промежуточных продуктов и снижает образование митохондриальных АФК, соотношение которых увеличивается с ростом длины цепи ЖК [103, 140, 168].

Катаболические промежуточные соединения и побочные продукты длинноцепочечных ЖК, как известно, способны замедлять скорость потока электронов в цепи и нарушить поддержание митохондриального окислительно-восстановительного баланса и уменьшить образование АФК. Таким образом, мельдоний снижает риск повреждения митохондрий, опосредованного метаболизмом длинноцепочечных ЖК, и смещает выработку энергии с окисления ЖК на гликолиз, требующий меньше кислорода, что более благоприятно в условиях ишемии. Мельдоний снижает концентрацию метгемоглобина и, следовательно, способствует большему транспорту O_2 эритроцитами. Структурное сходство мельдония с L-карнитином, вероятно, позволяет ему связываться с эритроцитами [175, 178, 180].

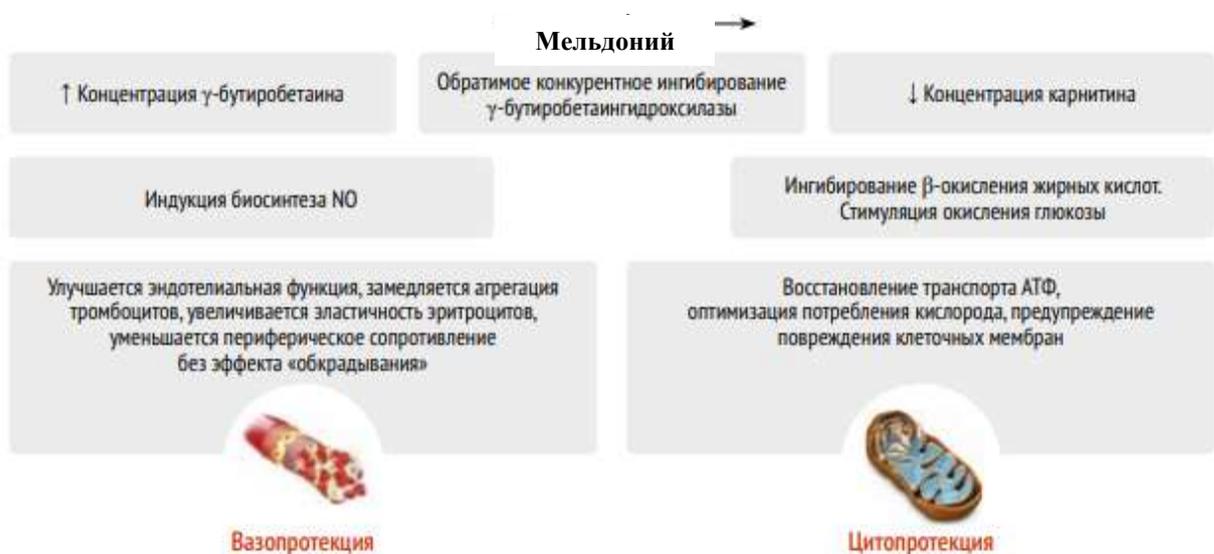


Рисунок 1 – Механизм действия мельдония [103]

Мельдоний в клинических условиях работает как антигипоксикант (улучшает утилизацию организмом кислорода и снижает потребность в нем, что повышает

устойчивость органов и тканей к гипоксии), антиоксидант (уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает активность эндогенных антиоксидантов, снижает последствия окислительного стресса), цитопротектор (повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот), ангиопротектор (стимулирует выработку оксида азота, улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов), энергопротектор (повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивает энергетический потенциал клетки, снижает накопление лактата) на фоне высокой терапевтической безопасности [76].

Мельдоний быстро всасывается в ЖКТ после приема и достигает 78 % биодоступности. Мельдоний восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищает их от повреждения и оказывает тонизирующее влияние. Именно поэтому применять препарат лучше в стадию обострения процесса, когда степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом низкая [65].

В результате его применения повышается устойчивость организма к нагрузкам и способность быстро восстанавливать энергетические резервы, тем самым оказывая на ЦНС стимулирующее действие. Повышается адаптация к факторам внешней среды и длительному психоэмоциональному напряжению.

Мельдоний оберегает клетки сердечной мышцы от дефицита кислорода и клетки мозга от разного рода влияний, приводит к уменьшению повреждений головного мозга и патологии рефлексов. Оказывает благоприятное воздействие на сосуды. При приеме мельдония наблюдается снижение уровня общего холестерина в плазме крови [89].

Основные показания к назначению мельдония: сниженная работоспособность, умственные и физические нагрузки, комплексная терапия разных видов ИБС (ишемической болезни сердца – инфаркт миокарда,

стенокардия), при хронической сердечной недостаточности, дисгормональной (вызванной эндокринными расстройствами) кардиомиопатии, комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровоснабжения (цереброваскулярной недостаточности, мозговых инсультах).

Положительными моментами при назначении мельдония является очень маленький спектр противопоказаний, который включает в себя беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенную чувствительность к препарату и другим его компонентам, повышенное внутричерепное давление (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях).

Таким образом, мельдоний можно рассматривать как препарат с разноплановым действием и рядом преимуществ, кроме цитопротективного эффекта, что позволяет назначать его пациентам с комплексной сочетанной патологией для улучшения самочувствия, повышения работоспособности, качества жизни и приверженности лечению [26, 57]

Основными показаниями к назначению мельдония в данном исследовании были: снижение давления кислорода крови, гипоксия и сниженная работоспособность, так как они преобладали у пациентов с хроническими дерматозами.

Соответственно, пациентам с хроническими дерматозами, постоянно проживающим в данной местности, для успешного лечения и купирования хронических дерматозов целесообразно наряду со стандартной терапией нивелировать неблагоприятные северные факторы: снижение давления кислорода крови, признаки гипоксии, преобладание парасимпатической вегетативной регуляции нервной деятельности. В качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения представляется целесообразным использование препарата мельдоний [27, 86, 89, 92].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Исследования проводились на кафедре многопрофильной клинической подготовки БУ ВО «Сургутский государственный университет» на базе Сургутского кожно-венерологического диспансера. Объектом исследования являлись пациенты (мужчины и женщины) с хроническими дерматозами. Возраст больных от 18 до 75 лет.

Исследования проводили с соблюдением этических медико-биологических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества. Все обследуемые предварительно были информированы о целях, задачах, методах проводимых исследований, о существующей возможности отказаться от дальнейшего участия на любом из этапов работ. Свое добровольное согласие на участие в исследовании испытуемые подтверждали письменно. Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом при БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Для большей достоверности клинико-лабораторных и инструментальных показателей в проводимой исследовательской работе были определены критерии включения и критерии исключения.

Критерии включения: больные атопическим дерматитом, экземой и псориазом в стадии обострения в возрасте от 18–75 лет мужского и женского пола, давностью заболевания не менее 5 лет; длительность проживания на Севере не менее 10 лет; наличие подписанного информированного согласия пациентов на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения; беременность, период лактации; наличие у исследуемого тяжелой соматической патологии в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний; лица с инфекционными и вирусными заболеваниями в острой фазе; алкоголизм, наркомания, нежелание больного продолжать участие в исследовании.

2.2. Дизайн исследования

Исследование включало в себя 2 этапа. На первом этапе исследования (Рисунок 2) проводилось формирование клинических групп и их обследование. В исследовании приняли участие 90 ($n = 90$) человек с хроническими дерматозами, проживающих на территории города Сургута и Сургутского района ХМАО – Югры. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили пациенты с атопическим дерматитом ($n = 30$), 2-ю группу – пациенты с экземой ($n = 30$), 3-ю группу – пациенты с псориазом. Также была сформирована контрольная группа лиц (сотрудники диспансера и университета), в которую входило 30 человек ($n = 30$) без кожных заболеваний: 17 (56,7 %) мужчин, 13 (43,3 %) женщин. Средний возраст составил ($35,6 \pm 1,5$) года.

Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза, визуальный осмотр кожных покровов тела и его придатков. Дерматологический осмотр заключался в осмотре всех кожных покровов тела и его придатков, в пальпации регионарных лимфатических узлов. С целью оценки коморбидности пациенты с хроническими дерматозами были консультированы врачом-терапевтом.

У пациентов с хроническими дерматозами определяли степень тяжести заболевания. Для пациентов с атопическим дерматитом применялся используемый в практике стандартный индекс SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) (Приложение А). Общую оценку рассчитывали по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$. Общая сумма баллов по шкале SCORAD составляла от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления атопического дерматита). При значении индекса SCORAD до 25 баллов течение АД определялось как легкое, от 25 до 50 баллов – как средней тяжести, выше 50 баллов – тяжелое.

Индекс тяжести и площади поражения при экземе EASI (Eczema Area and Severity Index) применяли как стандартный метод, используемый в практике у пациентов с экземой (Приложение Б) [152].

Для оценки степени тяжести и площади поражения кожных покровов у

пациентов с псориазом применялся стандартный метод, используемый в практике, индекс PASI – Psoriasis Area and Severity Index (Приложение В) [40].

Для оценки работоспособности у всех больных хроническими дерматозами использовалась методика дифференцированной оценки состояний сниженной работоспособности (ДОРС), разработанная А. Б. Леоновой и С. Б. Величковой [58]. Пациентам предлагалась анкета с 40 утверждениями (Приложение Г), которые характеризовали чувства и ощущения, возникающие во время работы. Ответы выражались в баллах (1 – почти никогда, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – почти всегда), что отражало четыре степени выраженности симптомов следующих психических состояний: монотония, психическое пресыщение, утомление, напряженность/стресс. Рассчитав полученные ответы по формулам, представленным в Приложение Д, оценивалась степень выраженности работоспособности.

Для оценки кожного зуда пациентов с хроническими дерматозами использовалась визуально аналоговая шкала (VAS) [133].

Интенсивность зуда определялась больными с помощью визуальной аналоговой шкалы (0–10 баллов): отсутствие зуда 0 баллов, слабый зуд 3–5 баллов, умеренный 6–8 баллов, выраженный 9–10 баллов (Приложение Е).

Клинико-лабораторное обследование пациентов до начала лечения предусматривало исследование общего анализа крови (ОАК), общего анализа мочи (ОАМ) и биохимического анализа крови (БАК), которое проведено на базе клинико-диагностической лаборатории Сургутского кожно-венерологического диспансера в соответствии со стандартными методами биохимического анализа.

Пациентам до сдачи анализов было рекомендовано накануне исследования (в течение 24 часов) исключить алкоголь, интенсивные физические нагрузки, также за 1–2 часа до сдачи крови воздержаться от курения, не употреблять сок, чай, кофе, исключить физическое напряжение (бег, быстрый подъем по лестнице), эмоциональное возбуждение. За 15 минут до сдачи крови рекомендовалось отдохнуть, успокоиться.

Кроме лабораторно-клинических исследований, как у больных

хроническими дерматозами до начала лечения, так и в группе лиц без кожных заболеваний, осуществлялось снятие показаний variability сердечного ритма сердца с использованием приборно-программного комплекса пульсоксиметр «ЭЛОКС-01С3» (Рисунок 3) [90, 110, 128], который представляет собой неинвазивный метод, позволяющий в интерактивном формате отслеживать изменение традиционных «пульсоксиметрических» характеристик состояния пациента, а также изменение показателей variability ритма сердца. В приложениях Ж и И представлены декларация на соответствие и регистрационное удостоверение. Именно такой метод является наиболее информативным, т. к. оценивается состояние процессов регуляции физиологических функций, преимущественно общей активности гуморально-гормональных и симпато-парасимпатических процессов в центральном и периферическом отделах вегетативной нервной системы [4].

Прибор снабжен специальной программой «Elograph», которая в режиме реального времени автоматически отображает изменение ряда показателей и обеспечивает непрерывную регистрацию с цифровой индикацией на дисплее. Принцип действия пульсоксиметра основан на различии спектральных характеристик насыщенного и ненасыщенного кислородом гемоглобина крови. Пальцевой датчик (Рисунок 4) пульсоксиметра производит зондирование отдельного участка тела у обследуемого (в нашем случае, первые две фаланги пальца) оптическим излучением на двух длинах волн красного и ближнего инфракрасного диапазонов. В результате пульсаций артериальной крови в тканях прошедшее излучение содержит пульсирующую составляющую (пульсовую волну), амплитуда которой связана с поглощением излучения в гемоглобине артериальной крови.

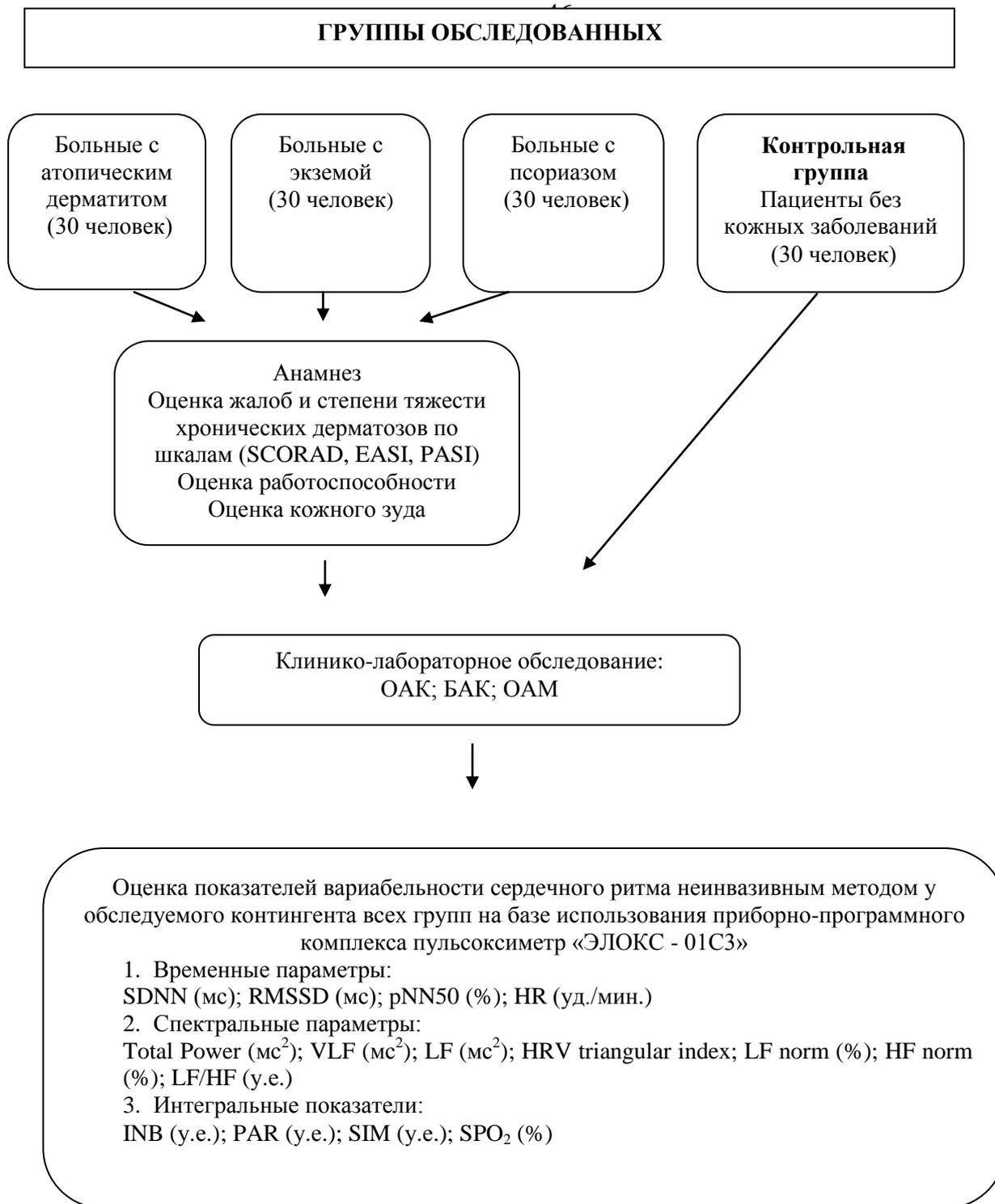
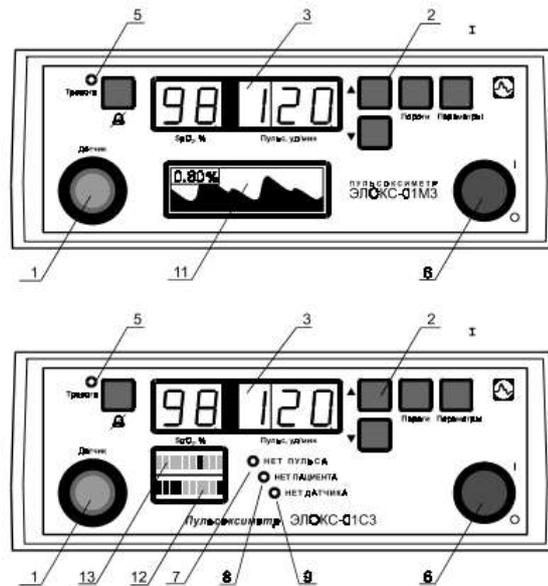
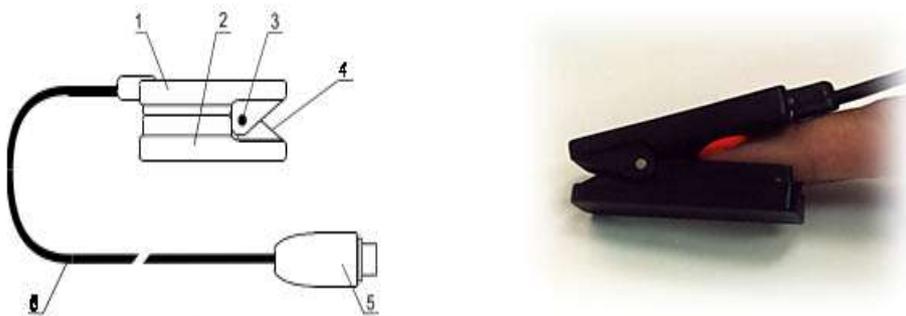


Рисунок 2 – Дизайн 1-го этапа исследования



Примечания: на передней панели пульсоксиметра расположены гнездо разъема 1 для подключения датчика; блок кнопок управления 2, содержащий кнопки установки параметров работы и порогов сигнализации; цифровой индикатор 3; индикатор «тревога» 5, индицирующий срабатывание тревожной сигнализации, и кнопка отключения сигнализации; сетевой выключатель 6; световой индикатор «нет пульса» 7, «нет пациента» 8, «нет датчика» 9; графический жидкокристаллический дисплей 11; индикатор амплитуды пульсовой волны 12; индикатор артериальных пульсаций 13.

Рисунок 3 – Пульсоксиметр «ЭЛОКС-01С3»



Примечания: пальцевой датчик представляет собой зажим, состоящий из двух элементов 1 и 2, скрепленных осью 3, фиксируемый на пальце пружинкой 4. В элементе 1 установлены излучатели, а в элементе 2 – фотоприемник, снабженный выпуклой линзой. Датчик подключается к пульсоксиметру с помощью кабеля 6 с разъемом 5.

Рисунок 4 – Пальцевой датчик пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С3»

Пациентам основных и контрольной групп определялись интегральные, временные и спектральные показатели ВСР.

Интегральные показатели ВСР:

1) SpO_2 (%) – уровень насыщения артериальной крови кислородом (сатурация). Данный показатель оценивает соотношение количества HbO_2 к общему количеству гемоглобина, в процентах. Вычисляется по формуле:

$$SpO_2 = \left(\frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb} \right) \times 100 \% ;$$

2) SIM (y. e.) – индекс активности (напряженности) симпатического отдела вегетативной нервной системы;

3) PAR (y. e.) – индекс активности (напряженности) парасимпатического отдела вегетативной нервной системы;

4) INB (y. e.) – индекс напряжения регуляторных систем Баевского Р. М., указывает на степень влияния нервной системы на работу сердца, характеризует состояние адаптационных реакций организма в целом.

Временные показатели ВСР:

1) SDNN (standard deviation of the NN-interval (мс) – стандартное отклонение всех NN-интервалов. Отражает все периодические составляющие variability за время записи, то есть является суммарным показателем ВСР. Нормотония (эутония) – 80–30 мс. Ваготония – более 80 мс. Симпатикотония – менее 30 мс;

2) RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval (мс) – показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. В норме значения этого показателя 20–50 мс;

3) pNN50 (%) – представляет процент последовательных интервалов R–R, различие между которыми превышает 50 мс;

4) HR (уд./мин) – частота сердечных сокращений, вычисленная по среднему значению межпульсовых NN-интервалов в анализируемой выборке.

Спектральные показатели ВСР:

1) Total Power (мс²) – общая спектральная мощность колебаний ритма

сердца. Отражает суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции;

2) VLF (мс^2) – (медленные волны 2-го порядка) сверхнизкочастотная составляющая спектра, предположительно отображает центральный энерготропный вклад, также действие различных факторов, к которым относят систему терморегуляции, сосудистый тонус и др. ($< 0,04$ Гц);

3) LF (мс^2) – (медленные волны 1-го порядка) низкочастотный компонент спектра (0,04–0,15 Гц). Характеризует влияние на сердечный ритм симпатического отдела;

4) HRV triangular index – отношение общего числа NN-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (амплитуда моды);

5) LF norm (%) – низкочастотный компонент спектра в нормализованных единицах. Вычисляется по формуле:

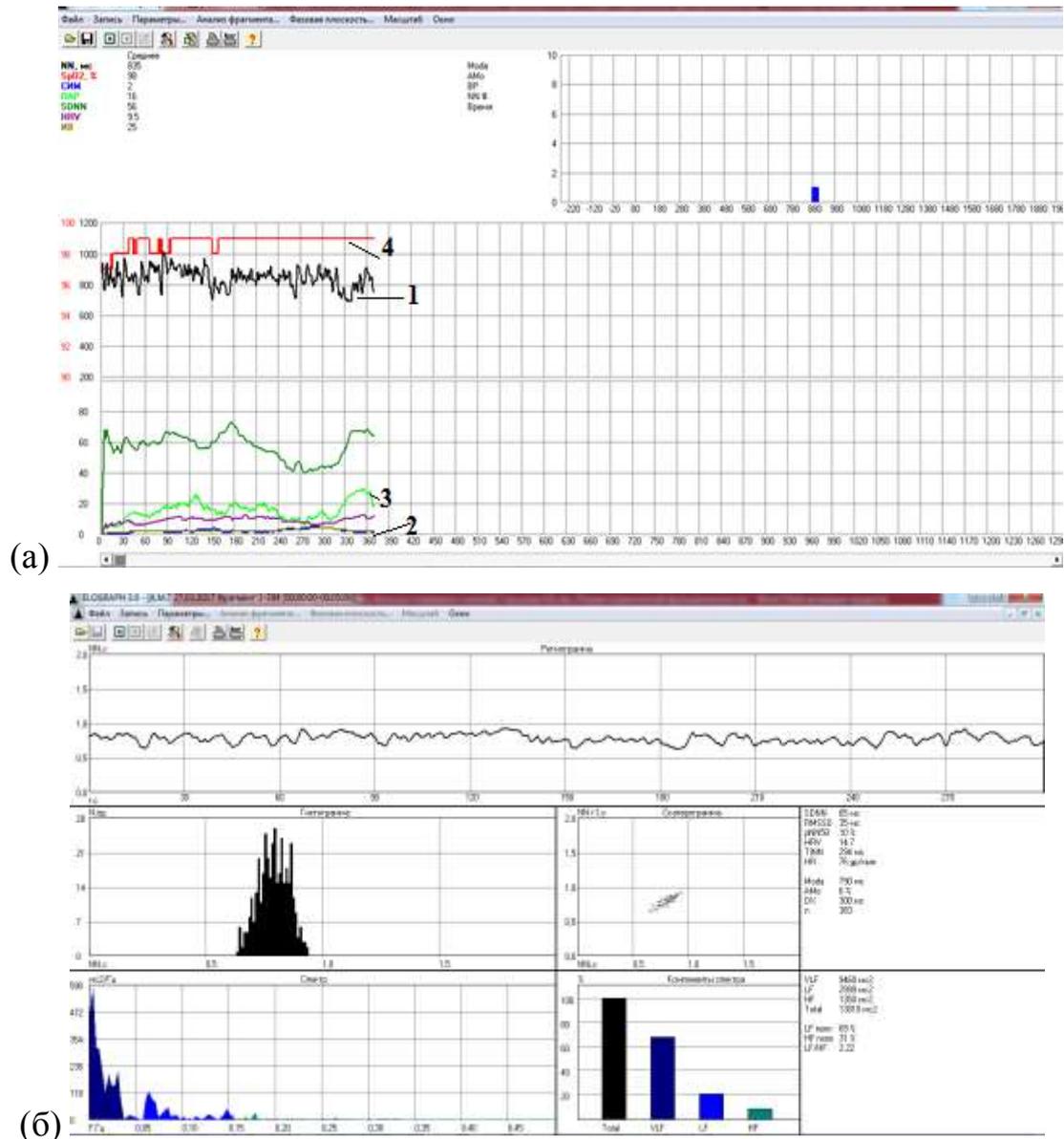
$$LFnu = \frac{LF}{Total - VLF} \times 100 ;$$

6) HF norm (%) – высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах. Вычисляется по формуле:

$$HFnu = \frac{HF}{Total - VLF} \times 100 ;$$

7) LF/HF (y. e.) – соотношение низкочастотного компонента спектра к высокочастотному компоненту спектра, т. е. величина вагосимпатического баланса. Характеризует баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

Пример картины обработки регистрируемых характеристик ВСП в режиме двух программ на ЭВМ представлены на рисунке 5: где (а) – расчет через КИ, SIM, PAR, INB и др.: (б) – спектральная характеристика 5-минутной регистрации КИ с вычислением гистограммы, скатерограммы, спектральной характеристики и др.



Примечания: Фрагмент обработки данных кардиоинтервалов (КИ) пациента в динамике 5-минутной регистрации (по двум специальным программам ЭВМ) для парасимпатотоника с показателями PAR – 16 у. е., SIM – 2 у. е. Здесь цифрами обозначены: (а) 1 – КИ; 2 – показатель SIM (у. е.); 3 – показатель PAR (у. е.); 4 – SPO₂ (показатель степени насыщения кислородом гемоглобина крови); (б) – вычисление гистограммы, статограммы, спектральной характеристики, где LF – 2 999 мс², HF – 1 350 мс², VLF – 9 460 мс².

Рисунок 5 – Пример записи кардиоинтервалограммы с расчетом показателей симпатической (СИМ) и парасимпатической (ПАР) нервной системы

Второй этап исследования (Рисунок 6) предполагал разработку показаний для включения мельдония в терапию сопровождения и, в соответствии с ними, формирование групп. Таким образом, в исследовании осталось 62 человека без

сопутствующих заболеваний, средний возраст составил 35,3 года, длительность течения заболевания 9,1 года, средняя продолжительность проживания в условиях севера 19,3 года.

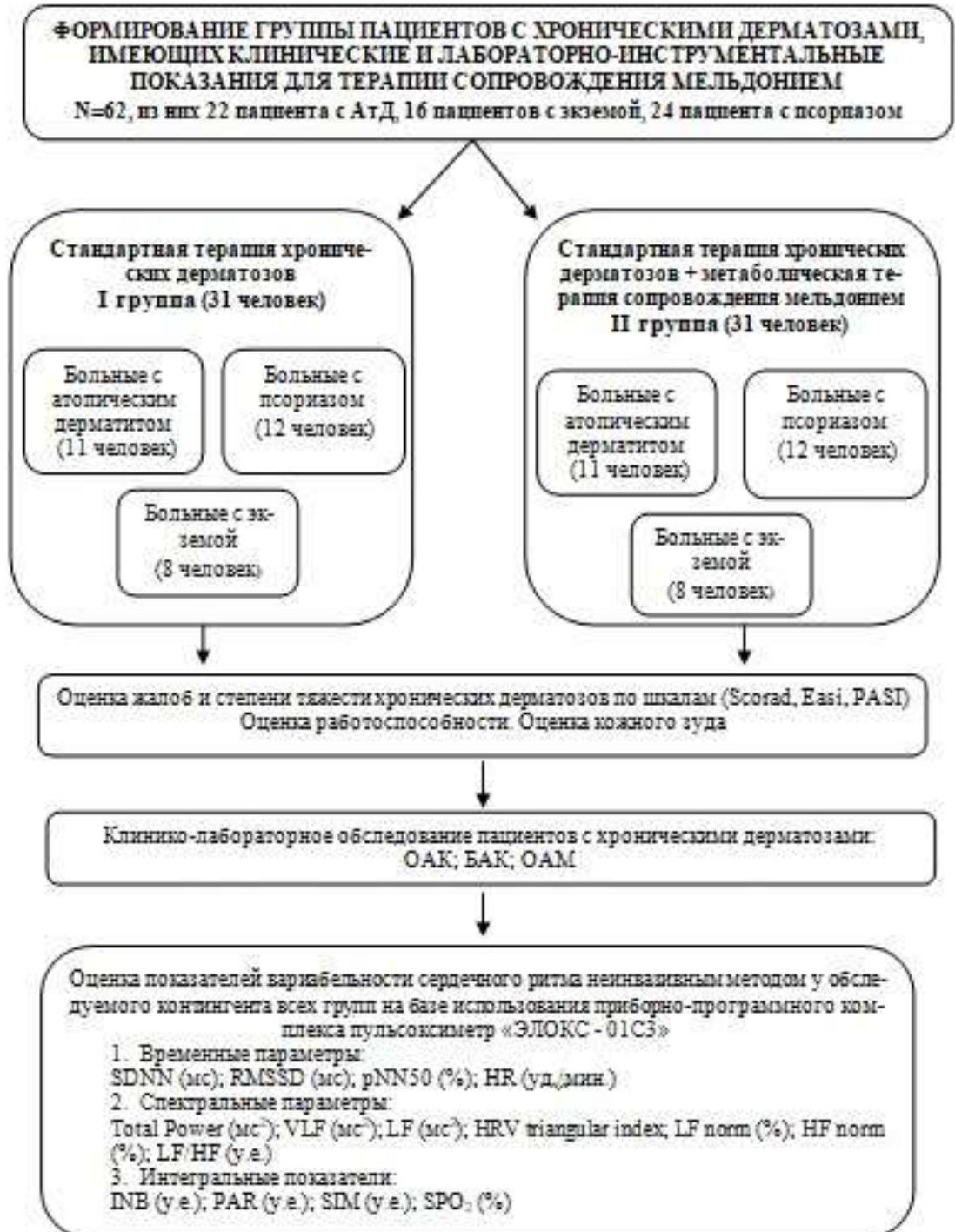


Рисунок 6 – Дизайн 2-го этапа исследования

Лечение больных хроническими дерматозами проводилось по двум алгоритмам:

I. Стандартная лекарственная терапия в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК в течение 21 дня:

- 1) атопический дерматит: глюкокортикостероиды (ГКС) наружно на пораженные участки кожи, антигистаминные препараты;
- 2) экзема: ГКС или ГКС в комбинации с антибактериальными средствами наружно на пораженные участки кожи, антигистаминные препараты;
- 3) псориаз: ГКС наружно на пораженные участки кожи, селективная фототерапия (СФТ) 15 процедур на курс лечения.

II. Стандартная лекарственная терапия в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием по 500 мг в сутки утром до еды в течение 14 дней.

По окончании лечения всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование (ОАК, БАК, ОАМ), оценивалась степень тяжести и площадь поражения кожных покровов и осуществлялась регистрация показателей ВСП неинвазивным методом.

2.3 Методы статистической обработки полученных данных

Полученный материал обработан с использованием программного обеспечения пакета «STATISTICA10.1». В начале обработки данные проверялись на соответствие закону нормального распределения величин (Гауссовское) при помощи одновыборочного теста Шапиро – Уилко (W). Учитывая, что распределение показателей ВСП отличалось от нормального, данные были представлены в виде интерквартильного размаха (25 % и 75 % перцентилей) и медианы. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевых гипотез в данном исследовании принимался равным ($p < 0,05$).

На втором этапе исследования статистическая обработка полученных данных производилась с использованием непараметрического критерия

Уилкоксона – для сопоставления исследуемых параметров в группах больных до и после лечения. Критерий Краскела – Уолисса применен для сравнения сходства/различия полученных результатов в исследуемых группах пациентов после стандартной и комплексной терапии. Надежность используемых статистических оценок принималась на уровне не менее 95 % ($\alpha = 0,95$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Анамнестические и клинико-лабораторные данные пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом

Среди 90 пациентов с хроническими дерматозами, включенных в исследование, преобладали представители мужского пола – 53 человека (59 %). Лиц женского пола – 37 (41 %) (Рисунок 7).

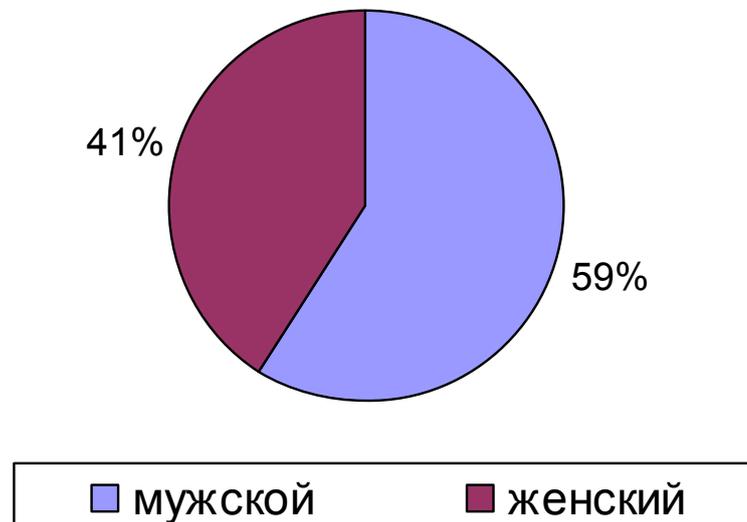


Рисунок 7 – Распределение пациентов по полу

Средний возраст больных составил $(36,5 \pm 1,7)$ года. При этом средний возраст у пациентов с АтД составил $(32,3 \pm 2,8)$ года, с экземой – $(43,8 \pm 3,0)$ года, с псориазом – $(33,4 \pm 2,5)$ года.

Распределение пациентов в зависимости от возраста представлено в таблице 1. Для оценки возрастов была использована классификация, принятая Всемирной организацией здравоохранения. Число пациентов молодого возраста было в 2,2 раза больше, чем лиц других возрастных категорий вместе взятых. Доля лиц работоспособного возраста (от 18 до 59 лет) составила 92,2 % (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту

Нозология	18–44 (молодой) n (%)	45–59 (средний) n (%)	60–74 (пожилой) n (%)	75–90 (старческий) n (%)
АтД (n = 30)	24 (80 %)	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	0
Экзема (n = 30)	15 (50 %)	11 (36,7 %)	3 (10 %)	1 (3,3 %)
Псориаз (n = 30)	23 (76,7 %)	6 (20 %)	1 (3,3 %)	0
Всего человек (n = 90)	62 (68,9 %)	21 (23,3 %),	6 (6,7 %)	1 (1,1 %)

Частота встречаемости типичных жалоб, которые предъявляли пациенты с хроническими дерматозами, представлены на рисунке 8. Самыми распространенными жалобами были: выраженный кожный зуд, который беспокоил 82 пациента, что составило 91,0 %, сниженная работоспособность – 68 (75,5 %) человек, беспокойный сон – 62 (68,9 %) человека, сухость кожи – 27 (30,0 %), болезненность кожи в месте патологического процесса – 17 (18,9 %) пациентов.

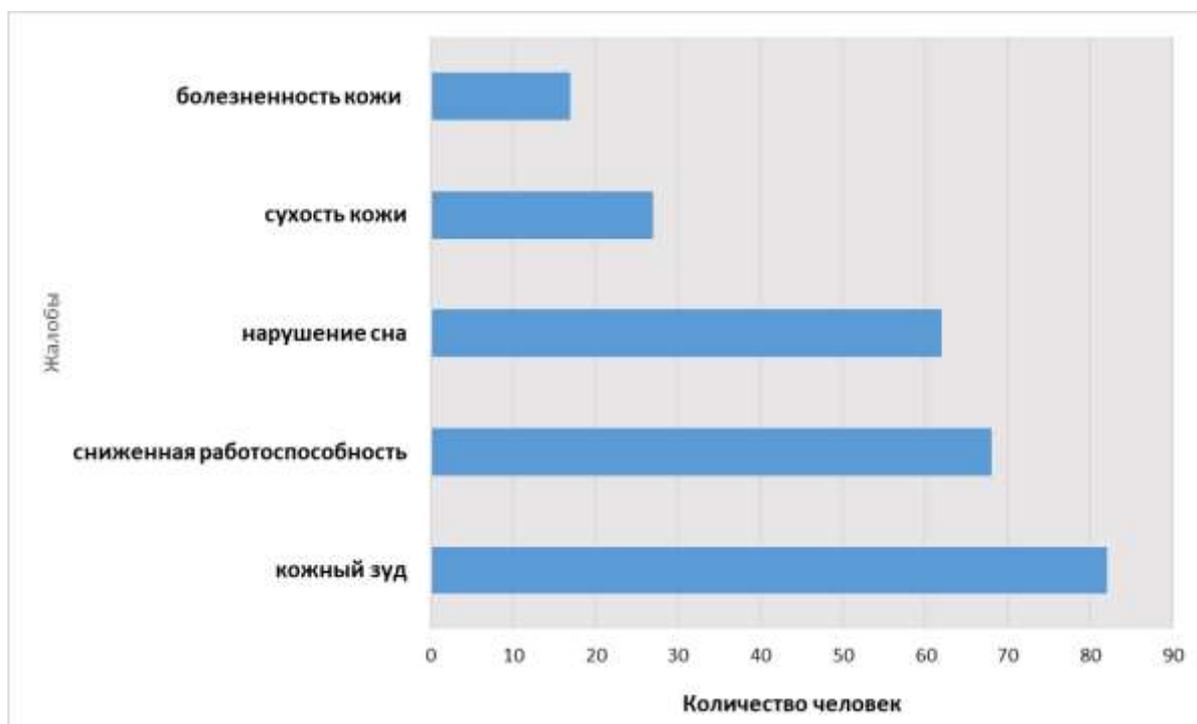


Рисунок 8 – Частота встречаемости жалоб при хронических дерматозах

У пациентов с атопическим дерматитом в 30,0 % случаев развитию заболевания способствовал стресс, 6,7 % – отягощенная наследственность, 10,0 % – контакт с бытовой химией, в 53,3 % – провоцирующие факторы неизвестны.

У пациентов с экземой в 30,0 % провоцирующим фактором являлся контакт с бытовой химией, в 30,0 % – стресс, в 13,3 % – отягощенная наследственность, в 6,7 % – травма, в 20,0 % – провоцирующий фактор неизвестен.

У пациентов с псориазом провоцирующим фактором являлась в 26,7 % случаев отягощенная наследственность, 40,0 % – стресс, 10,0 % – предшествующая травма, 23,3 % – провоцирующий фактор оказался неизвестен.

На рисунке 9 представлены провоцирующие факторы для развития хронических дерматозов.

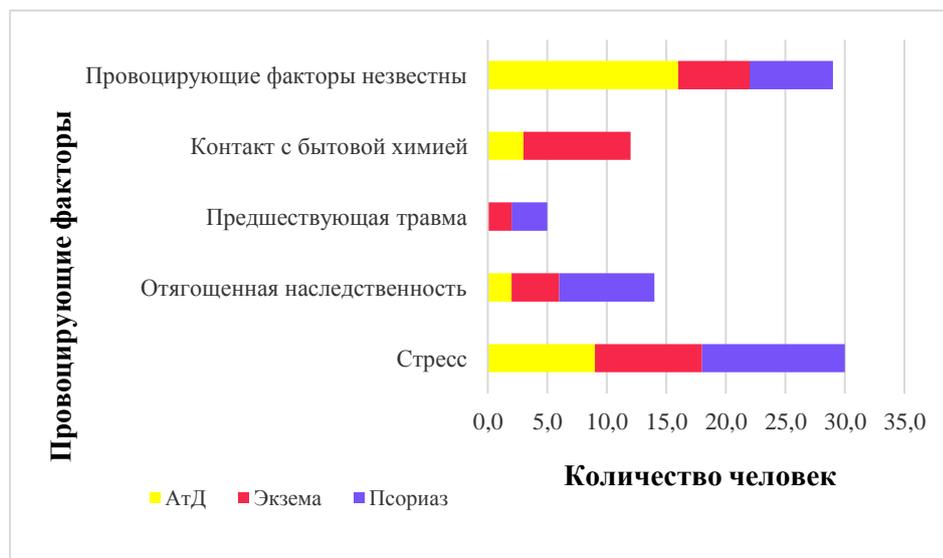


Рисунок 9 – Провоцирующие факторы хронических дерматозов

14 человек (15,56 %) имели отягощенный наследственный анамнез: по группам данные распределились таким образом, что среди пациентов с атопическим дерматитом наличие кожных заболеваний у близких родственников имели 2 человека (2,22 %), экземой – 4 человека (4,44 %), псориазом – 8 (8,9 %) (Рисунок 10).

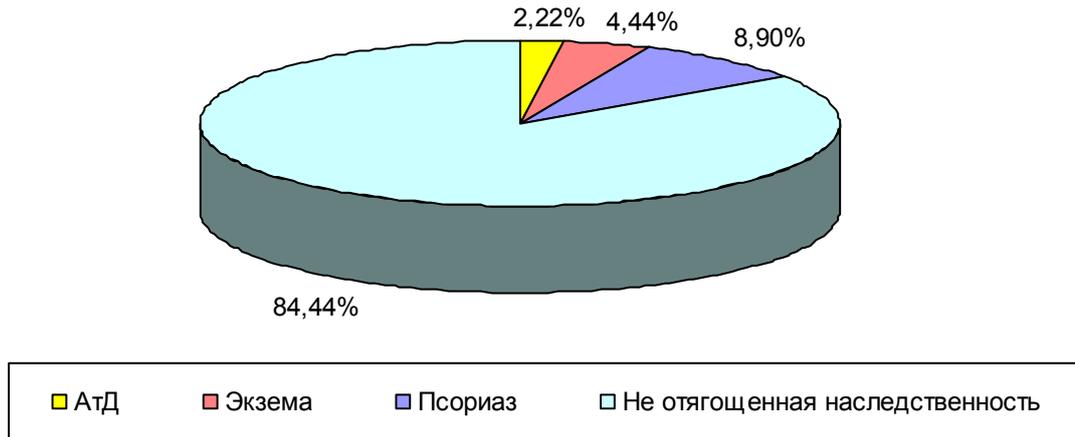


Рисунок 10 – Частота наследственной предрасположенности у пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом

Длительность течения заболевания колебалась в пределах от 5 до 51 года, средняя продолжительность течения заболевания определилась в 9,6 года. Средняя продолжительность течения заболеваний у больных в первой группе с атопическим дерматитом – 8,8 года, во второй группе с экземой – 9 лет, в третьей группе с псориазом составила 11 лет (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Длительность заболевания в среднем (лет) в зависимости от нозологии

Средняя продолжительность проживания в условиях севера всех пациентов, входивших в исследование, составила $(21,4 \pm 1,0)$ год. У пациентов с АтД средняя продолжительность проживания в условиях севера составила $(19,7 \pm 1,43)$ года, у пациентов с экземой – $(24,4 \pm 1,9)$ года, у больных псориазом – $(20,0 \pm 1,6)$ года.

В группе пациентов с АтД по индексу SCORAD у 19 пациентов (63,3 %) отмечалась умеренная степень тяжести АтД и тяжелая степень тяжести заболевания у 11 человек (36,7 %). Преобладала лихеноидная форма АтД, которая характеризовалась отечностью и инфильтрацией кожных покровов, усилением кожного рисунка и ксероза. Она отмечалась у 70 % пациентов (21 человек). Также АтД проявлялся в пруригинозной форме, в виде многочисленных плотных отечных папул, на вершинах которых иногда отмечались мелкие везикулы. Такая форма была у 9 (30 %) больных.

Во второй группе пациентов экзема встречалась в двух формах – истинная (у 24 человек; 80 %) и микробная (у 6 человек; 20 %). При истинной экземе локализация патологического процесса отмечалась преимущественно на коже лица и конечностях с чередованием участков здоровой кожи. Очаги располагались симметрично. А при микробной экземе наблюдалась асимметричность патологических очагов, центральная часть которых покрывалась гнойными и серозными корками. После удаления корок обнажалась эрозивная поверхность с мокнутием в виде серозных колодцев. Пациенты с экземой имели стадию обострения заболевания в 100 % случаев (все 30 человек). Распространенная форма экземы отмечалась у 23 человек (76,7 %), ограниченная – 7 человек (23,3 %). По индексу EASI средней степени тяжести экзема была у половины пациентов (15 человек – 50,0%), тяжелая степень отмечалась у 13 человек (43,3 %), легкая степень – лишь у 2 человек (6,7 %).

В третьей группе пациентов в 93,3 % случаев (28 человек) преобладал вульгарный (бляшечный) псориаз. Он проявлялся наличием на кожных покровах розово-красных папул и бляшек с серебристо-белыми чешуйками на поверхности. У 2 человек (6,7 %) был каплевидный псориаз, характеризовавшийся

многочисленными мелкими ярко-красными папулами с небольшим шелушением на поверхности и инфильтрацией в основании.

У пациентов с псориазом отмечалось преобладание внесезонной формы заболевания в 86,7 % случаев (26 человек), осенне-зимней и зимней формы заболевания в 13,3 % случаев (по 2 человека на каждую форму).

Прогрессирующая стадия псориаза имелась у 21 человека (70 %), а стационарная – у 9 (30 %).

По индексу PASI псориаз легкой степени отмечался лишь у трех человек (10 %), средней степени – у 9 человек (30 %), тяжелой степени у большинства – у 18 человек (60 %).

Интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (VAS) в 100 % случаев у всех пациентов с АД и экземой составила 9–10 баллов, что соответствует выраженному зуду. У 22 (73,3 %) пациентов с псориазом отмечался выраженный зуд, у 8 (26,7 %) человек – зуд отсутствовал.

Все пациенты были консультированы врачом-терапевтом на предмет наличия сопутствующих заболеваний. В результате у 25 (27,8 %) человек из 90 отмечалось наличие сопутствующей патологии ряда органов и систем организма.

Из сопутствующих нозологий преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – артериальная гипертензия (7 человек, что составило 7,8 %), эндокринная патология – гипотиреоз (5 человек – 5,6 %), заболевания желудочно-кишечного тракта – хронический гастрит (5 человек – 5,6 %), патология дыхательной системы – хронический бронхит (4 человека – 4,4 %), заболевания органа зрения – астигматизм (2 человека – 2,2 %). Также 2 человека имели заболевания нервной системы – остеохондроз, что составило 2,2 % (Рисунок 12).

Присутствие у одного обследуемого сразу нескольких соматических заболеваний, т. е. коморбидность, имелась в каждой группе обследуемых у троих, в общем, у 9 человек (10 %).

Во время участия в исследовании все пациенты были полностью

компенсированы и сопутствующие заболевания были в ремиссии.

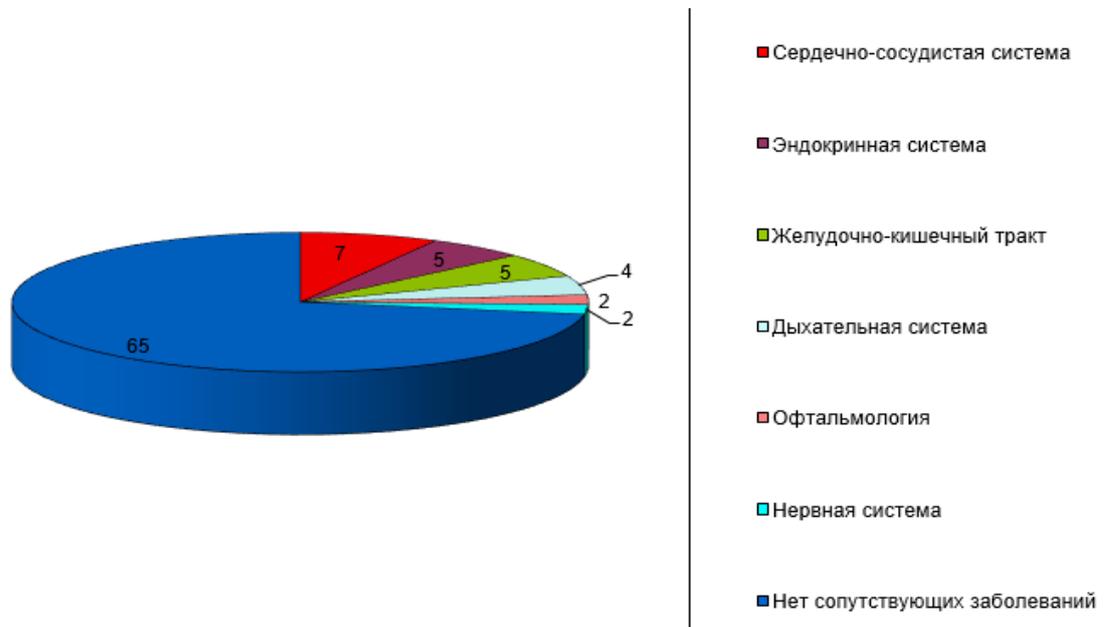


Рисунок 12 – Распределение сопутствующей патологии у пациентов с хроническими дерматозами

Преобладание парасимпатического звена ВНС у жителей ХМАО – Югры является причиной зуда при хронических дерматозах, что, в свою очередь, способствует развитию бессонницы и снижению трудоспособности [15, 130].

По методике дифференцированной оценки состояний сниженной работоспособности (ДОРС) – сниженная работоспособность отмечалась у 68 человек, из них выраженной степени (27 баллов) – у 13 человек (19,1 %), высокой (32 балла) – у 55 (80,9 %).

В таблице 2 представлены результаты клинико-лабораторных показателей (ОАК, БАК, ОАМ) пациентов с хроническими дерматозами до (на момент госпитализации) и после лечения (в день выписки).

Таблица 2 – Клинико-лабораторные показатели в группах больных хроническими дерматозами до лечения

Показатель	Значение в норме	Контрольная группа	Основная группа до лечения		
			АД (n = 30)	экзема (n = 30)	псориаз (n = 30)
Общий анализ крови (ОАК)					
Гемоглобин	11,0–17,0 %	15,7 ± 1,3	18,6 ± 4,3	14,3 ± 0,2	15,3 ± 0,27
Гематокрит	36,0–56,0 %	45,2 ± 0,4	40,9 ± 0,9	40,6 ± 0,6	43,0 ± 0,7
СОЭ	0–15,0 мм/ч	9,6 ± 4,1	10,6 ± 2,1	11,1 ± 2,1	8,6 ± 1,4
Эритроциты	3,8–5,3 × 10 ¹² /л	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,1	4,8 ± 0,1	5,1 ± 0,1
Тромбоциты	120,0–380,0 × 10 ⁹ /л	258,3 ± 12,2	246,3 ± 15,6	238,6 ± 14,7	217,5 ± 9,8
Лейкоциты	4,0–9,0 × 10 ⁹ /л	6,6 ± 0,3	7,6 ± 0,9	8,8 ± 1,1	7,0 ± 0,3
Нейтрофилы	42,0–85,0 %	50,3 ± 1,7	60,3 ± 1,9	57,7 ± 1,6	59,0 ± 1,2
Моноциты	0–9,0 %	6,4 ± 0,5	7,1 ± 0,5	7,1 ± 0,5	6,9 ± 0,4
Лимфоциты	11,0–49,0 %	31,4 ± 1,2	26,5 ± 1,6	30,6 ± 1,5	29,3 ± 1,0
Базофилы	0–2,0 %	1,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1
Эозинофилы	0–6,0 %	4,0 ± 0,4	4,9 ± 0,5	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,4
Биохимический анализ крови (БАК)					
АЛТ	0–42,0 ед./л	27,0 ± 3,1	29,9 ± 2,6	26,0 ± 2,8	33,2 ± 5,6
АСТ	0–37,0 ед./л	32,2 ± 3,1	31,7 ± 1,8	31,9 ± 2,1	33,7 ± 3,2
Билирубин общий	2,0–21,0 мкмоль/л	18,2 ± 1,3	15,8 ± 1,2	14,4 ± 1,5	17,9 ± 1,5
Креатинин	44,0–97,0 мкмоль/л	72,8 ± 2,7	70,1 ± 3,1	74,3 ± 3,0	73,7 ± 2,3
Мочевина	1,7–8,3 ммоль/л	4,5 ± 0,2	4,6 ± 0,3	4,9 ± 0,3	4,9 ± 0,2

Продолжение таблицы 2

Показатель	Значение в норме	Контрольная группа	Основная группа до лечения		
			АД (n = 30)	экзема (n = 30)	псориаз (n = 30)
Биохимический анализ крови (БАК)					
Холестерин	3,7–6,0 ммоль/л	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,2
Общий белок	66,0–87,0 г/л	75,0 ± 1,2	73,3 ± 1,4	71,0 ± 1,4	74,0 ± 1,0
Триглицериды	0,6–1,7 ммоль/л	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Щелочная фосфатаза	64,0–644,0 ед./л	184,4 ± 13,3	175,1 ± 17,0	157,0 ± 11,8	192,3 ± 16,2
Альбумин	35,0–51,0 г/л	39,4 ± 0,7	36,9 ± 1,2	36,9 ± 0,3	37,6 ± 0,4
Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,2	5,1 ± 0,2
Общий анализ мочи (ОАМ)					
Плотность	1 010,0–1 030,0	1 014,5 ± 0,7	1 021,8 ± 1,0	1 021,5 ± 0,6	1 020,5 ± 0,5
pH	4,0–7,0	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,1	5,5 ± 0,1	5,4 ± 0,1
Лейкоциты	3,0–6,0 в поле зрения	отсутствуют	отсутствуют	1,0 – 2,0	1,0 – 2,0
Эпителий плоский	единичный или отсутствует	единичный	единичный	единичный	единичный
Эпителий переходный	единичный или отсутствует	единичный	единичный	единичный	единичный
Белок	нет или до 0,033 г/л	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Эритроциты	0–3,0 в поле зрения	0	0–1,0	0	0–1,0
Цвет	соломенно-желтый	соломенно-желтый	соломенно-желтый	соломенно-желтый	соломенно-желтый

Показатели ОАК у пациентов с хроническими дерматозами и у группы контроля укладывались в диапазон, соответствующий нормальным величинам, и не имели между собой достоверно значимых различий (Таблица 2).

В группе пациентов с псориазом и экземой показатели гемоглобина характеризовались тенденцией смещения к срединным значениям нормальных величин, в то время как при атопическом дерматите данные по гемоглобину были выше нормы на 1,6 %. Значения эритроцитов и лейкоцитов при хронических дерматозах приближались к верхней границе нормы. Показатели тромбоцитов и гематокрита при хронических дерматозах приближались к значениям середины интервала нормальных величин. Значение СОЭ во всех трех группах больных было выше срединных нормативных показателей.

Отметим, что у пациентов всех групп в биохимическом анализе крови все показатели укладывались в диапазон допустимых нормативных величин (см. Таблицу 2). Большинство показателей при хронических дерматозах, относящихся к печёночным пробам (АСТ, АЛТ, общий билирубин, холестерин, общий белок), а также креатинин и глюкоза достигали значений, приближенных к верхней границе нормы. Значения щелочной фосфатазы и альбумина у пациентов всех трех групп были ближе к нижней границе нормальных величин. Показатели уровня мочевины при хронических дерматозах были немного больше величины срединных референтных значений. Триглицериды у пациентов с псориазом были выше нормы на 0,1 ммоль/л, а при экземе и атопическом дерматите значения приближались к верхней границе допустимых величин.

Показатели ОАМ до лечения при хронических дерматозах и в группе контроля находились в пределах значений нормативных величин (см. Таблицу 2).

3.2 Результаты исследований показателей variability сердечного ритма в группах больных хроническими дерматозами до лечения в сравнении с контрольной группой здоровых лиц

В состоянии покоя в положении сидя всем обследуемым в первой половине дня в течение 5 минут были произведены измерения ВСР с помощью пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С3». У пациентов до лечения были записаны пятиминутные фрагменты показателей variability ритма сердца во временной и частотной областях. Результаты данной процедуры представлены в таблице 3 – показано распределение амплитудно-частотных характеристик параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) у лиц основных и контрольной групп.

Как показали результаты, только показатели высокочастотных колебаний (HR – high frequency) параметров ССС имели нормально распределенные характеристики для всех четырех групп; SPO_2 – в контрольной группе, у пациентов с заболеванием экзема и атопический дерматит; параметры PAR – для всех четырех групп.

Таблица 3 – Результаты проверки соответствия данных нормальному типу распределения в разных группах лиц по критерию Шапиро – Уилка (W)

Параметр	Временные и интегральные показатели ССС					
	SIM, у. е.	PAR, у. е.	INB, у. е.	SDNN, мс	SPO_2 , %	HR, у. е.
Больные с атопическим дерматитом (n = 30)	0,00002*	0,55693	0,00001*	0,07382	0,12158	0,2507
Больные с экземой (n = 30)	0,00251*	0,25308	0,00005*	0,01206*	0,17763	0,12956

Продолжение таблицы 3

Параметр	Временные и интегральные показатели ССС					
	SIM, у.е.	PAR, у.е.	INB, у.е.	SDNN, мс	SPO ₂ , %	HR, у.е.
Больные с псориазом (n = 30)	0,00001*	0,09486	0,00000*	0,3364	0,00256*	0,57726
Пациенты без кожных заболеваний (n = 30)	0,00000*	0,64596	0,00000*	0,60604	0,08076	0,32712
Параметр	Спектральные показатели ССС					
	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	Total, мс ²	LF _{norm} , %	Hf _{norm} , %
Больные с атопическим дерматитом (n = 30)	0,00000*	0,00013*	0,00000*	0,00000*	0,19155	0,19155
Больные с экземой (n = 30)	0,00000*	0,00000*	0,00000*	0,00000*	0,04186*	0,04186*
Больные с псориазом (n = 30)	0,00000*	0,00035*	0,00000*	0,00644*	0,31380	0,31380
Пациенты без кожных заболеваний (n = 30)	0,01600*	0,04918*	0,00037*	0,04025*	0,01156*	0,01156*
Примечания: * – показатели, отличающиеся от нормального типа распределения. Здесь: n – количество обследуемых, SIM, у. е. – индекс активности симпатического звена ВНС, PAR, у. е. – индекс активности парасимпатического звена ВНС, INB у. е. – индекс напряжения регуляторных систем по Р.М. Баевскому, SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, SpO ₂ , % – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом. HR уд/мин – частота сердечных сокращений.						

В отдельных случаях характер распределения спектральных показателей регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы сопровождался наличием статических различий в исследуемых группах.

Анализ спектральной мощности волн низких частот (LF – low frequency) в группах пациентов с хроническими кожными заболеваниями (экзема и псориаз) и контрольной группы характеризовался более низкими показателями в сравнении с аналогичными показателями спектрального анализа для группы лиц с атопическим дерматитом ($LF\ 3\ 489\ \text{mc}^2$; $7\ 515\ \text{mc}^2$; $1\ 479\ \text{mc}^2$), причем значения мощности волн низких частот у больных экземой достоверно отличались от таковых для группы здоровых лиц ($p_{2-4} = 0,016$). Снижение волн низких частот (LF) может свидетельствовать о снижении симпатической регуляции (SIM) вегетативной нервной системы (ВНС), в частности, системы регуляции сосудистого тонуса (Таблица 4). Однако, показатели симпатической регуляции ВНС для всех исследуемых групп не имели достоверных отличий и находились примерно в одном интервальном поле значений (Таблица 5).

Оценка спектральной мощности волн высокой частоты (HF) выявила однонаправленную тенденцию снижения данного параметра для трех групп больных дерматозами в сравнении с группой здоровых лиц, но отличия в показателях не сопровождалось достоверными различиями. Снижение волн высокой частоты (HF) может свидетельствовать о понижении парасимпатической активности (PAR), однако у пациентов с хроническими дерматозами данные показатели парасимпатической нервной системы (PAR, у. е.) практически идентичны с величинами для группы здоровых лиц (см. Таблицу 5). Очевидно, у больных с атопическим дерматитом, экземой и псориазом происходит снижение всех видов иннервации (см. Таблицу 3).

В Приложениях К и Л представлена проверка данных на соответствие закону нормального распределения величин по критерию Шапиро – Уилко показателей SIM и PAR для пациентов с экземой в программе «STATISTICA 10.1».

Таблица 4 – Спектральные характеристики ВСР у больных с хроническими дерматозами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц

Параметр	VLF, mc^2	LF, mc^2	HF, mc^2	LF/HF, у. е.	Total, mc^2	LF _{normal} , %	HF _{normal} , %
Больные с атопическим дерматитом (n = 30)							
Медиана	2 215	3 489	886	2,6	7645	72	28
P ₇₅	3 288	7 515	2 624	3,6	20 180	78	44
P ₂₅	1 370	1 479	514	1,3	3 700	56	22
Больные с экземой (n = 30)							
Медиана	2 325	1 505	716	2,4	5 770	71	30
P ₇₅	3 546	3 403	1 042	4,8	8 264	81	49
P ₂₅	1 021	661	369	1,0	2 027	51	19
Больные с псориазом (n = 30)							
Медиана	3 686	2 742	951	2,3	7 550	70	30
P ₇₅	4 683	4 858	1 396	3,5	11 066	78	39
P ₂₅	1 533	1 191	483	1,6	2791	61	22
Группа контроля – пациенты без кожных заболеваний (n = 30)							
Медиана	3 251	3 205	982	3,4	8 386	77	23
P ₇₅	6 732	6 548	2 724	4,4	16 521	81	40
P ₂₅	2 079	1 231	367	1,9	4 386	60	19
Достоверность различий в группах (U-критерий Манна – Уитни, P _{M-У})							
P ₁₋₄	0,133	0,695	0,641	0,411	0,695	0,482	0,482
P ₂₋₄	0,082	0,016*	0,264	0,450	0,06	0,411	0,411
P ₃₋₄	0,534	0,473	0,882	0,340	0,473	0,375	0,375
P ₁₋₂	0,739	0,011*	0,122	0,790	0,048*	0,756	0,756
P ₁₋₃	0,340	0,287	0,529	0,970	0,318	0,905	0,905
P ₂₋₃	0,200	0,120	0,287	0,894	0,254	0,911	0,911
<p>Примечания: * – показатели, отличающиеся от нормального типа распределения; n – количество выборки; VLF (mc^2) – спектральная мощность ВСР в диапазоне ультранизких частот; LF (mc^2) – спектральная мощность ВСР в диапазоне низких частот; HF (mc^2) – спектральная мощность ВСР в диапазоне высоких частот; LF/HF (у. е.) – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей мощности колебаний ритма сердца; Total P (mc^2) – общая спектральная мощность колебаний ритма сердца; LF (%) – нормализованная спектральная мощность низких частот; HF (%) – нормализованная спектральная мощность высоких частот; P_{M-У} – критерий достоверности различий Манна – Уитни; P₇₅ – 75 % процентиль; P₂₅ – 25 % процентиль.</p>							

Спектральная мощность волн очень низких частот (VLF) у больных atopическим дерматитом ниже ($VLF 2\ 215\ \text{mc}^2$; $3\ 288\ \text{mc}^2$; $1\ 370\ \text{mc}^2$) таковых же величин для лиц контрольной группы, больных экземой и псориазом, хотя данное понижение статически не подтверждалось (см. Таблицу 4). Далее, отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей мощности колебаний ритма сердца LF/HF (у. е.) у больных хроническими дерматозами ниже аналогичных величин для лиц контрольной группы. Иными словами, коэффициент пропорциональности вагосимпатического баланса (LF/HF) для больных хроническими дерматозами характеризовался тенденцией роста, что отражало смещение вагосимпатического баланса в сторону подавления симпатических влияний ВНС и, соответственно, усилению парасимпатических.

Таким образом, у больных хроническими дерматозами нарушения вегетативной регуляции ВСР отмечалось снижением общей спектральной мощности ВСР и его компонентов с формированием вегетативного дисбаланса преобладания стресс реализующих механизмов.

У больных хроническими дерматозами нормализованная спектральная мощность высоких частот ВСР (HF 28 %; 30 %; 30 %) выше, чем для лиц контрольной группы (HF 23 %), однако статических различий с показателями для лиц контрольной группы не наблюдалось; при рассмотрении нормализованной спектральной мощности низких частот в исследуемых группах наоборот отмечалось, что показатели выше у лиц контрольной группы (LF 77 %), чем у пациентов с хроническими дерматозами (LF 72 %; 71 %; 70 %) (см. Таблицу 4).

Таблица 5 – Интегральные характеристики активности ВНС и временного анализа ВСР у больных с хроническими дерматозами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц

Параметр	SDNN	SPO ₂ , %	SIM, ед.	PAR, ед.	HRV	INB	NN, мс
Больные с атопическим дерматитом (n = 30)							
Медиана	52,5	97,5	2,9	14,1	8,2	36,0	757
P ₇₅	78,3	98,3	5,3	18,2	10,0	61,6	862
P ₂₅	35,7	97,0	1,5	8,1	6,3	14,9	672
Больные с экземой (n = 30)							
Медиана	48,1	97,3	4,3	11,2	7,3	34,3	817
P ₇₅	57,9	98,1	8,2	14,9	8,6	83,6	877
P ₂₅	27,4	96,4	2,4	5,7	5,4	23,0	763
Параметр	SDNN	SPO ₂ , %	SIM, ед.	PAR, ед.	HRV	INB	NN, мс
	Больные с псориазом (n = 30)						
Медиана	53,1	97,9	2,8	14,4	8,2	27,9	791
P ₇₅	66,3	98,7	6,1	16,1	9,3	60,8	859
P ₂₅	34,6	97,5	2,0	10,2	6,1	20,3	729
Группа контроля – пациенты без кожных заболеваний (n = 30)							
Медиана	53,6	97,3	2,5	13,9	8,6	29,4	728
P ₇₅	80,1	98,0	6,7	19,0	10,0	56,9	838
P ₂₅	37,4	96,7	1,7	11,0	6,2	13,4	695
Достоверность различий в группах (U-критерий Манна – Уитни, P _{M-У})							
P ₁₋₄	0,894	0,188	0,836	0,790	0,917	0,824	0,859
P ₂₋₄	0,102	0,970	0,176	0,053	0,141	0,206	0,043*
P ₃₋₄	0,549	0,010*	0,610	0,379	0,510	0,599	0,206
P ₁₋₂	0,228	0,190	0,200	0,099	0,251	0,371	0,111
P ₁₋₃	0,636	0,198	0,544	0,477	0,544	0,722	0,367

Продолжение таблицы 5

Параметр	SDNN	SPO ₂ , %	SIM, ед.	PAR, ед.	HRV	INB	NN, мс
Достоверность различий в группах (U-критерий Манна – Уитни, P _{M-y})							
P ₂₋₃	0,332	0,019*	0,340	0,239	0,318	0,347	0,446
Примечания: * – показатели, отличающиеся от нормального типа распределения; SDNN (мс) – среднее 5-минутное отклонение по всей записи кардиоинтервалов NN; SpO ₂ , % – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом SIM (y. е.) – показатель активности симпатической вегетативной нервной системы; PAR (y. е.) – показатель активности парасимпатической вегетативной нервной системы; NN (мс) – длительность кардиоинтервалов; HRV (y. е.) – триангулярный индекс – интеграл плотности распределения (общее количество кардиоинтервалов). отнесенный к максимуму плотности распределения; INB – индекс напряжения регуляторных систем Р. М. Баевского; P _{M-y} – критерий достоверности различий Манна – Уитни; P ₇₅ – 75 %о процентиль; P ₂₅ – 25 %о процентиль; показатели, отличающиеся от нормального типа распределения, выделены серым цветом.							

При анализе интегральных характеристик ВНС и временного анализа ВСР, выявлено: SDNN – среднее 5-минутное отклонение по всей записи кардиоинтервалов незначительно снижалось у пациентов с экземой и псориазом, однако такое уменьшение не имело статистически значимых различий между исследуемыми группами (см. Таблицу 5), при этом SDNN у пациентов с атопическим дерматитом (52,5 мс) > SDNN у пациентов с экземой (48,1 мс) < SDNN у пациентов с псориазом (53,1 мс), а референтные значения среднего 5-минутного отклонения для контрольной группы лиц составляли SDNN = (53,6 ± 4,6) мс. Вполне очевидно, такое сниженное значение SDNN имеет связь с увеличением симпатического звена регуляции ВНС, в результате которого снижается активность автономного контура. Незначительное уменьшение SDNN вызвано усилением регуляторных систем, когда в процесс регуляции включаются высшие уровни управления, это приводит к максимальному снижению активности автономного контура [5]. Индексы активности симпатического (SIM) и парасимпатического звена (PAR) ВНС (см. Таблицу 4) характеризовали смещение вегетативного баланса в сторону усиления парасимпатического отдела на фоне существенного ослабления симпатического тонуса стресс лимитирующих

влияний ВНС [5, 10].

Необходимо подчеркнуть, что в представленных выборках групп лиц как контрольной группы, так и среди больных хроническими дерматозами (см. Таблицу 5), преобладали лица с парасимпатоническим тонусом ВНС, что является распространенным фактом для лиц, проживающих в условиях северных широт, в том числе ХМАО – Югры [117].

В данном случае, отмечено небольшое усиление активности показателя SIM у пациентов с разными формами хронических кожных заболеваний: значения SIM у больных атопическим дерматитом < SIM у больных экземой > SIM у больных псориазом (см. Таблицу 5), однако статических различий с показателями для лиц контрольной группы не наблюдалось. Показатель активности парасимпатической нервной системы (PAR) у больных дерматозами практически оставался неизменным и не отличался от показателей контрольной группы, что также сопровождалось отсутствием статистически достоверных отличий.

Незначительное повышение характерно и для триангулярного индекса HRV у лиц с хроническими дерматозами немного ниже, HRV у пациентов с атопическим дерматитом > HRV у пациентов с экземой < HRV у пациентов с псориазом, в сравнении с контрольной группой, однако достоверных различий в показателях данного параметра не отмечено. Следует отметить, что аналогичный тренд увеличения наблюдался при анализе показателей SDNN в исследуемых группах с хроническими кожными заболеваниями: SDNN больных атопическим дерматитом > SDNN больных экземой < SDNN больных псориазом по отношению к данным контрольной группы. По всей вероятности, динамика увеличения HRV с понижением SDNN отображает повышение прогноза и большой опасности развития аритмий у больных дерматозами. Отмечалось увеличение длительности кардиоинтервалов (NN) с достоверными различиями ($p_{2-4} = 0,043$) для больных экземой в сравнении с контрольной группой лиц, как отражение результата повышения симпатотонии (см. Таблицу 5).

Уровень насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2 %) выше для пациентов с псориазом с достоверными различиями ($p_{3-4} = 0,010$) в сравнении с

контрольной группой лиц и пациентов с атопическим дерматитом и экземой (см. Таблицу 5).

Важнейший показатель вариационной пульсометрии, т. н. индекс Баевского (INB) (индекс напряженности регуляторных систем или стресс-индекс), выражает состояние основного контура регуляции, отличительной чертой которого является высокая чувствительность к повышению симпатической регуляции ВНС. В данном исследовании значения стресс-индекса (INB) были незначительно выше для больных с атопическим дерматитом и экземой на фоне здоровых лиц и пациентов с псориазом, причем в группе пациентов с атопическим дерматитом и экземой этот показатель несколько выше, чем для контрольной группы, соответственно INB пациентов с атопическим дерматитом ($36,0$ у. е.) $>$ INB пациентов с экземой ($34,3$ у. е.) $>$ INB пациентов с псориазом ($27,9$ у. е.), однако различия для этого показателя не были статистически достоверными.

Таким образом, оценка временных и спектральных показателей ВСР у больных с разными хроническими кожными нозологиями с позиций традиционных методов математической статистики показала, что не всегда имеющиеся различия сопровождаются достоверно значимыми показателями. В этой связи, поиск и применение иных чувствительных методов анализа в вопросах патологии многих заболеваний и в области нормогенеза представляется целесообразным [117].

Интерпретируя показатели ВСР можно отметить, что средний уровень насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2) был самым низким у пациентов с экземой (2-я группа) и составил ($95,1 \pm 0,25$) %. У пациентов с атопическим дерматитом (1-я группа) данный показатель составил ($97,6 \pm 0,18$) %, у пациентов с псориазом – ($97,9 \pm 0,17$) % (3-я группа), причем средневзвешенные значения этого параметра (SPO_2) во всех трех группах больных имели достоверные различия.

В третьей группе пациентов с псориазом в большинстве случаев – у 24 человек (80 %), преобладал индекс активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR); у 18 пациентов этот показатель выражался

в виде слабой активности (ниже 16 единиц), у 6 больных отмечалась умеренная активность (от 16 до 30 единиц). У 6 человек (20 %) преобладал индекс активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM), который выражался в виде слабой активности (ниже 16 единиц) у 4 пациентов, умеренная активность (от 16 до 30 единиц) отмечалась лишь у 2 пациентов.

Также был оценен вегетативный тонус, который характеризует степень напряжения функционирования любого органа или физиологической системы в состоянии относительного покоя. Он возникает в результате импульсации, поступающей на орган по постганглионарным симпатическим и парасимпатическим волокнам. Сегментарные и надсегментарные вегетативные центры оказывают влияние на состояние вегетативного тонуса. Тонус внутри системы определяет влияние сегментарных вегетативных центров, а тонус в организме в целом – надсегментарных вегетативных центров [21].

У 22 человек (73,3 %) с атопическим дерматитом в первой группе превалировал индекс активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR): ровно у половины пациентов, т. е. у 11, он выражался в виде слабой активности, у 11 – умеренной активности. Лишь у 8 человек (26,7 %) преобладал индекс активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM): слабая активность была у 6 человек, умеренная у 2. Ваготонический вегетативный тонус определялся у 13 (43,3 %) пациентов, нормотонический у 10 (33,3 %), симпатикотонический у 7 (23,3 %).

Во второй группе преобладание индекса активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) встречалось у 21 (70 %) пациента с экземой, в виде слабой активности он имел место быть у 16, в виде умеренной активности у 5 человек. Индекс активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM) определился у 9 (30 %) человек, из них у 7 он выражался в виде слабой активности, у 2 – умеренной активности. Ваготония характерна для 13 (43,3 %) пациентов, нормотония для 11 (36,7 %), симпатикотония для 6 (20 %) больных.

Для 17 пациентов третьей группы с псориазом (56,7 %) отмечалось

преобладание ваготонии, для 13 (43,3 %) – нормотонии.

Таким образом, состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с хроническими дерматозами характеризовалось преобладанием парасимпатической вегетативной регуляции организма, зарегистрированное у 67 человек (74 %), из них более трети составили пациенты с псориазом (24 человека, 36 %).

3.3 Результаты клинических и лабораторных данных в группах больных хроническими дерматозами после лечения

Критерии включения мельдония в метаболическую терапию сопровождения стандартного лечения пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом определялись на основании интерпретации жалоб пациентов, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни, клинических и лабораторных данных, неинвазивных методов обследования.

Клинические критерии:

- 1) выраженный кожный зуд;
- 2) беспокойный сон;
- 3) сниженная работоспособность;
- 4) наличие хронического дерматоза более 5 лет;
- 5) тяжелая степень хронического дерматоза;
- 6) длительность проживания на севере 10 и более лет.

Лабораторно-инструментальные критерии:

- 1) преобладание парасимпатического звена ВНС и ваготонического вегетативного тонуса;
- 2) средний уровень насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) менее 98 %.

Из 90 пациентов с хроническими дерматозами данным критериям соответствовали 62 человека, каждый из которых имел минимум 2 клинических и 1 лабораторно-инструментальный критерий; их разделили на две равные группы

по 31 человеку (11 человек – с атопическим дерматитом, 8 – с экземой, 12 – с псориазом) в каждой группе.

У пациентов, получающих стандартную лекарственную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК, на седьмой день лечения 15 человек (48,4 %) отмечали сохранение кожного зуда, сниженную работоспособность (32 балла), беспокойный сон; патологический кожный процесс носил торпидный характер. У 16 человек (51,6 %) кожный зуд уменьшился, патологический кожный процесс стабилизировался, но сохранились беспокойный сон и сниженная (27 баллов) работоспособность (Таблица 6).

На четырнадцатый день лечения у 19 человек (61,3 %) прослеживались уменьшение кожного зуда и улучшение сна, патологический кожный процесс стабилизировался, работоспособность повысилась (14 баллов). У 12 человек (38,7 %) уменьшился кожный зуд, и высыпания в очагах стали регрессировать, сохранились беспокойный сон и сниженная (20 баллов) работоспособность (см. Таблицу 6).

На двадцать первый день лечения кожный зуд уменьшился у 10 человек (22,6 %), полностью отсутствовал у 21 человека (67,4 %), повысилась работоспособность (0 баллов) у 18 человек (58,0 %) и осталась сниженной (15 баллов) у 13 человек (42,0 %), сон улучшился у 11 человек (35,5 %) и нормализовался – у 20 человек (64,5 %), полный регресс высыпаний в очагах отмечался у всех пациентов (31 человек – 100,0 %) (см. Таблицу 6).

У пациентов, получающих стандартную лекарственную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием по 500 мг в сутки утром до еды в течение 14 дней, прослеживалась положительная динамика.

Так, на седьмой день лечения у 24 человек (77,4 %) отмечались уменьшение патологического кожного процесса в очагах и уменьшение кожного зуда, улучшение сна, повышение работоспособности (14 баллов); у 7 человек (22,6 %) были стабилизация высыпаний в очагах, сохранение кожного зуда, нормализация сна, повышение (12 баллов) работоспособности (см. Таблицу 6).

На четырнадцатый день лечения у всех пациентов отсутствовал кожный зуд, нормализовался сон и увеличилась работоспособность (0 баллов), при осмотре в очагах на кожных покровах отмечался полный регресс высыпаний до пятен поствоспалительной гиперпигментации (см. Таблицу 6).

Таблица 6 – Клиническая картина у пациентов с хроническими дерматозами во время лечения разными методами

Симптом	Стандартная терапия 21 день Больные хроническими дерматозами (n = 31)			
	дни лечения	7-й день	14-й день	21-й день
Кожный зуд	прежний	15 (48,4 %)	0	0
	уменьшился	16 (51,6 %)	31 (100 %)	10 (22,6 %)
	отсутствует	0	0	21 (67,4 %)
Беспокойный сон	прежний	31 (100 %)	12 (38,7 %)	0
	улучшился	0	19 (61,3 %)	11 (35,5 %)
	нормализовался	0	0	20 (64,5 %)
Сниженная работоспособность	прежняя	31 (100 %)	12 (38,7 %)	13 (42 %)
	повышение	0	19 (61,3 %)	18 (58 %)
Патологический кожный процесс	торпидный	15 (48,4 %)	0	0
	стабилизировался	16 (51,6 %)	19 (61,3 %)	0
	уменьшение	0	12 (38,7 %)	0
	регрессировал	0	0	31 (100 %)
Стандартная терапия + метаболическая терапия сопровождения мельдонием 14 дней Больные хроническими дерматозами (n = 31)				
Симптом	дни лечения	7-й день	14-й день	
Кожный зуд	прежний	7 (22,6 %)	0	
	уменьшился	24 (77,4 %)	0	
	отсутствует	0	31 (100 %)	
Беспокойный сон	прежний	0	0	
	улучшился	24 (77,4 %)	0	
	нормализовался	7 (22,6 %)	31 (100 %)	

Продолжение таблицы 6

Стандартная терапия + метаболическая терапия сопровождения мельдонием 14 дней			
Больные хроническими дерматозами (n = 31)			
Симптом	дни лечения	7-й день	14-й день
Сниженная работоспособность	прежняя	0	0
	повышение	31 (100 %)	31 (100 %)
Патологический кожный процесс	стабилизировался	7 (22,6 %)	0
	уменьшение	24 (77,4 %)	0
	регрессировал	0	31 (100 %)

В группе больных атопическим дерматитом после стандартной терапии уменьшение кожного зуда с выраженного до полного отсутствия по визуальной аналоговой шкале отметили 7 (63,7 %) человек, а при сочетании стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием – 11 (100,0 %) человек (Рисунок 13а). У 4 человек (36,3 %) с атопическим дерматитом после стандартной терапии зуд уменьшился.

По визуальной аналоговой шкале у пациентов с экземой после стандартной терапии кожный зуд уменьшился с выраженного до полного отсутствия у 5 (62,5 %) человек, а при сочетании стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием у 8 (100,0 %) человек (Рисунок 13). После стандартной терапии 3 (37,5 %) человека с экземой отмечали уменьшение кожного зуда.

В третьей группе пациентов с псориазом после стандартной терапии по визуальной аналоговой шкале кожный зуд уменьшился с выраженного до полного отсутствия у 9 (75,0 %) человек, а при сочетании стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием – у 12 (100,0 %) человек (см. Рисунок 13). Три человека (25,0 %) с псориазом после стандартной терапии отметили уменьшение кожного зуда.

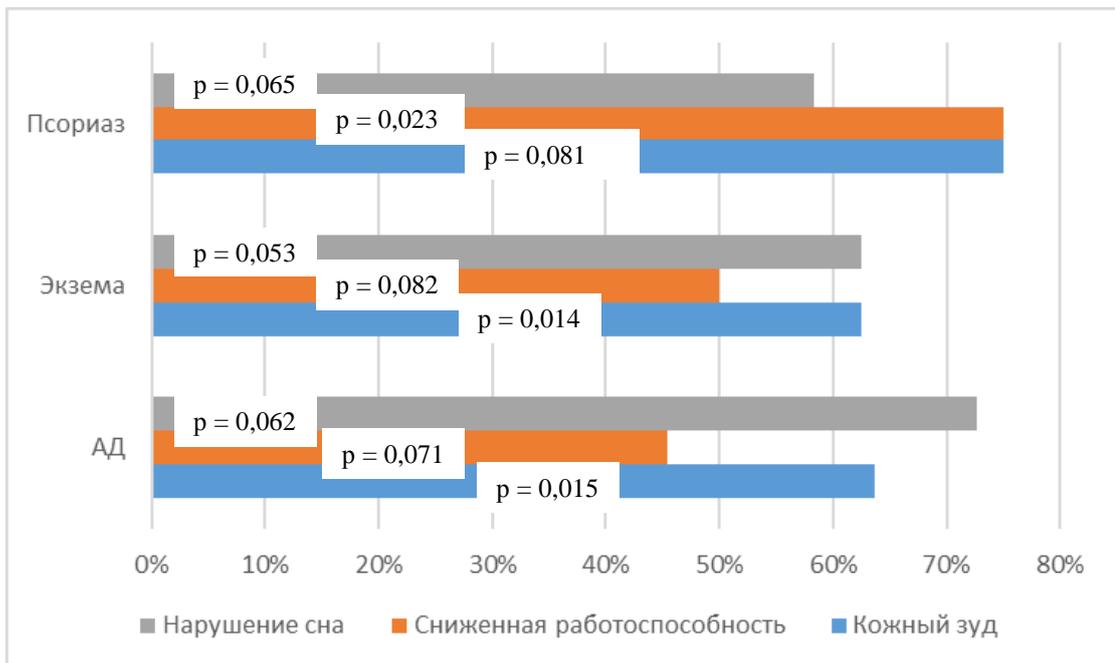
Повышение работоспособности (15 баллов) после стандартной терапии отмечали 5 (45,4 %) пациентов с атопическим дерматитом, 4 (50,0 %) – с экземой, 9 (75,0 %) – с псориазом; работоспособность осталась сниженной – 6 (54,6 %)

пациентов с атопическим дерматитом, 4 (50,0 %) – с экземой, 3 (25,0 %) – с псориазом (см. Рисунок 13а).

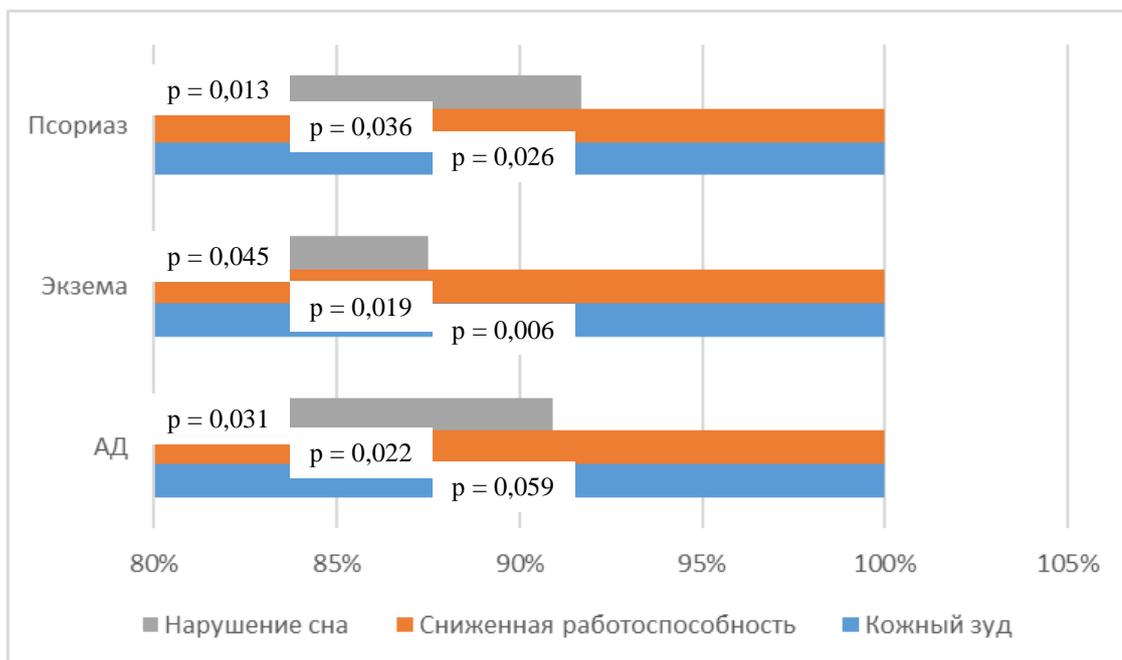
На фоне сочетания стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием повышение (0 баллов) работоспособности отмечали во всех трех группах все пациенты (31 человек) в 100 % случаев (Рисунок 13б).

Нормализацию сна после стандартной терапии отмечали 8 (72,7 %) пациентов с атопическим дерматитом, 5 (62,5 %) с экземой, 7 (58,3 %) – с псориазом; улучшение сна отмечали 3 (27,3 %) пациента с атопическим дерматитом, 3 (37,5 %) с экземой, 5 (41,7 %) – с псориазом (см. Рисунок 13а).

На фоне сочетания стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием 10 (90,9 %) пациентов с атопическим дерматитом, 7 пациентов (87,5 %) с экземой и 11 (91,7 %) пациентов с псориазом отмечали значительное улучшение сна (см. Рисунок 13б).



а)



б)

Рисунок 13 – Динамика изменений жалоб в исследуемых группах больных хроническими дерматозами до/после стандартной терапии (а) и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (б)

На рисунке 13а отображены изменения жалоб по критерию статистической достоверности (критерий достоверности различий Уилкоксона) у пациентов после стандартной терапии, на рисунке 13б отображены аналогичные показатели у пациентов, получавших стандартную терапию + метаболическую терапию сопровождения мельдонием.

При атопическом дерматите после стандартной терапии у пациентов достоверно уменьшился кожный зуд, критерий достоверности различий Уилкоксона соответственно составил $P_y = 0,015$. Улучшение сна и повышение работоспособности также наблюдалось у пациентов с атопическим дерматитом, однако критерий достоверности различий Уилкоксона оказался незначим, составил $P_y = 0,071$ и $P_y = 0,062$ соответственно.

У пациентов с экземой после стандартной терапии кожный зуд уменьшился достоверно, $P_y = 0,014$; улучшился сон и повысилась работоспособность, однако

критерий достоверности различий Уилкоксона оказался незначим для них и составил $P_y = 0,082$ и $P_y = 0,053$.

После стандартной терапии у пациентов с псориазом уменьшился кожный зуд и улучшился сон, критерий достоверности различий Уилкоксона незначим и составил $P_y = 0,081$ и $P_y = 0,065$. Достоверно повысилась работоспособность, $P_y = 0,023$.

У пациентов с атопическим дерматитом после стандартной терапии + метаболической терапии сопровождения достоверно уменьшился кожный зуд и повысилась работоспособность, критерий достоверности различий Уилкоксона составил $P_y = 0,022$ и $P_y = 0,031$. Улучшился сон, но критерий достоверности различий Уилкоксона оказался незначим, составил $P_y = 0,059$.

После стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием у пациентов с экземой достоверно уменьшился кожный зуд, повысилась работоспособность, улучшился сон и критерий достоверности различий Уилкоксона составил $P_y = 0,006$, $P_y = 0,019$ и $P_y = 0,045$.

У пациентов с псориазом после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием достоверно уменьшился кожный зуд, повысилась работоспособность, улучшился сон и критерий достоверности различий Уилкоксона составил $P_y = 0,026$, $P_y = 0,036$ и $P_y = 0,013$.

Механизм развития зуда при хронических дерматозах до конца неизвестен. Предполагается роль метаболических нарушений, повышенная сухость кожи, а также вовлечение в процесс опиоидных рецепторов. А мельдоний, как раз-таки, является метаболическим препаратом, который повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот, вероятнее всего это и способствует купированию кожного зуда [26, 76, 123].

Среднее значение индекса SCORAD (Таблица 7) у пациентов с атопическим дерматитом средней степени тяжести после стандартной терапии снизилось с 36,4 до 3,2; после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием у пациентов с атопическим дерматитом тяжелой степени с 53,5 до 0. Индекс EASI (см. Таблицу 7) у пациентов с тяжелой степенью

экземы после стандартной терапии снизился с 40,9 до 8, средней степенью тяжести экземы с 29,7 до 0; после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием экземы тяжелой степени с 42,3 до 0.

У пациентов с псориазом после стандартной терапии индекс PASI (см. Таблицу 7) с тяжелой степенью заболевания снизился с 31,2 до 6,0, средней тяжести с 18,4 до 0; после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием псориаза тяжелой степени с 35,8 до 0.

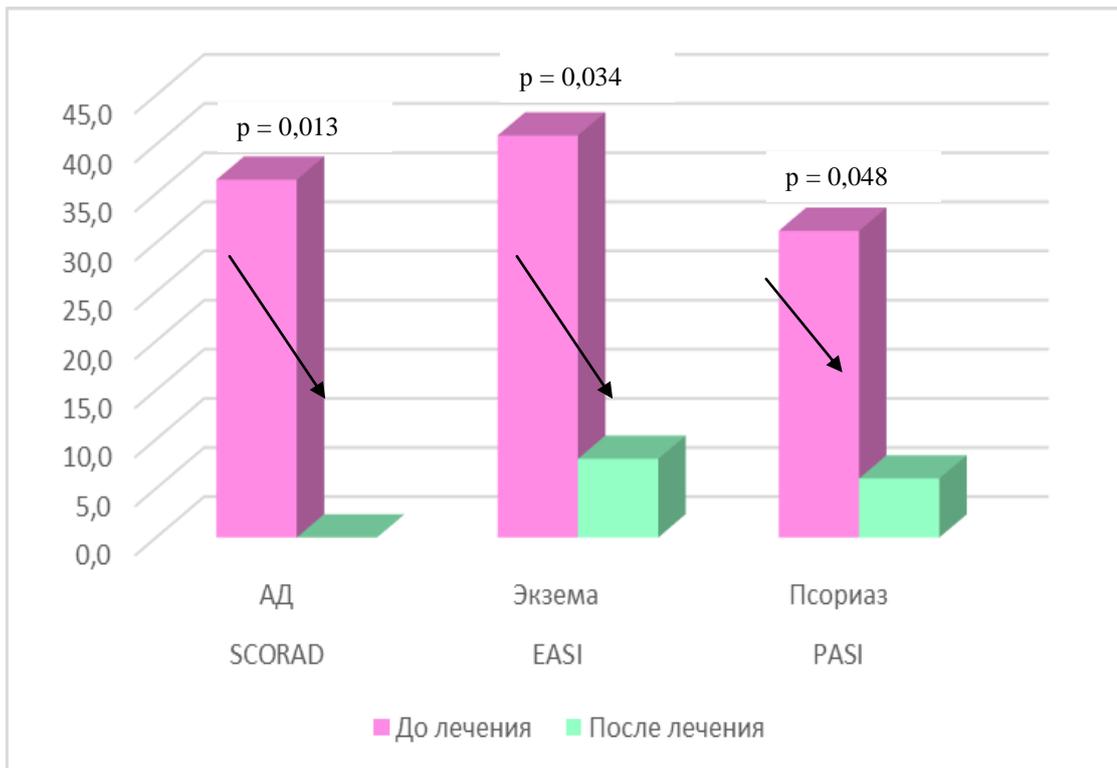
Таблица 7 – Результаты оценки степени тяжести хронических дерматозов до и после лечения

Стандартная терапия + метаболическая терапия сопровождения мельдонием					
Атопический дерматит (n = 11)		Экзема (n = 8)		Псориаз (n = 12)	
оценка степени тяжести по шкале SCORAD/средний индекс		оценка степени тяжести по индексу EASI/средний индекс		оценка степени тяжести по индексу PASI/средний индекс	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
11 (100 %)	11 (100 %)	8 (100 %)	8 (100 %)	12 (100 %)	12 (100 %)
53,5*	0*	42,3*	0*	35,8*	0*
Стандартная терапия					
Атопический дерматит (n = 11)		Экзема (n = 8)		Псориаз (n = 12)	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
11 (100 %)	11 (100 %)	6 (75 %)	6 (75 %)	6 (50 %)	6 (50 %)
36,4*	3,2*	40,9*	8*	31,2*	6*
—	—	2 (25%)	2 (25%)	6 (50 %)	6 (50 %)
—	—	29,7*	0*	18,4*	0*
Примечания: * – средние значения индекса оценки степени тяжести хронических дерматозов: индекс SCORAD для больных атопическим дерматитом, где значение менее 25 – легкая степень тяжести, 25–50 средняя, более 50 – тяжелая; EASI – для больных экземой, значение менее 20 – легкая степень тяжести, 20–40 средняя, более 40 – тяжелая; PASI – для больных псориазом, где значение менее 10 – легкая степень тяжести, 10–20 средняя, более 20 – тяжелая.					

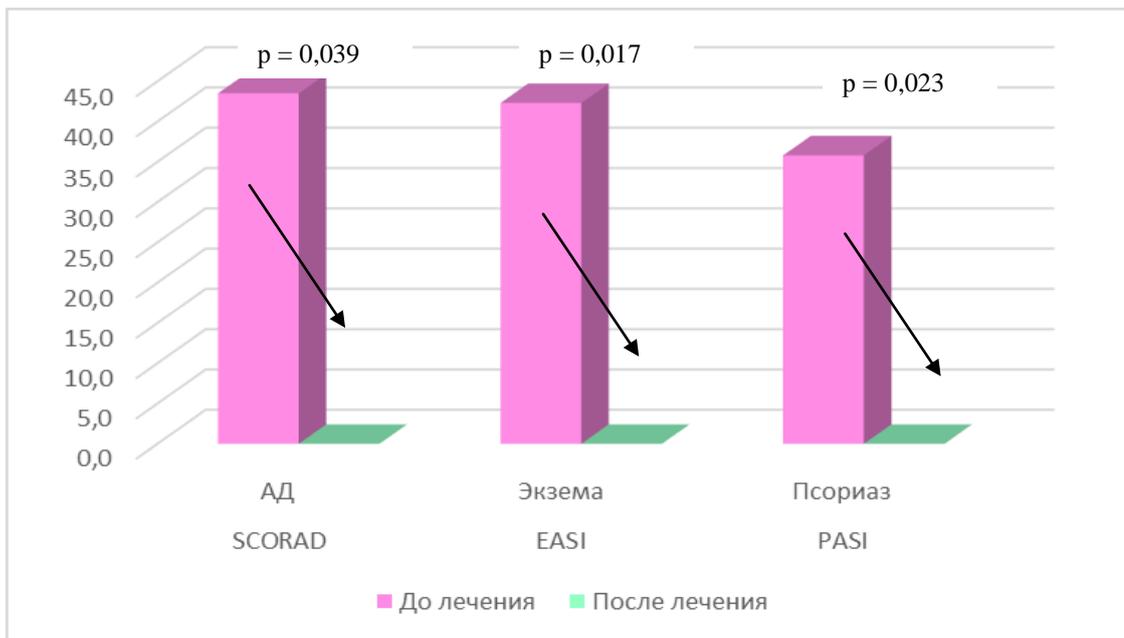
Критерий достоверности различий Уилкоксона после стандартной терапии оказался значимым у пациентов всех трех групп для оценки степени тяжести дерматозов: для атопического дерматита по шкале SCORAD и $P_y = 0,013$, для экземы по шкале EASI и $P_y = 0,034$, для псориаза по шкале PASI и $P_y = 0,048$ (Рисунок 14а).

После проведения стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием критерий достоверности различий Уилкоксона оказался значимым у пациентов всех трех групп для оценки степени тяжести дерматозов: для атопического дерматита по шкале SCORAD и $P_y = 0,039$, для экземы по шкале EASI и $P_y = 0,017$, для псориаза по шкале PASI и $P_y = 0,023$ (Рисунок 14б).

В показателях ОАК (Таблица 8) после лечения стандартной терапией в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием, у пациентов трех групп значения гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и лейкоцитов приближались к границе верхней нормы допустимых величин. Показатели СОЭ и тромбоциты были в середине диапазона нормальных величин.



(а)



(б)

Рисунок 14 – Динамика изменений степени тяжести хронических дерматозов до/после стандартной терапии (а) и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (б)

Таблица 8 – Клинико-лабораторные показатели в группах больных хроническими дерматозами после лечения

Показатель	Значение в норме	АД (n = 22)		Экзема (n = 16)		Псориаз (n = 24)	
		после терапии сопровождения мельдонием (n = 11)	после стандартной терапии (n = 11)	после терапии сопровождения мельдонием (n = 8)	после стандартной терапии (n = 8)	после терапии сопровождения мельдонием (n = 12)	после стандартной терапии (n = 12)
Общий анализ крови (ОАК)							
Гемоглобин	11,0–17,0 %	14,3 ± 0,5	14,1 ± 0,5	14,6 ± 0,3	13,8 ± 0,5	15,5 ± 0,4	14,9 ± 0,3
Гематокрит	36,0–56,0 %	42,8 ± 2,3	38,4 ± 1,2	41,4 ± 1,1	39,1 ± 1,2	39,6 ± 3,6	38,99 ± 2,5
СОЭ	0–15,0 мм/ч	9,0 ± 1,3	8,3 ± 2,2	5,7 ± 0,9	6,1 ± 1,4	7,2 ± 1,0	8,2 ± 1,5
Эритроциты	3,8–5,3 × 10 ¹² /л	4,6 ± 0,2	4,9 ± 0,11	4,9 ± 0,1	4,6 ± 0,2	4,9 ± 0,6	5,1 ± 0,1
Тромбоциты	120,0–380,0 × 10 ⁹ /л	235,9 ± 18,3	254,9 ± 19,3	245,6 ± 18,1	246,5 ± 28,4	238,5 ± 10,9	238,0 ± 16,9
Лейкоциты	4,0–9,0 × 10 ⁹ /л	6,5 ± 0,4	5,8 ± 0,3	6,5 ± 0,6	8,9 ± 2,5	6,8 ± 0,5	7,6 ± 0,7
Нейтрофилы	42,0–85,0 %	59,9 ± 2,9	56,2 ± 2,2	55,3 ± 2,1	59,7 ± 1,0	61,9 ± 2,2	54,6 ± 4,9
Моноциты	0–9,0 %	8,1 ± 0,7	8,5 ± 0,2	5,5 ± 0,5	6,2 ± 0,5	7,3 ± 0,6	6,1 ± 0,7
Лимфоциты	11,0–49,0 %	25,2 ± 2,1	29,9 ± 2,7	33,6 ± 2,3	29,7 ± 1,1	27,2 ± 2,0	29,4 ± 1,6
Базофилы	0–2,0 %	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,3	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Эозинофилы	0–6,0 %	5,4 ± 1,2	3,9 ± 0,6	4,3 ± 0,7	3,4 ± 0,7	2,6 ± 0,3	3,6 ± 0,4

Продолжение таблицы 8

Показатель	Значение в норме	АД (n = 22)		Экзема (n = 16)		Псориаз (n = 24)	
		после терапии сопровождения мельдонием (n = 11)	после стандартной терапии (n = 11)	после терапии сопровождения мельдонием (n = 8)	после стандартной терапии (n = 8)	после терапии сопровождения мельдонием (n = 12)	после стандартной терапии (n = 12)
Биохимический анализ крови (БАК)							
АЛТ	0–42,0 ед./л	22,3 ± 3,4	21,9 ± 3,3	18,7 ± 2,3	30,0 ± 4,7	26,4 ± 3,1	29,4 ± 4,4
АСТ	0–37,0 ед./л	24,8 ± 2,4	28,1 ± 1,8	25,1 ± 2,4	36,8 ± 3,5	27,9 ± 1,6	31,7 ± 2,5
Билирубин общий	2,0–21,0 мкмоль/л	12,3 ± 1,9	13,4 ± 2,1	13,8 ± 2,2	15,0 ± 3,4	17,94 ± 1,9	14,0 ± 1,1
Креатинин	44,0–97,0 мкмоль/л	65,9 ± 4,4	65,5 ± 4,2	73,1 ± 0,2	57,6 ± 3,1	68,2 ± 2,7	66,1 ± 3,8
Мочевина	1,7–8,3 ммоль/л	3,5 ± 0,7	3,9 ± 0,5	4,6 ± 0,6	3,8 ± 0,7	3,8 ± 0,4	2,8 ± 0,3
Холестерин	3,7–6,0 ммоль/л	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,4	4,7 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,8 ± 0,3	4,5 ± 0,3
Общий белок	66,0–87,0 г/л	73,4 ± 1,9	73,0 ± 1,3	74,8 ± 0,3	70,4 ± 1,4	71,1 ± 1,5	75,2 ± 1,1
Триглицерид	0,6–1,7 ммоль/л	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,5
Щелочная фосф-за	64,0–644,0 ед./л	180,7 ± 22,0	166,1 ± 22,7	200,3 ± 19,0	135,1 ± 22,1	189,5 ± 22,4	160,2 ± 18,5
Альбумин	35,0–51,0 г/л	41,0 ± 1,6	42,2 ± 1,5	37,5 ± 0,5	38,0 ± 1,0	38,6 ± 0,4	37,2 ± 0,6
Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4,5 ± 0,3	4,8 ± 0,2	5,0 ± 0,2

Показатели ОАК у пациентов с хроническими дерматозами после стандартной терапии (см. Таблицу 8), такие как гемоглобин, гематокрит, тромбоциты и СОЭ, находились в диапазоне срединных значений нормы, а эритроциты и лейкоциты приближались к верхней границе нормальных величин.

Показатели БАК у пациентов трех групп после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (см. Таблицу 8), такие как креатинин и мочевины, находились в середине диапазона допустимых величин, а АЛТ, АСТ немного больше средних значений. Билирубин общий у пациентов с псориазом приближался к верхней границе, а при экземе и атопическом дерматите – больше к значениям середины. Значение холестерина, общего белка, триглицерида и глюкозы были ближе к верхней границе нормы. Щелочная фосфатаза и альбумин приближались к границе минимальных показателей допустимых значений.

Показатели БАК после стандартной терапии, такие как АЛТ и АСТ, у пациентов с псориазом и экземой располагались ближе к верхней границе нормальных величин, в то время как при атопическом дерматите – немного больше срединных значений. Билирубин общий, мочевины, креатинин и альбумин доходили до середины допустимых значений. Холестерин, общий белок, триглицерид и глюкоза приближались к верхней границе нормальных величин. Значение щелочной фосфатазы – в сторону минимальных допустимых показателей (см. Таблицу 8).

Показатели ОАМ в группе больных хроническими дерматозами после стандартной терапии и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием укладывались в диапазон нормальных значений (см. Таблицу 8).

Для выявления значимых статистических различий в показателях крови у больных хроническими дерматозами после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием использован критерий Уилкоксона, применение которого справедливо в случае наблюдения двух

(и более) связанных массивов данных в динамике, в данном исследовании три группы пациентов до и после лечения. Критический уровень значимости принимался на уровне 95 % ($p \leq 0,05$).

Проведенный статистический анализ в исследуемых группах больных с хроническими дерматозами после метаболической терапии сопровождения мельдонием не выявил достоверных различий или изменений в большинстве показателей крови по данным общего анализа крови, за исключением двух ингредиентов по данным биохимического анализа (Таблица 9). Так для пациентов с псориазом в третьей группе два клинических показателя биохимического анализа крови, такие как креатинин и альбумин, оказались достоверно значимыми, значения которых соответственно были $p = 0,015$ и $p = 0,019$ (см. Таблицу 9).

Таким образом, резюмируя данные клинических исследований показателей крови и мочи, полученные в результате лечения больных хроническими дерматозами стандартной терапией в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием, можно констатировать, что проведенное лечение в целом не повлияло на изменение результатов клинико-лабораторных методов обследования. Значительной разницы в показателях ОАК, БАК, ОАМ не отмечалось, все значения входили в коридор допустимых референсных значений.

Таблица 9 – Достоверность различий в показателях ОАК и БАК по критерию Уилкоксона у больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием

Параметр	P _y		
	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 8)	3-я группа (n = 12)
Показатели ОАК			
Гемоглобин, г/л	0,929	1,000	0,783
Гематокрит, %	0,443	0,674	0,347
СОЭ, мм/ч	0,878	0,380	0,055
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	0,102	0,055	0,959
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	0,386	0,779	0,594

Продолжение таблицы 9

Параметр	P _y		
	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 8)	3-я группа (n = 12)
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	0,531	0,833	0,929
Нейтрофилы, %	0,893	0,465	0,123
Моноциты, %	0,686	0,465	0,123
Лимфоциты, %	0,144	0,144	0,205
Показатели ОАК			
Базофилы, %	0,068	0,144	0,107
Эозинофилы, %	0,715	0,593	0,208
Показатели БАК			
АЛТ, ед./л	0,534	0,484	0,814
АСТ, ед./л	0,790	0,310	0,308
Билирубин, мкмоль/л	0,722	0,674	0,415
Креатинин, мкмоль/л	0,286	0,484	0,015
Холестерин, ммоль/л	0,824	0,673	0,238
Мочевина, ммоль/л	0,056	0,623	0,077
Общий белок, г/л	0,477	0,779	1,000
Триглицерид, ммоль/л	0,759	0,799	0,181
ЩФ, ед./л	0,505	0,398	1,000
Альбумин, г/л	0,056	1,000	0,019
Глюкоза, ммоль/л	0,689	0,735	0,824
Примечания: 1-я группа – больные атопическим дерматитом; 2-я группа – больные экземой; 3-я группа – больные псориазом; n – количество выборки; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза P _y – критерий достоверности различий Уилкоксона.			

3.4 Результаты исследований показателей вариабельности сердечного ритма в группах больных хроническими дерматозами после лечения

Массив показателей ВСР у пациентов с кожными нозологиями после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения

мельдониум претерпел изменения по отдельным характеристикам, достоверность которых сопровождалась статистическими различиями (Таблица 10).

Сравнивая показатели больных до и после процесса лечения, как видно из данных таблицы 10, можно отметить, что для пациентов с АтД в показателях ВСР отмечались следующие изменения: достоверное увеличение с 97,4 % до 98,8 % среднего уровня насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2) после лечения, повышение значений индекса активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM) на 3,2 у. е. (69,6 %) и, соответственно, уменьшение индекса активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) на 4,2 у. е. (29,4 %), – которые сопровождалась статистическими различиями.

Также были снижены на 2,2 мс показатели уровня стандартного отклонения всех NN-интервалов (SDNN) и на 1,3 у. е. индекс напряжения Баевского (ИБ). Показатели вагосимпатического баланса (LF/HF) увеличились на 1,7 у. е.

В группе пациентов с экземой уровень насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2) увеличился с 96,7 % до 98,3 % и эти значения сопровождалась статистически достоверными различиями.

Далее, после лечения у больных на 2,5 у. е. увеличились показатели индекса активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM), что составило 65,8 % роста и, наоборот, уменьшились значения индекса активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) на 2,9 у. е. или на 23,6 %, т. е. данные по изменению показателей SIM и PAR у больных с экземой до и после лечения сопровождалась статистически достоверными различиями (Рисунок 15). Кроме того, у 2 человек после лечения стали превалировать показатели SIM вегетативной нервной системы над PAR, т. е. отмечалось смещение вагосимпатического баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС. Значения показателей вагосимпатического баланса (LF/HF) увеличились более чем в 2 раза (на 3,4 у. е.). Показатели стандартного отклонения всех NN-интервалов (SDNN) увеличились на 7,8 мс (15,6 %), а индекса напряжения Баевского (ИБ) уменьшились на 9,5 у. е. (26,2 %) (см. Таблицу 10).

Таблица 10 – Показатели ВСП в группе больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием

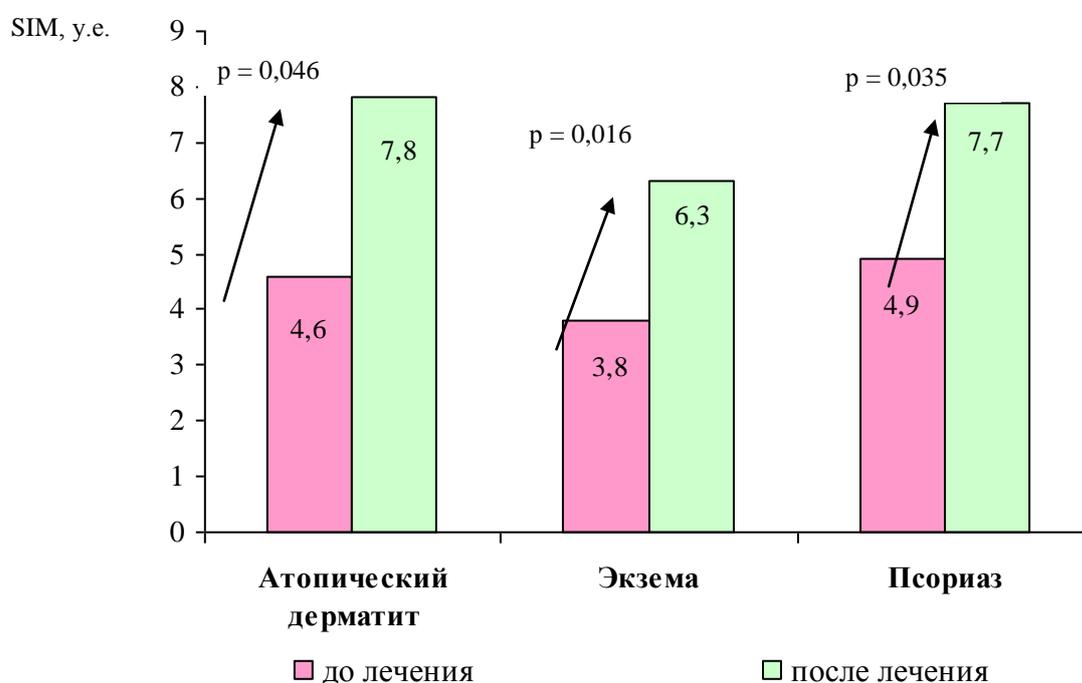
Показатель	Атопический дерматит (n = 11)		Экзема (n = 8)		Псориаз (n = 12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SpO ₂ , %	97,4 (96,9; 97,8)	98,8 (98,3; 99,1)*	96,7 (96,2; 97,4)	98,3 (97,6; 98,9)*	97,6 (97,3; 98,7)	98,6 (98,4; 98,9)*
SIM, ед.	4,6 (0,9; 4,8)	7,8 (3,7; 9,3)*	3,8 (2,8; 4,6)	6,3 (4,1; 8,7)*	4,9 (1,9; 6,4)	7,7 (4,3; 9,8)*
PAR, ед.	14,3 (10,8; 19,4)	10,1 (7,6; 16,4)*	12,3 (10,8; 14,6)	9,4 (7,4; 11,8)*	12,6 (9,4; 16,0)	9,4 (6,1; 11,5)*
SDNN, мс	59,8 (38,9; 88,4)	57,6 (38,4; 80,2)	50,1 (47,7; 57,1)	57,9 (50,2; 66,2)	52,7 (35,6; 63,3)	52,3 (37,6; 54,2)
HRV	8,9 (6,8; 12,1)	8,3 (6,6; 9,9)	7,9 (7,2; 8,5)	8,7 (7,7; 10,1)	7,9 (5,9; 9,3)	7,7 (6,1; 8,6)
ИБ, у. е.	40,5 (15,2; 55,0)	39,2 (13,7; 47,9)	36,3 (25,1; 37,2)	26,8 (17,2; 32,6)	60,1 (20,5; 64,4)	53,5 (29,7; 61,2)
VLF, мс ²	3 985,6 (1 591,0; 4 311,0)	4 351,6 (1 421,5; 6 120,0)	2 169,6 (1 808,8; 2 490,0)	4 787,1 (2 684,8; 5 343,5)	4 033,3 (1 246,3; 5 944,5)	2 492,1 (1 316,5; 2498,3)
LF, мс ²	6 400,9 (1 555,5; 7 271,5)	3 860,9 (2 054,5; 4 260,0)	2 498,5 (675,3; 3 941,3)	4 663,3 (2 826,0; 6 212,0)	3 967,5 (1 260,8; 4 988,0)	4 742,2 (1 268,8; 4 865,0)
HF, мс ²	2 462,2 (660; 2 778)	1 558,6 (618,0; 2 115,5)	1 186,9 (469,0; 1 338, 8)	1 368,6 (427,5; 2 543,0)	1 255,4 (461,8; 1 352,0)	2 874,6 (320,8; 2 954,0)
Total, мс ²	21 076,0 (4 770,5; 21 125,5)	9 771,0 (4 719,0; 14 941,5)	5 854,9 (3 343,0; 8 455,0)	22 194,3 (8 052,03; 23 533,5)	9 233,6 (2 465,0; 13 887,5)	10 109,0 (3 484,0; 11 096,8)
Lf normal, %	71,3 (59,5; 88,0)	72,4 (69,5; 78,0)	67,4 (58,8; 80,8)	77,9 (71,3; 91,5)	67,9 (63,3; 80,5)	72,8 (61,8; 87,3)
Hf normal, %	28,7 (12,0; 40,5)	27,5 (22,0; 30,5)	32,6 (19,3; 41,3)	22,1 (8,5; 28,8)	32,1 (19,5; 36,8)	21,2 (12,8; 38,3)
LF/HF, у. е.	4,9 (1,49; 7,25)	3,2 (2,4; 3,5)	3,2 (1,5; 4,8)	6,6 (2,5; 11,5)	4,7 (1,7; 4,6)	4,5 (1,6; 6,9)

Примечание: * различия в группах больных до и после лечения достоверны ($p < 0,05$); перед скобкой представлены значения в виде медианы, в скобках – интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей; обозначения показателей см. в примечании к таблице 10.

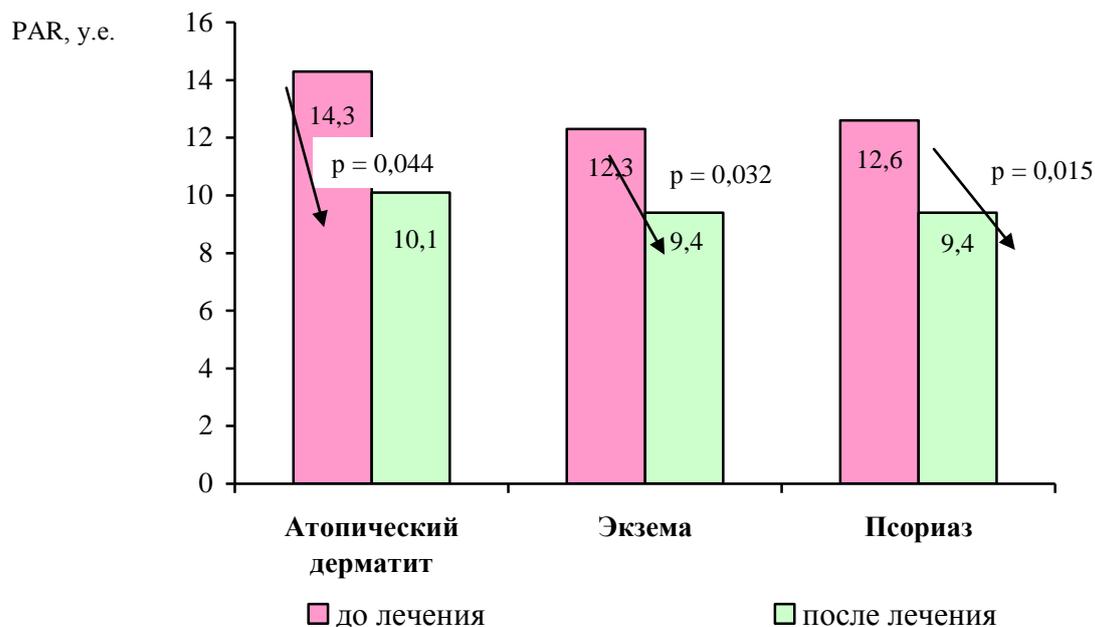
И наконец, для пациентов третьей группы с псориазом в показателях ВСР после лечения выявлено: достоверное увеличение уровня насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2 средневзвешенное значение) с 97,6 % до 98,8 %, повышение значений индекса активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM) на 2,8 у. е. (57,1 %) и, соответственно, уменьшение индекса активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) на 3,2 у. е. (25,4 %), – что, в свою очередь, сопровождалось статистически достоверными различиями.

Индекс напряжения Баевского (ИБ) снизился на 6,6 у. е.

Показатели стандартного отклонения всех NN-интервалов (SDNN) и вагосимпатического баланса (LF/HF) значительно не изменились. Несмотря на имеющиеся различия в показателях ВСР в группе больных хроническими дерматозами до и после лечения, статистически значимыми отличиями характеризовались показатели сатурации крови (SPO_2), SIM и PAR.



(а)



(б)

Рисунок 15 – Динамика изменений показателей симпатической (а) и парасимпатической (б) нервной системы в исследуемых группах больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием

Таким образом, на основании данных ВСП полученных неинвазивным методом, включение мельдония в метаболическую терапию сопровождения хронических дерматозов способствовало снижению активности парасимпатического звена ВНС (PAR, ед.) с одновременным усилением симпатического звена ВНС (SIM, ед.) с более выраженными проявлениями для группы пациентов с атопическим дерматитом, т. е. отмечалась общая тенденция смещения вегетативного тонуса у больных хроническими дерматозами в сторону нарастания симпатической регуляции и снижению общего дисбаланса. Следует отметить и тренд увеличения уровня насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2 , средневзвешенные значения).

Изменения в показателях ВСП по критерию статистической достоверности (критерий достоверности различий Уилкоксона) до и после стандартной

терапии + метаболической терапии сопровождения мельдонием приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Достоверность различий в показателях ВСР по критерию Уилкоксона у больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием

	Параметр временного и интегрального диапазона ВСР						
	SDNN	SpO ₂ , %	SIM, ед.	PAR, ед.	HRV	INB	NN, мс
P _y	1-я группа (n = 11)						
	0,798	0,005*	0,046*	0,044*	0,332	0,959	0,444
	2-я группа (n = 8)						
	0,207	0,011*	0,016*	0,032*	0,207	0,262	1,000
	3-я группа (n = 12)						
	0,530	0,002*	0,035*	0,015*	0,582	0,582	0,157
P _y	Параметр спектрального диапазона ВСР						
	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF/HF, у. е.	Total, мс ²	LF _{normal} , %	HF _{normal} , %
	1-я группа (n = 11)						
	0,332	0,202	0,721	0,507	0,168	0,918	0,918
	2-я группа (n = 8)						
	0,207	0,123	0,779	0,928	0,068	0,207	0,207
	3-я группа (n = 12)						
0,157	0,937	1,000	0,637	0,694	0,530	0,530	
Примечания: * – статистически значимые различия. Здесь: 1-я группа – больные атопическим дерматитом; 2-я группа – больные экземой; 3-я группа – больные псориазом; n – количество обследуемых, SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, SpO ₂ , % – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом, SIM, у. е. – индекс активности симпатического звена ВНС, PAR, у. е. – индекс активности парасимпатического звена ВНС, HRV уд/мин – частота сердечных сокращений, INB у. е. – индекс напряжения регуляторных систем по Р. М. Баевскому, NN (мс) – длительность кардиоинтервалов; P _y – критерий достоверности различий Уилкоксона.							

Критерий достоверности различий Уилкоксона оказался значимым у пациентов всех трех групп для таких интегральных показателей ВСР, как индекс активности симпатического (SIM, ед.) и парасимпатического (PAR, ед.) звена ВНС.

В первой группе пациентов с atopическим дерматитом для показателя индекса активности парасимпатического звена ВНС (PAR, ед.) критерий достоверности различий Уилкоксона составил $P_y = 0,044$; во второй группе с экземой – $P_y = 0,032$; в третьей группе с псориазом – $P_y = 0,015$. Соответственно, для показателя индекса активности симпатического звена ВНС (SIM, ед.) в первой группе – $P_y = 0,046$, во второй группе с экземой – $P_y = 0,016$, в третьей группе с псориазом – $P_y = 0,035$ (Таблица 11). В первой группе с atopическим дерматитом для показателя уровня насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2 , %) он составил $P_y = 0,005$, во второй группе с экземой – $P_y = 0,011$, в третьей группе с псориазом – $P_y = 0,002$ (см. Таблицу 11). Вероятнее всего, это связано с тем, что сниженное содержание насыщения гемоглобина крови кислородом, с одной стороны, является одним из звеньев патогенеза хронических дерматозов, а с другой стороны, как проявление проживания в условиях Среднего Приобья.

На рисунке 16 показано, что уровень насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2 , %) после лечения стал выше.

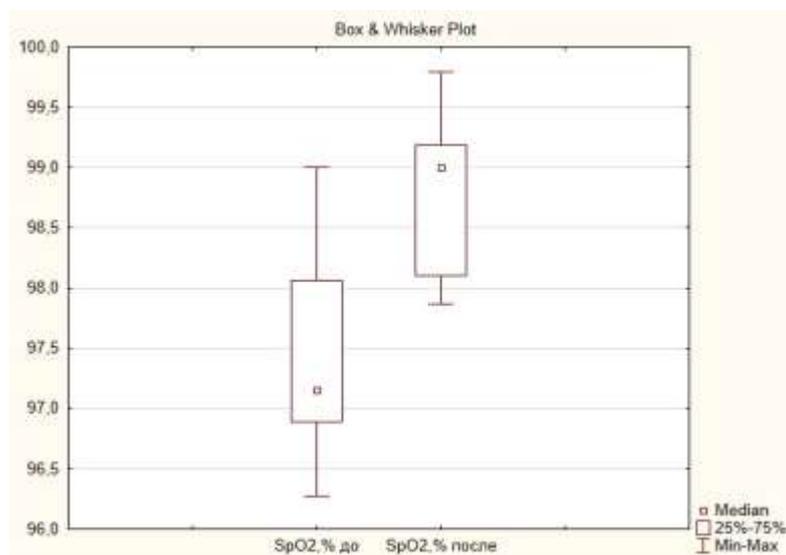


Рисунок 16 – Диаграмма размаха для показателя SpO_2

Показатели ВСР у пациентов с кожными нозологиями после стандартной терапии приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели ВСР в группе больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии

Показатель	Атопический дерматит (n = 11)		Экзема (n = 8)		Псориаз (n = 12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SpO ₂ , %	97,5 (97,1; 98,4)	97,4 (97,0; 97,8)	97,3 (97,0; 98,2)	97,3 (96,2; 98,4)	98,0 (97,6; 98,7)	97,4 (97,3; 98,0)
SIM, ед.	4,8 (0,8; 4,9)	3,3 (1,9; 3,7)	5,6 (4,1; 7,1)	5,9 (1,6; 9,1)	6,6 (3,1; 8,1)	6,9 (1,9; 11,1)
PAR, ед.	15,4 (9,5; 22,7)	14,4 (12,8; 17,3)	10,4 (6,9; 13,8)	13,0 (5,8; 18,0)	10,1 (6,2; 14,2)	11,0 (5,6; 16,2)
SDNN, мс	70,7 (39,5; 102,4)	55,2 (50,6; 61,9)	49,2 (30,9; 59,3)	55,3 (28,0; 65,3)	44,2 (30,2; 56,1)	45,2 (24,4; 57,6)
HRV	9,2 (6,7; 12,4)	8,5 (7,5; 9,4)	7,4 (5,7; 8,4)	8,0 (5,4; 10,5)	6,9 (5,6; 8,1)	7,3 (4,8; 9,1)
ИБ, у. е.	53,6 (9,0; 60,0)	42,2 (19,9; 49,0)	52,5 (32,3; 58,5)	74,1 (17,4; 106,7)	85,7 (24,9; 104,6)	78,0 (19,7; 135,4)
VLF, мс ²	3 081,4 (1 112,5; 3 152,0)	4 228 (2 064,0; 4 233,5)	3 192 (2 061,8; 3 613,8)	5 395,7 (1 534,3; 8 114,8)	2 634 (1 570,8; 3 850,0)	3 118,8 (691,5; 3 843,5)
LF, мс ²	8 000,4 (2 621,5; 11 628,0)	4 178,5 (1 601,0; 4 622,0)	1 714 (997,5; 2 217,5)	4 755,5 (1 373,3; 5 468,8)	3 049,7 (1 050,3; 3 738,0)	2 781,9 (478,0; 3 276,3)
HF, мс ²	5 842,1 (492,0; 8 343,0)	1 616,2 (601,0; 2 600,0)	2 203,8 (650,5; 2 318,3)	2 252,7 (365,0; 2 278,3)	1 024,3 (460,8; 1235,0)	1 636,7 (269,8; 1 164,3)
Total, мс ²	16 924,1 (4 114,0; 23 342,5)	10 022,6 (5 890,0; 14 164,0)	7 110,3 (4 877,3; 8 498,5)	12 403,8 (3 272,5; 13 203,3)	6 708,3 (3 408,3; 9 135,0)	7 537,6 (1 606,8; 7 895,5)
Lf normal, %	65,72 (49,5; 79,5)	64,4 (55,0; 77,0)	54,6 (42,0; 66,8)	73,2 (67,5; 84,0)	69,6 (63,8; 80,3)	64,7 (58,0; 77,5)
Hf normal, %	34,2 (20,5; 50,5)	34,5 (23,0; 45,0)	45,3 (33,3; 58,0)	26,7 (16,0; 32,5)	30,3 (19,8; 36,3)	35,2 (22,5; 42,0)
LF/HF, у. е.	3,4 (0,9; 3,9)	3,6 (1,3; 3,4)	1,7 (0,7; 2,1)	3,9 (2,1; 5,2) *	3,4 (1,7; 4,3)	3,2 (1,4; 3,5)

Примечание: * – Различия в группах больных до и после лечения достоверны ($p < 0,05$); перед скобкой представлены значения в виде медианы, в скобках – интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей; условные обозначения показателей см. в примечании к таблице 11 и таблице 12.

Для пациентов с АтД после стандартной терапии в показателях ВСР отмечались следующие изменения: уменьшение уровня насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2) с 97,5 % до 97,4 %, снижение индекса активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM) на 1,5 у. е. (31,3 %) и индекса активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) на 1,0 у. е., – однако отсутствовали статистически достоверные различия для этих изменений.

Также был снижен на 15,5 мс уровень стандартного отклонения всех NN-интервалов (SDNN) и на 11,4 у. е. индекс напряжения Баевского (ИБ). Показатели вагосимпатического баланса (LF/HF) увеличились на 0,2 у. е. (Таблица 12).

В группе пациентов с экземой, как видно из данных таблицы 12, уровень насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2) не изменился и составил 97,3 %. На 0,3 у. е. (5,4 %) увеличился индекс активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM) и индекс активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) на 2,6 у. е. (25,0 %), однако эти изменения не сопровождались статистическими достоверными различиями.

У одного человека после лечения стали превалировать показатели SIM вегетативной нервной системы над PAR. Показатели стандартного отклонения всех NN-интервалов (SDNN) увеличились на 6,1 мс. Значения индекса напряжения Баевского (ИБ) увеличились на 21,6 у. е. Показатели вагосимпатического баланса (LF/HF) после лечения увеличились в 2,3 раза, что сопровождалось статистически достоверными различиями (см. Таблицу 12).

У пациентов с псориазом после стандартной терапии снизился уровень насыщения артериальной крови кислородом (SPO_2) (средневзвешенное значение) с 98,0 % до 97,4 %, и это изменение не сопровождалось статистически достоверными различиями.

Увеличились показатели индекса активности симпатического звена вегетативной нервной системы (SIM) на 0,3 у. е. (4,5 %) и индекса активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (PAR) на 0,9 у. е. (8,9 %), однако эти вариации не имели статистически достоверных различий.

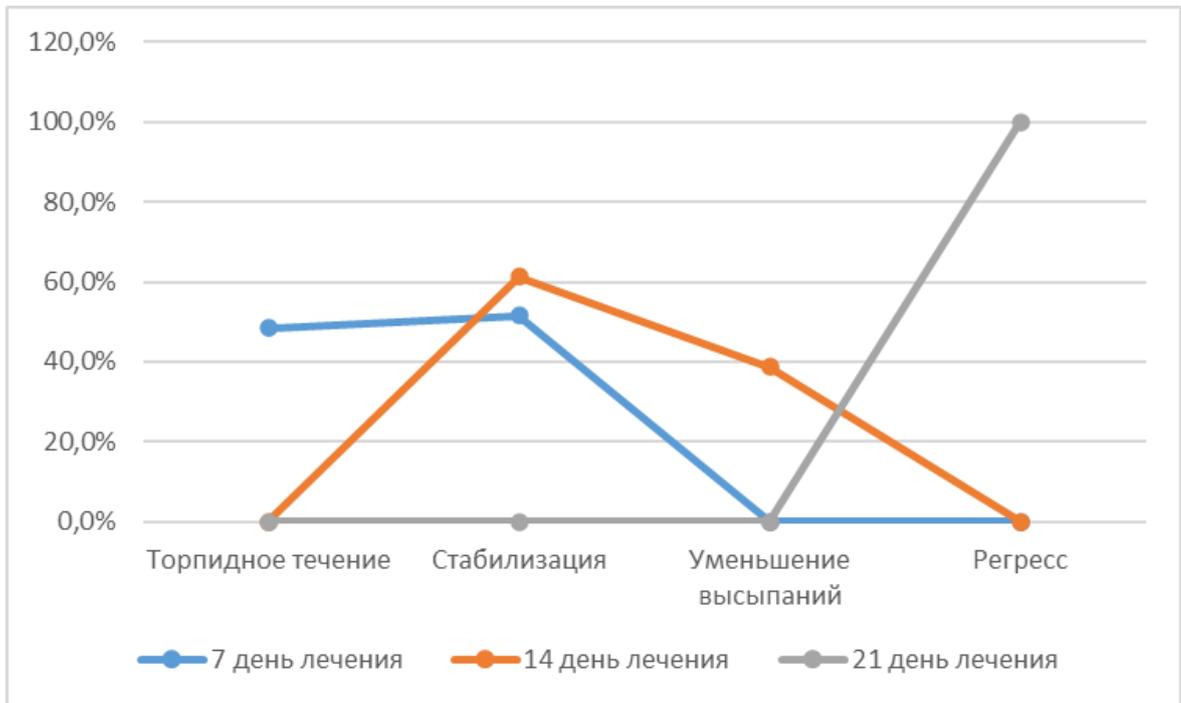
У 2 человек после лечения произошло смещение баланса индекса активности парасимпатического звена ВНС (PAR) в сторону симпатического звена ВНС (SIM). Показатели стандартного отклонения всех NN-интервалов (SDNN) и вагосимпатического баланса (LF/HF) значительно не изменились. Индекс напряжения Баевского (ИБ) после лечения уменьшился на 7,7 у. е., что составило 9,9 % изменений без статистически достоверных различий.

Иными словами, отсутствие статистически достоверных различий при сравнении большинства интегрально-временных показателей ВСР в группах больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии (SIM, PAR, ИБ, HRV) демонстрирует отсутствие существенных изменений в параметрах ВСР и состоянии вегетативной нервной системы у пациентов после проведенного лечения.

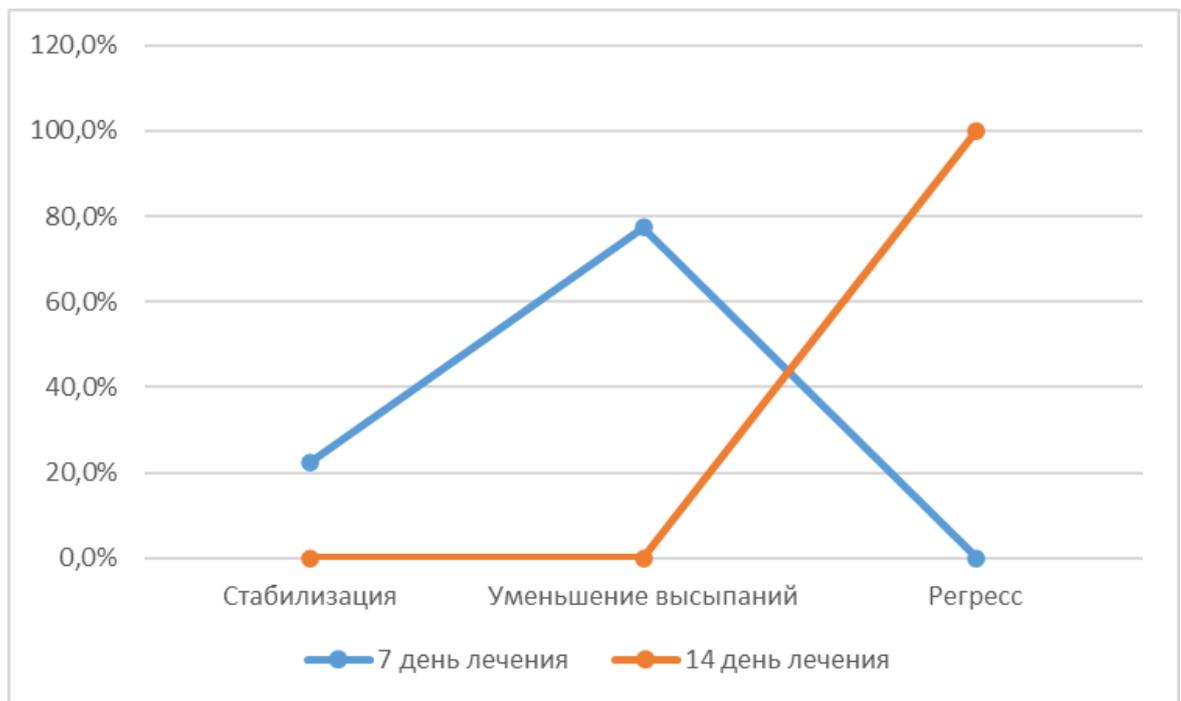
3.5 Сравнительный анализ результатов лечения стандартной терапии и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием у пациентов с хроническими дерматозами

Анализируя эффективность проводимого лечения в группах больных хроническими дерматозами, необходимо отметить, что более выраженный терапевтический эффект отмечался у пациентов после сочетания стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием, полный регресс кожного патологического процесса у пациентов наступил на 14-й день лечения (Рисунок 17б). При этом в группе больных после стандартной терапии полный регресс клинических проявлений отмечался на 21-й день лечения (Рисунок 17а).

Нормализацию сна, повышение работоспособности и отсутствие кожного зуда после сочетания стандартной терапии с метаболической терапией сопровождения мельдонием отметили все пациенты (31 человек – 100 %) с хроническими дерматозами, в то время как после стандартной терапии сон нормализовался у 20 человек (64,5 %), на повышение работоспособности указали 18 человек (58 %), на отсутствие кожного зуда – 21 человек (67,4 %).



а)



б)

Рисунок 17 – Изменение патологического кожного процесса в исследуемых группах больных хроническими дерматозами при стандартной терапии (а) и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (б)

Для сравнения эффективности стандартной терапии больных хроническими дерматозами и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием на основе анализа показателей ВСП был применен непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (Таблица 13). Критический уровень значимости (p) при проверке нулевых гипотез в данном исследовании принимался равным на уровне $p < 0,05$. Сравнительный анализ результативности применения стандартной терапии больных атопическим дерматитом, экземой и псориазом и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием показал, что в показателях характера симпатико-парасимпатических соотношений после курса лечения с включением мельдония у пациентов отмечался сдвиг вегетативной регуляции в сторону нарастания влияния симпатического и, соответственно, ослабления парасимпатического отдела ВНС, чего не наблюдалось после стандартной терапии. Такие изменения в показателях ВСП сопровождались статистически достоверными различиями (см. Таблицу 13), что доказывает большую эффективность применения метаболической терапии сопровождения мельдонием в сравнении со стандартными алгоритмами лечения.

Таблица 13 – Сравнение эффективности методов стандартной терапии и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием больных хроническими дерматозами на основе анализа показателей ВСР с применением критерия Краскела – Уоллиса

Группы	Интегральные показатели			Спектральные показатели		
	SpO ₂ , %	SIM, ед.	PAR, ед.	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²
	Значение критерия Краскела – Уоллиса					
1-я группа	0,0007*	0,047*	0,034*	0,92	0,92	0,86
2-я группа	0,017*	0,043*	0,041*	0,83	0,20	0,91
3-я группа	0,048*	0,004*	0,037*	0,28	0,37	0,43

Примечания: * – статистически значимые различия; 1-я группа – больные атопическим дерматитом; 2-я группа – больные экземой; 3-я группа – больные псориазом; SpO₂, % – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом; SIM, у. е. – индекс активности симпатического звена ВНС; PAR, у. е. – индекс активности парасимпатического звена ВНС; VLF (мс²) – спектральная мощность ВСР в диапазоне ультранизких частот; LF (мс²) – спектральная мощность ВРС в диапазоне низких частот; HF (мс²) – спектральная мощность ВРС в диапазоне высоких частот.

После стандартной терапии в сочетании метаболической терапии сопровождения мельдонием у 5 пациентов с хроническими дерматозами отмечалось смещение вагосимпатического баланса в сторону преобладания симпатического отдела ВНС, что сопровождалось статистически достоверными различиями.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, страдающих хроническими дерматозами, преобладает парасимпатическая вегетативная регуляция, зуд усиливается преимущественно в ночное время, развивается бессонница, снижается качество жизни, уменьшается работоспособность, что и является прямым показанием к назначению мельдония. Включение мельдония в метаболическую терапию сопровождения стандартного лечения больных с хроническими дерматозами способствовало улучшению течения хронических дерматозов, регрессу кожных проявлений, увеличению степени насыщения

гемоглобина артериальной крови кислородом и снижению сроков лечения. В то же время, его прием не оказал отрицательного влияния на клинико-лабораторные и инструментальные показатели ВСР у пациентов с хроническими дерматозами в исследуемых группах.

Данные результаты позволяют говорить о повышении эффективности лечения у пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, путем применения мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения.

С одной стороны, можно предположить, что преобладающая парасимпатическая вегетативная регуляция у пациентов с хроническими дерматозами является приспособительной реакцией регуляторных систем на неблагоприятную экологическую обстановку в условиях севера. С другой стороны, преобладание парасимпатического тонуса ВНС объясняет наличие зуда у больных хроническими дерматозами. В представленных выборках групп лиц, как контрольной группы, так и среди больных хроническими дерматозами, преобладали лица с парасимпатоническим тонусом ВНС, что является распространенным фактом для лиц, проживающих в условиях северных широт, в том числе ХМАО – Югры [117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические дерматозы, в том числе атопический дерматит, экзема и псориаз, остаются важной медико-социальной проблемой, что связано с их широкой распространенностью, хроническим течением, высоким удельным весом больных, нуждающихся в стационарном лечении, формированием инвалидизирующих форм заболевания, психопатологических расстройств, личностной и социальной дезадаптации больных [6, 30, 51, 62, 87].

Анализ литературных источников показывает, что эти заболевания кожи часто относят к «болезням цивилизации», подчеркивая значительный рост заболеваемости в силу стремительного темпа жизни общества [55, 109, 124, 126], а также влияние неблагоприятных социально-экономических и экологических факторов на их распространение и особенности клинического течения [71, 95, 123].

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра в течение многих лет относится к территориям Российской Федерации, приравненным к районам Крайнего Севера [83], и является дискомфортно-экстремальной для человека зоной по погодно-климатической и санитарно-экологической ситуации. Географическое положение округа определяет его умеренно суровый континентальный климат с резкими перепадами температуры и атмосферного давления, продолжительной (до 7–8 месяцев) и холодной зимой, геомагнитными возмущениями, измененным световым режимом и недостатком ультрафиолета [44]. Климатические условия Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, характеризующиеся пониженным парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе, вызывают у жителей данной территории снижение давления кислорода крови, признаки гипоксии и преобладание парасимпатической вегетативной регуляции нервной деятельности, что повышает нагрузку на адаптационные возможности организма [15, 86]. Кроме того, длительное проживание на Севере формирует такие устойчивые факторы риска, как долговременное пребывание в помещениях и гиподинамию, что усугубляет

риск развития гипоксии [9, 31].

Снижение снабжения тканей кислородом, который играет главную роль в процессе тканевого дыхания, происходящего в митохондриях при биологическом окислении питательных веществ, приводит к нарушению клеточного метаболизма и является ключевым звеном патогенеза многих патологических состояний заболеваний [59, 74, 86]. Тканевая гипоксия и метаболические расстройства, наряду с другими составляющими так называемого «северного стресса» или «синдрома полярного напряжения» [120], приводят к адаптивным сдвигам, направленным на приспособление к общему биологическому механизму гипоксии [31]. Аналогичные процессы развиваются и у пациентов с хроническими дерматозами, длительно проживающих в дискомфортных климатогеографических регионах [27, 86, 92], что негативно сказывается на течении заболеваний кожи. При этом данный вопрос в литературе практически не освещен.

Это дало основание изучить возможность нивелирования таких неблагоприятных северных факторов, как снижение давления кислорода крови, гипоксия и преобладание парасимпатической вегетативной регуляции нервной деятельности путем включения в метаболическую терапию стандартного лечения atopического дерматита, псориаза и экземы у пациентов, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра, мельдония. Мельдоний относится к антигипоксантам, улучшающим метаболизм и энергообеспечение тканей, восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, снижает перекисное окисление липидов, стабилизирует клеточные мембраны, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищает их от повреждения и оказывает тонизирующее влияние [27, 86, 89, 92].

Для достижения цели и поставленных задач, на кафедре многопрофильной клинической подготовки БУ ВО «Сургутский государственный университет» на базе Сургутского кожно-венерологического диспансера в исследовании приняли участие 90 (n = 90) человек с хроническими дерматозами, проживающие на территории города Сургута и Сургутского района ХМАО – Югры. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу представляли пациенты с atopическим

дерматитом ($n = 30$), 2-ю группу – пациенты с экземой ($n = 30$), 3-ю группу – пациенты с псориазом. Также была сформирована контрольная группа лиц (сотрудники диспансера и университета), в которую входило 30 человек ($n = 30$) без кожных заболеваний: 17 (56,7 %) мужчин, 13 (43,3 %) женщин. Средний возраст составил ($35,6 \pm 1,5$) года.

Среди 90 пациентов с хроническими дерматозами, включенных в исследование, преобладали представители мужского пола – 53 человека (59 %). Лиц женского пола – 37 (41 %). Средний возраст больных составил ($36,5 \pm 1,7$) года. При этом средний возраст у пациентов с АД составил ($32,3 \pm 2,8$) года, с экземой – ($43,8 \pm 3,0$) года, с псориазом – ($33,4 \pm 2,5$) года. Число пациентов молодого возраста было в 2,2 раза больше, чем лиц других возрастных категорий вместе взятых. Доля лиц работоспособного возраста (от 18 до 59 лет) составила 92,2 %.

Длительность течения заболевания колебалась в пределах от 5 до 51 года, средняя продолжительность течения заболевания определилась в 9,6 года. Средняя продолжительность течения заболеваний у больных в первой группе с атопическим дерматитом – 8,8 года, во второй группе с экземой – 9 лет, в третьей группе с псориазом составила 11 лет.

Самыми распространенными жалобами были выраженный кожный зуд, который беспокоил 82 пациента, что составило 91,0 %; сниженную работоспособность отметили 68 (75,5 %) человек; на беспокойный сон жаловались 62 (68,9 %) больных, на сухость кожи – 27 (30,0 %), на болезненность кожи в месте патологического процесса – 17 (18,9 %) пациентов.

Все пациенты были консультированы врачом-терапевтом на предмет наличия сопутствующих заболеваний. В результате у 25 (27,8 %) человек из 90 отмечалось наличие сопутствующей патологии ряда органов и систем организма.

Присутствие у одного обследуемого сразу нескольких соматических заболеваний, т. е. коморбидность, имела в каждой группе обследуемых у троих, в общем, у 9 человек (10 %). Во время участия в исследовании все пациенты были полностью компенсированы и сопутствующие заболевания были в ремиссии.

Общий анализ крови, БАК, ОАМ у всех пациентов находились в диапазоне допустимых нормальных значениях. У 74,4 % преобладал индекс активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы, а у 25,6 % – индекс симпатического звена вегетативной нервной системы.

Критерии включения мельдония в метаболическую терапию сопровождения комплексного лечения пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом определялись на основании интерпретации жалоб пациентов, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни, клинических и лабораторных данных, неинвазивных методов обследования.

Клинические критерии: выраженный кожный зуд, беспокойный сон, сниженная работоспособность, тяжелая степень хронического дерматоза и длительность более 5 лет, длительность проживания на севере 10 и более лет.

Лабораторно-инструментальные критерии: преобладание парасимпатического звена ВНС и ваготонического вегетативного тонуса, средний уровень насыщения артериальной крови кислородом (SPO₂) менее 98 %.

Из 90 пациентов с хроническими дерматозами данным критериям соответствовали 62 человека, каждый из которых имел минимум 2 клинических и 1 лабораторно-инструментальный критерий, их разделили на две равные группы по 31 человеку (11 человек – с атопическим дерматитом, 8 – с экземой, 12 – с псориазом) в каждой группе.

I. Стандартная лекарственная терапия в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК в течение 21 дня:

- 1) атопический дерматит: ГКС наружно на пораженные участки кожи, антигистаминные препараты;
- 2) экзема: ГКС или ГКС в комбинации с антибактериальными средствами наружно на пораженные участки кожи, антигистаминные препараты;
- 3) псориаз: ГКС наружно на пораженные участки кожи, селективная фототерапия (СФТ) 15 процедур на курс лечения.

II. Стандартная лекарственная терапия в соответствии с Клиническими рекомендациями РОДВК в сочетании с метаболической терапией сопровождения

мельдонием по 500 мг в сутки утром до еды в течение 14 дней.

По окончании лечения всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование (ОАК, БАК, ОАМ), оценивалась степень тяжести и площадь поражения кожных покровов и осуществлялась регистрация показателей variability сердечного ритма (ВСР) неинвазивным способом.

Анализируя эффективность проводимого лечения в группах больных хроническими дерматозами, необходимо отметить, что более выраженный терапевтический эффект отмечался у пациентов после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием, полный регресс кожного патологического процесса у пациентов наступил на 14-й день лечения. При этом в группе больных после стандартной терапии полный регресс клинических проявлений отмечался на 21-й день лечения. Нормализацию сна, повышение работоспособности и отсутствие кожного зуда после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием отметили все пациенты (31 человек – 100 %) с хроническими дерматозами; в то время как после стандартной терапии нормализацию сна – 20 человек (64,5 %), повышение работоспособности – 18 человек (58 %) и отсутствие кожного зуда – 21 человек (67,4 %).

В ходе данной работы получены убедительные данные, что включение мельдония в метаболическую терапию сопровождения стандартного лечения больных хроническими дерматозами способствовало: улучшению течения хронических дерматозов, регрессу кожных проявлений, увеличению степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом и снижению сроков лечения. В то же время, его прием не оказал отрицательного влияния на клинико-лабораторные и инструментальные показатели ВСР у пациентов с хроническими дерматозами в исследуемых группах.

Данные результаты позволяют говорить о повышении эффективности лечения больных атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, путем применения мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Впервые получены результаты применения мельдония в метаболической терапии сопровождения стандартного лечения у пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера, что привело к сдвигу вегетативной регуляции в сторону нарастания влияния симпатического и, соответственно, ослабления парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; к повышению уровня периферической кислородной сатурации на 1,0 % – 1,6 %; к купированию зуда кожи, нормализации сна и повышению работоспособности; сокращению средних сроков лечения на 7 дней, что доказывает эффективность его использования в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения.

Полученные результаты могут быть использованы в практической дерматологии для повышения эффективности терапии псориаза, экземы, атопического дерматита, а также при проведении практических занятий по дерматовенерологии для студентов, клинических ординаторов, аспирантов и курсантов факультета усовершенствования врачей (ФУВ).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с atopическим дерматитом, экземой и псориазом, длительно проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, выраженный кожный зуд отмечался в 91,0 % случаев (из них четверть – пациенты с псориазом), сниженная работоспособность – в 75,5 % случаев, беспокойный сон – в 68,9 %, сухость кожи – в 30,0 % (из них половина – пациенты с atopическим дерматитом, а треть – с псориазом), болезненность кожи в области высыпаний – в 18,9 % случаев; парасимпатикотония зарегистрирована у 73,3 % пациентов с atopическим дерматитом, у 70,0 % пациентов с экземой и у 56,7 % – с псориазом, что объясняется длительным проживанием в дискомфортных климатогеографических условиях и позволяет рассмотреть парасимпатическую регуляцию вегетативной нервной системы как приспособительную реакцию регуляторных систем на неблагоприятную экологическую обстановку в условиях Крайнего Севера; средний уровень периферической кислородной сатурации у пациентов с экземой, atopическим дерматитом и псориазом находился в диапазоне нормальных значений, однако был на 3,4 %, 0,9 % и 0,6 % соответственно ниже аналогичного показателя у лиц, не имеющих хронических заболеваний кожи, что связано с пониженным парциальным давлением кислорода в атмосферном воздухе региона Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

2. Применение мельдония у пациентов с atopическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера, приводило к сдвигу вегетативной регуляции в сторону нарастания влияния симпатического и, соответственно, ослабления парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (что доказано повышением в 2 раза индекса SIM при уменьшении на треть индекса PAR в отличие от пациентов, получавших стандартную терапию), к повышению уровня периферической кислородной сатурации на 1,0 % – 1,6 % (чего не наблюдалось после стандартной терапии), к купированию зуда кожи, нормализации сна и повышению работоспособности у 100 % пациентов против

67,4 %, 64,5 % и 58,0 % соответственно в группе больных, получавших только стандартное лечение, к сокращению средних сроков лечения на 7 дней (что доказывает эффективность его использования в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения).

3. Использование мельдония в качестве метаболической терапии сопровождения стандартного лечения больных с atopическим дерматитом, экземой и псориазом, проживающих в условиях Крайнего Севера, является обоснованным при жалобах на выраженный зуд кожи, нарушение сна и сниженную работоспособность, а также при тяжелом течении хронического дерматоза и его длительности более 5 лет, при времени проживания на севере 10 и более лет, при преобладании парасимпатического звена вегетативной нервной системы и ваготонического вегетативного тонуса и среднем уровне периферической кислородной сатурации менее 98 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с атопическим дерматитом, экземой и псориазом со стажем проживания в условиях Крайнего Севера 10 и более лет, длительностью заболевания более 5 лет, при наличии клинических (выраженный кожный зуд, беспокойный сон, сниженная работоспособность, тяжелая степень хронического дерматоза) и/или лабораторно-инструментальных (преобладание парасимпатического звена вегетативной нервной системы и ваготонического вегетативного тонуса, средний уровень насыщения артериальной крови кислородом менее 98 %) критериев целесообразно применение мельдония (500 мг в сутки утром до еды в течение 14 дней) в качестве элемента метаболической терапии сопровождения стандартного лечения как в амбулатории, так и в условиях стационара.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АтД	атопический дерматит
БАК	биохимический анализ крови
ВНС	вегетативная нервная система
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ГКС	глюкокортикостероиды
ДОРС	дифференцированная оценка состояний сниженной работоспособности
ЕМИСС	единая межведомственная информационно-статистическая система
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИНБ	индекс напряженности регуляторных систем Р. М. Баевского
КИ	кардиоинтервал
НС	нервная система
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
РФ	Российская Федерация
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СП	среднее Приобье
ССС	сердечно-сосудистая система
СурГУ	Сургутский государственный университет
СФТ	селективная фототерапия
ФСО	функциональная система организма
ФУВ	факультет усовершенствования врачей
ХМАО	Ханты-Мансийский автономный округ
ЦАМФ	циклический аденозинмонофосфат

ЦГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
CRSsNP	хронический риносинусит с носовыми полипами
EASI	индекс тяжести и площади поражения при экземе
HF	спектральная мощность высоких частот
HF norm	нормализованная спектральная мощность высоких частот
HR	частота сердечных сокращений
LF	спектральная мощность низких частот
LF norm	нормализованная спектральная мощность низких частот
LF/HF	отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей
PASI	индекс тяжести и площади поражения при псориазе
PAR	индекс активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы
SCORAD	индекс тяжести и площади поражения при атопическом дерматите
SIM	индекс активности симпатического отдела вегетативной нервной системы
SpO ₂	уровень оксигемоглобина
Total Power	общая спектральная мощность
VAS	визуально-аналоговая шкала
VLF	спектральная мощность очень низких частот

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н. А. Эпоха глобального синергизма и концепция выживания / Н. А. Агаджанян // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий : тезисы докладов международного симпозиума. – М. : КРУК. – 1999. – С. 116.
2. Агаджанян, Н. А. Человек в условиях Севера / Н. А. Агаджанян, П. Г. Петрова. – М. : КРУК, 1996. – 208 с.
3. Аксенова, О. И. Состояние вегетативной нервной регуляции у больных атопическим дерматитом / О. И. Аксенова, В. Н. Марченко, К. Н. Монахов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Том 7. – № 4. – С. 15–17.
4. Алейникова, Т. В. Вариабельность сердечного ритма / Т. В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1. – С. 17–23.
5. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65.
6. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 22–33.
7. Асхаков, М. С. Псориаз: особенности течения и терапии / М. С. Асхаков // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 17–21.
8. Атопический дерматит / К. Н. Суворова, А. А. Антоньев, С. И. Довжанский, М. Ф. Писаренко. – Саратов : Изд-во Саратовского ун-та, 1989. – 211 с.
9. Багнетова, Е. А. Культура здоровья населения в условиях Среднего Приобья / Е. А. Багнетова, В. И. Корчин // Экология человека. – 2010. – № 7. – С. 7.

10. Баевский, Р. М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – Т. 1. – № 1. – С. 54–64.
11. Баевский, Р. М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья / Р. М. Баевский // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. – 2003. – Т. 89. – № 4. – С. 473–487.
12. Баевский, Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин // М. : Наука, 1984. – С. 221.
13. Баевский, Р. М. Научно-теоретические основы использования анализа variability сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма / Р. М. Баевский // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2002. – Том 2. – С. 11–17.
14. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // М. : Медицина. – 1997. – С. 235.
15. Башкатова, Ю. В. Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях Ханты-Мансийского автономного округа Югры / Ю. В. Башкатова, В. А. Карпин // Экология человека. – 2014. – № 5. – С. 9–15.
16. Билая, И. Н. Особенности течения и лечения атопического дерматита при наличии сопутствующей патологии / И. Н. Билая // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2000. – Т. 2. – № 3. – С. 130–133.
17. Благинина, И. И. Особенности вегетативной регуляции у больных псориазом с нарушениями психоэмоционального статуса / И. И. Благинина, П. Д. Бахтояров // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. – 2015. – № 19. – С. 7–8.
18. Браун, Р. Г. Практическая дерматология / Р. Г. Браун, Д. Бурк, Т. Канлифф. – Медпресс-информ, 2011. – 360 с.
19. Бутов, Ю. С. Изучение уровня свободного и общего холестерина эпидермиса у больных экземой и атопическим дерматитом / Ю. С. Бутов,

К. В. Попов, А. С. Парфенов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 4. – С. 31–35.

20. Бутова, Ю. С. / Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова // Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.

21. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.

22. Веретельник, К. А. Состояние вегетативной нервной системы у больных псориазом, осложненным малассезиозом кожи / К. А. Веретельник, В. П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – Т. 1. – С. 243–244.

23. Гайдукова, И. З. Вариабельность сердечного ритма у больных псориазическим артритом: взаимосвязь с системным воспалением и традиционными факторами сердечнососудистого риска / И. З. Гайдукова, Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 88–92.

24. Генетические маркеры псориаза / А. Б. Рахматов, И. В. Чиченина, Л. И. Дизик, Н. Н. Бодрова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 5. – С. 40–43.

25. Глазырина, П. В. Механизмы регуляции вегетативных функций организма : учебное пособие для студентов биол. и мед. специальностей вузов / П. В. Глазырина, Т. Д. Бурмистрова, Н. Н. Карауловский. – М. : Высш. шк., 1983. – 144 с.

26. Горбунова, А. А. Мельдоний: связь строения, структуры и свойств / А. А. Горбунова, С. Ю. Киреев, И. В. Рашевская // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 2(18). – С. 92–99.

27. Горшкова, А. В. Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хроническими дерматозами / А. В. Горшкова, Ю. Э. Русак, С. Н. Русак // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – №. 4. – С. 59–61.

28. Дащук, А. М. Кожные болезни / А. М. Дащук. – Харьков : Основа,

2012. – 203 с.

29. Дерматовенерология: учебник для студентов высших учебных заведений / В. В. Чеботарёв, О. Б. Тамразова, Н. В. Чеботарёва, А. В. Одинец. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 584 с.

30. Диагностическая значимость «кожных знаков» при хронических диффузных заболеваниях печени / О. Н. Позднякова, О. Б. Немчанинова, Т. Б. Решетникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 9. – С. 38–41.

31. Доршакова, Н. В., Карапетян Т.А. Особенности патологии жителей Севера / Н. В. Доршакова, Т. А. Карапетян // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 48–52.

32. Елисеев, Ю. Ю. Заболевания кожи, полный справочник / Ю. Ю. Елисеев. – Москва : Эксмо, 2009. – 802 с.

33. Еськов, В. М. Закономерность изменения синергических взаимоотношений в системах регуляции биологических динамических систем организма млекопитающих под действием внешних факторов / В. М. Еськов, О. Е. Филатова, Ю. М. Попов // Научные открытия. Сборник кратких описаний. – Москва, 2004. – Т. 1. – С. 12–15.

34. Еськов, В. М. Экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа : Ч. I / В. М. Еськов, О. Е. Филатова // Общие вопросы действия экологических факторов на природные и урбанизированные экосистемы. – Самара : Офорт, 2004. – 168 с.

35. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации / Л. Ф. Знаменская, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова, А. А. Минеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 20–29.

36. Зуевский, В. П. Окружающая среда и здоровье населения ХМАО : монография / В. П. Зуевский. – Сургут, 2001. – 70 с.

37. Зуевский, В. П. Экологическая ситуация и медицинские проблемы в Ханты-Мансийском автономном округе / В. П. Зуевский // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере : сборник материалов

Всероссийской науч.-практ. конференции. – Сургут, 2000. – Ч. 1. – С. 59–64.

38. Иванов, О. Л. Кожные и венерические болезни / О. Л. Иванов, Н. С. Потекаев. – М. : Медицина, 1997. – 312 с.

39. Иванова, Т. Н. Психоэмоциональное напряжение как фактор риска соматических заболеваний в условиях Европейского Севера / Т. Н. Иванова, О. А. Юдинцева, С. Н. Одинцова // Экология человека. – 1998. – № 2. – С. 35–36.

40. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза / А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, Л. Ф. Знаменская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 4. – С. 33–38.

41. Карпин, В. А. Медико-экологический мониторинг внутренних болезней на урбанизированном Севере : специальность 03.00.16 «Экология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Карпин Владимир Александрович ; Северный государственный медицинский университет. – Архангельск, 2002. – 43 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Северный государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

42. Карпин, В. А. Мониторинг заболеваемости коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа / В. А. Карпин, А. Б. Гудков, В. Н. Катюхин // Экология человека. – 2003. – № 3. – С. 3–5.

43. Катунина, Б. И. Экзема / Б. И. Катунина. – Киев : Здоровья, 1989. – 176 с.

44. Климатогеографические особенности Ханты-Мансийского автономного округа-Югры и их влияние на здоровье населения / Т. Я. Корчина, В. И. Корчин, И. В. Лапенко [и др.] // Вестник угроведения. – 2014. – № 3 (18). – С. 9.

45. Клинико-морфологическое обоснование комплексного подхода к лечению легких и среднетяжелых форм псориаза / А. И. Новиков, В. А. Охлопков, О. В. Правдина [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 1-4 (73). – С. 61–65.

46. Кожанов, А. С. Оптимизация лечения распространенного вульгарного псориаза / А. С. Кожанов, М. Б. Усубалиев, А. И. Кадырова // Вестник КГМА им.

И. К. Ахунбаева. – 2018. – №. 1. – С. 37–40.

47. Кожные маркеры сахарного диабета / С. Г. Лыкова, О. Б. Немчанинова, О. Н. Позднякова [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 12. – С. 902–907.

48. Кондратьева, Ю. С. Оценка факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориазом / Ю. С. Кондратьева, С. Н. Шаньшин, А. А. Ведлер // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 36–41.

49. Круглова, Л. С. Влияние наружной противовоспалительной терапии на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Оптимизация схем лечения атопического дерматита / Л. С. Круглова, Д. Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – №. 4. – С. 73–82.

50. Кубанов, А. А. Итоги деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерология, в 2020 году: работа в условиях пандемии / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – № 97 (4). – С. 08–32.

51. Кубанов, А. А. Российский регистр больных хроническими заболеваниями кожи / А. А. Кубанов, А. А. Алмазова, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 16–20.

52. Кубанова, А. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практических врачей / А. А. Кубанова, В. И. Кисина, Л. А. Блатун. – Москва, 2012. – С. 406–407.

53. Кудлинская, Г. С. Клинические случаи сочетанных заболеваний. Псориаз и атопический дерматит / Г. С. Кудлинская, И. В. Хамаганова, О. Н. Померанцев // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 4. – С. 22–26.

54. Кунгуров, Н. В. Особенности и тенденции заболеваемости и распространенности псориаза в субъектах Российской Федерации за период 2009–2017 гг. / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, Т. А. Сырнева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – №. 8. – С. 9–15.

55. Курдина, М. И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза / М. И. Курдина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3–8.
56. Кутасевич, Я. Ф. Современный взгляд на проблему псориаза / Я. Ф. Кутасевич // Дерматология и венерология. – 2002. – Т. 2. – № 16. – С. 3–10.
57. Ларина, В. Н. Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности / В. Н. Ларина, Д. Г. Карпенко // Врач. – 2022. – Т. 33. – № 4. – С. 56–62. DOI: 10.29296/25877305-2022-04-08.
58. Леонова, А. Б. Дифференциальная диагностика состояний сниженной работоспособности / А. Б. Леонова, С. Б. Величковская // Психология психических состояний : Вып. 4. / под ред. А. О. Прохорова. – Казань, 2002. – С. 326–344.
59. Леонова, Е. В. Гипоксия. Патофизиологические аспекты : учебно-методическое пособие / Е. В. Леонова, Ф. И. Висмонт // Мн. : БГМУ, 2002. – 14 с.
60. Лыкова, С. Г. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния / С. Г. Лыкова, А. В. Спицына, М. А. Моржанаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 93–98.
61. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 2-е изд. – М. : Медпрактика-М, 2003. – 314 с.
62. Малишевская, Н. П. Состояние и нозологическая структура инвалидности по причине заболеваний кожи среди населения Свердловской области / Н. П. Малишевская, М. В. Пазина // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – Т. 2. – № 2. – С. 83–86.
63. Маринина, Г. Н. Лечение псориаза / Г. Н. Маринина, В. С. Маринин. – 4-е изд., перераб. – Харьков : Спектр, 2000. – С. 104.
64. Маринина, Г. Н. Лечение псориаза / Г. Н. Маринина, В. С. Маринин. – Харьков, 2007. – 104 с.
65. Место мeldonия в метаболической цитопротекции /

В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. А. Ялымов [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2013. – Т. 21. – № 9. – С. 448–453.

66. Милькото, Н. А. Возможности оптимизации диагностики и лечения резистентных форм атопического дерматита и экземы / Н. А. Милькото, О. В. Панкратов, И. Г. Шиманская // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : ежегодный сборник научных трудов. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 46–52.

67. Мельниченко, Н. Е. Учебное пособие ГБОУ ВПО Амурская ГМА / Н. Е. Мельниченко, В. В. Ковалева. – Благовещенск, 2013. – с. 44.

68. Минеева, А. А. Результаты изучения генетических факторов предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации / А. А. Минеева, О. С. Кожушная, Л. Ф. Знаменская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 78–90.

69. Мордовцев, В. Н. Роль наследственных факторов при псориазе : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мордовцев Владимир Николаевич ; Центр. науч.-исслед. кожно-венерол. ин-т. Ин-т мед. генетики АМН СССР. – Москва, 1977. – 34 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Центральный научно-исслед кожно-венерол. ин-т. – Текст : непосредственный.

70. Мордовцев, В. Н. Генетические исследования при псориазе / В. Н. Мордовцев, А. С. Сергеев, П. М. Алиева // Сов. Медицина. – 1981. – № 2. – С. 81–85.

71. Мордовцев, В. Н. Псориаз (патогенез, клиника, лечение) / В. Н. Мордовцев, А. Г. Мушег, В. И. Апыбанова // Кишинев : Штинца, 1991. – 186 с.

72. Мухамадеева, О. Р. Уровень и структура заболеваемости населения болезнями кожи и подкожной клетчатки / О. Р. Мухамадиева, Н. Х. Шарафутдинова, В. В. Полунина // Медицинский журнал. – 2019. – Т. 25. – №. 2. – С. 82–88.

73. Мэшфорд, М. А. Дерматология. Справочник / М. А. Мэшфорд, Г. Фишер, Р. Маркс. – Москва : Литера. – 2005. – 480 с.
74. Нагорная, Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 186–190.
75. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2013. – № 6. – С. 62.
76. Недогада, С. В. Мельдоний как наднозологический препарат / С. В. Недогада // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 5–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208.
77. Нифонтова, О. Л. Эколого-географическая характеристика среднего приобья / О. Л. Нифонтова // Экология человека. – 2006. – № 9. – С. 3–7.
78. Патология человека на Севере / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, А. Г. Марачев [и др.]. – М. : Медицина. – 1985. – Т. 416. – С. 1.
79. Гаранян, Л. Г. Оптимизация ведения больных вульгарным псориазом с учетом коморбидности, психического статуса и социально-экономического фактора : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гаранян Лусинэ Гарегиновна ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва, 2020. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 24. – Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.
80. Пивень, Е. А. Анализ распространенности сопутствующей патологии среди населения города Москвы, страдающего хроническими дерматозами / Е. А. Пивень, Н. П. Пивень, Н. С. Манякина // Земский врач. – 2014. – Т. 2. – № 23. – С. 45–46.
81. Пинсон, И. Я. К вопросу о патогенезе псориаза / И. Я. Пинсон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 24–27.

82. Попов, В. В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В. В. Попов, Л. П. Фрицше // Украинский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 1–8.

83. Постановление Правительства РФ от 16.11.2021 N 1946 «Об утверждении перечня районов Крайнего Севера и местностей, приравненных к районам Крайнего Севера, в целях предоставления государственных гарантий и компенсаций для лиц, работающих и проживающих в этих районах и местностях, признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации и признании не действующими на территории Российской Федерации некоторых актов Совета Министров СССР»

84. Потехаев, Н. С. Экзема: ремарки к современным представлениям / Н. С. Потехаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 67–73.

85. Потехаев, Ю. О. Экзема: аспекты истории и современные представления / Ю. О. Потехаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 102–107.

86. Применение кислородосодержащей эмульсии для повышения оксигенации кожи / С. Н. Русак, Е. Н. Ефанова, М. Ю. Русак, А. В. Горшкова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – Т. 2. – № 36. – С. 74–79.

87. Раева, Т. В. Психические расстройства в дерматологической практике : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Раева Татьяна Викторовна ; Тюменская медицинская академия. – Тюмень, 2006. – 48 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Науч.-исслед. ин-т псих. здоровья Том. науч. центра СО РАМН. – Текст : непосредственный.

88. Роль CD45RA+, CD45RO+ лимфоцитов в патогенезе псориаза / В. Р. Хайрутдинов, А. Ф. Михайличенко, А. А. Пискунова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 6. – С. 30–35.

89. Романенко, А. А. Влияние милдроната на восстановительный процесс после физической нагрузки / А. А. Романенко // Международный журнал

прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11-4. – С. 763–765.

90. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии, 2009 [сайт]. – URL: http://studydoc.ru/doc/2425192/rukovodstvo-voz-po-pul._soksimetrii (дата обращения: 12.01.2018). – Текст : электронный.

91. Русак, Ю. Э. Производные витамина D в терапии больных псориазом / Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова, Е. А. Васильева // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – № 1. – С. 31–34.

92. Русак, Ю. Э. Повышение эффективности терапии хронических дерматозов / Ю. Э. Русак, А. В. Горшкова, Е. Н. Ефанова // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 4. – С. 78–80.

93. Сакания, Л. Р. Псориаз крупных складок: оптимизация терапии / Л. Р. Сакания, Е. В. Денисова, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – №. 6. – С. 74–77.

94. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ 2006613212 Российская Федерация. Программа идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m -мерном фазовом пространстве / Еськов В. М., Брагинский М. Я., Устименко А. А., Русак С. Н., Добрынин Ю. В. – Москва : Роспатент, 2006. – Т. 2.

95. Сезонность в первичной обращаемости больных дерматозами на Севере / Ю. С. Дегтяр, Т. В. Абабкова, Ж. В. Пономарева, А. В. Лейхтер // 8-й Всероссийский съезда дерматовенерологов : тезисы научных работ. – Москва, 2001. – С. 214.

96. Сергеев, Ю. В. Атопический дерматит. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике / Ю. В. Сергеев // Медицина для всех. – 2001. – Т. 2. – № 19. – С. 2–8.

97. Сикорская, Т. А. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с микроб-ассоциированным псориазом. Оригинальные научные публикации / Т. А. Сикорская // Медицинский журнал. – 2015. – № 2 (52). – С. 83–89.

98. Скрипкин, Ю. К. Клиническая дерматовенерология : учебное пособие / Ю. К. Скрипкин, Ю. С. Бутусов // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 212–233.

99. Скрипкин, Ю. К. Клиническая дерматовенерология. Руководство в двух томах / Ю. К. Скрипкин, Ю. С. Бутов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1648 с.
100. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни: учебник / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанов, В. Г. Акимов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 544.
101. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни : учебник / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с.
102. Соколовский, Е. В. Псориаз. Современные методы лечения / Е. В. Соколовский, М. М. Хобейш, И. А. Мошкалова // Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. – СПб. : Изд-во «СОТИС», 1999. – С. 236.
103. Стаценко, М. Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Ю. Е. Лопушкова // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 110–117. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117.
104. Суворов, А. П. Кожные заболевания. Справочник / А. П. Суворов, С. А. Суворов. – Эксмо – Пресс, 2005. – 384 с.
105. Сухарев, А. В. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения экземы / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров, А. В. Патрушев // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. – № 1. – С. 97–105.
106. Толмачева, Н. В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / Н. В. Толмачева, А. С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 4
107. Торопова, Н. П. Экзема и нейродермит у детей (современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике) / Н. П. Торопова, О. А. Синявская. – 3-е изд., доп. – Свердловск, 1993. – 447 с.
108. Турчина, И. П. Комплексное лечение больных экземой и нейродермитом с локализацией на нижних конечностях / И. П. Турчина // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2002. – № 1-2. – С. 98–101.
109. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и

доп. – Москва : Деловой экспресс, 2016. – С. 39.

110. Федотов, А. А. Измерительные преобразователи биомедицинских сигналов систем клинического мониторинга / А. А. Федотов, С. А. Акулов. – М. : Радио и связь, 2013. – 250 с.

111. Федюкович, Н. И. Анатомия и физиология человека / Н. И. Федюкович. – Ростов-на-Дону : «Феникс», 2003. – 413 с.

112. Фомина, А. В. Медико-социальная характеристика пациентов с хроническими дерматозами / А. В. Фомина, С. Ю. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 11–11.

113. Фомина, Л. В. Этиопатогенез экземы / Л. В. Фомина. – Харьков, 2014. – С. 6.

114. Фромен, Л. А. Заболевания передней доли гипофиза / Л. А. Фромен // Эндокринология и метаболизм : пер. с англ. – Москва, 1985. – Т. 1. – С. 273–432.

115. Хайрутдинов, В. Р. Ассоциация полиморфизма гена *il12b* с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России / В. Р. Хайрутдинов, А. Ф. Михайличенко, А. А. Пискунова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 6. – С. 25–28.

116. Хайрутдинов, В. Р. Иммуногистохимический анализ кожи больных псориазом / В. Р. Хайрутдинов // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 27–34.

117. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трех возрастных групп представителей коренного населения Югры / Г. Р. Гараева, В. М. Еськов, В. В. Еськов [и др.] // Экология человека. – 2015. – № 9. – С. 50–55.

118. Характеристика variability сердечного ритма у жителей Среднего Приобья с заболеваниями кожи / А. В. Горшкова, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова, С. Н. Русак // Экология человека. – 2019. – № 10. – С. 50–58.

119. Хаснулин, В. И. Подходы к районированию территории России по условиям дискомфортности окружающей среды для жизнедеятельности населения / В. И. Хаснулин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 3. – № 117. – С. 106–111.

120. Хаснулин, В. И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В. И. Хаснулин, П. В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 3–11.

121. Хаснулин, П. В. Экологически обусловленный стресс и дизадаптивные гипертензивные реакции на Севере / П. В. Хаснулин // Экология человека. – 2005. – № . 7. – С. 36–39.

122. Холодилова, Н. А. Состояние вегетативной нервной системы и показателей кожного барьера у больных экземой кистей : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Холодилова Наталья Александровна ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2011. – 135 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

123. Хэбиф, Т. П. Клиническая дерматология. Аллергические дерматозы / Т. П. Хэбиф ; пер. с англ. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 232 с.

124. Хэбиф, Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Т. П. Хэбиф ; . под ред. А. А. Кубановой. – Москва : МЕДпресс-информ., 2006. – 672 с.

125. Чахоян, Л. Р. Динамика и тенденции заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Москвы, ЦФО и РФ / Л. Р. Чахоян, Е. Е. Жильцова, О. Е. Коновалов // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2019. – № 4. – С. 26–30.

126. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.

127. Шлык, Н. И. Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов / Н. И. Шлык, Р. М. Баевский // VI всероссийского симпозиума : сб. материалов. – Ижевск : Издательский центр «Удмуртский университет», 2016. – 608 с.

128. Шурыгин, И. А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия / И. А. Шурыгин // Санкт-Петербург : Невский Диалект, 2000. – 304 с.

129. Экзема: тактика выбора наружной терапии / Д. В. Заславский,

Е. С. Туленкова, К. Н. Монахов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94. – № 3. – С. 56–66.

130. Экологические факторы Ханты-Мансийского автономного округа : Ч. 2 / В. М. Еськов, О. Е. Филатова, В. А. Карпин, В. А. Папшев Безопасность жизнедеятельности человека на севере РФ. – Самара : Офорт, 2004. – 172 с.

131. Яблучанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

132. Ягоцкая, Л. П. Пути оптимизации топической терапии микробной экземы / Л. П. Ягоцкая // Дерматология та венерология. – 2019. – №. 2. – С. 65–67.

133. Aitken, R. C. B. A growing age of measurement of feelings / R. C. B. Aitken // Proc. R. Soc. Med. – 1969. – Vol. 62. – P. 989–993.

134. A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis / H. Tang, X. Jin, Y. Li [et al.] // Nature genetics. – 2014. – Vol. 46. – № 1. – P. 45–50. DOI:10.1038/ng.2827.

135. Baker, B. S. Skin immune mechanisms in health and disease / B. S. Baker. – Garner Press, 2006. – P. 328. DOI: 10.1038/nri2622.

136. Chandran, V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis / V. Chandran, S. P. Raychaudhuri // Journal of Autoimmunity. – 2010. – Vol. 34. – № 3. – P. 314–321. DOI:10.1016/j.jaut.2009.12.001.

137. Charles, J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller // J. AustFam Physician. – 2011. – Vol. 40. – № 7. – P. 467.

138. Comparison of parental knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse / M. Cork, J. Britton, L. Butler [et al.] // British. Journal Dermatology. – 2003. – Vol. 149. – № 3. – P. 582–589. DOI:10.1046/j.1365-2133.2003.05595.x.

139. Dalamaga, M. Unmasking the Janus face of the association between psoriasis, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea / M. Dalamaga, E. Papadavid, K. Vlami // Sleep and Breathing. – 2013. – Vol. 17. – № 2. – P. 449–450.

DOI:10.1007/s11325-012-0749-4.

140. Dambrova, M. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 113. – P. 771–780.

DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.019.

141. Davidovici, B. B. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions / B. B. Davidovici, N. Sattar, J. C. Prinz // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2010. – Vol. 130. – № 7. – P. 1785–1796. DOI:10.1038/jid.2010.103.

142. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR) / A. B. Kimball, C. Leonardi, M. Stahle [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2014. – Vol. 171. – № 1. – P. 137–47. DOI:10.1111/bjd.13013.

143. Dhar, S. Epidemiology and clinical pattern of atopic dermatitis in a North Indian pediatric population / S. Dhar, A. J. Kanwar // *Pediatr Dermatol.* – 1998. – № 15 (5). – P. 347–351. DOI: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015347.x.

144. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report / C. Akdis, M. Akdis, T. Bieber [et al.] // *Allergy.* – 2006. – № 8. – P. 152–169. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.

145. Disease control priorities in developing countries / D. T. Jamison, J. G. Breman, A. R. Measham [et al.]. – The World Bank, 2006. – 27 p.

146. Fitzpatrick, T. B. Fitzpatrick's dermatology in general medicine / T. B. Fitzpatrick, I. M. Freedberg. – 6th ed. – New York : McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2003. – 2594 p.

147. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis / A. Chandra, A. Ray, S. Senapati, R. Chatterjee // *Molecular Immunology.* – 2015. – Vol. 64. – № 2. – P. 313–323. DOI:10.1016/j.molimm.2014.12.014.

148. Geyfman, M. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMALT 1) controls

circadian cell proliferation and susceptibility to UVB-induced DNA damage in the epidermis / M. Geyfman, V. Kumar, Q. Liu // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2012. – № 109. – P. 11758–11763.

149. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // The Lancet. – 2007. – Vol. 370. – № 9583. – P. 263–271. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61128-3.

150. Gudjonsson, J. E. Psoriasis: epidemiology/ J. E. Gudjonsson, J. T. Elder // Clinics in Dermatology. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 535–546. DOI:10.1016/j.clindermatol.2007.08.007.

151. Hancox, J. G. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990 to 1998 / J. G. Hancox, S. C. Sheridan, S. R. Feldman // Int J Dermatol. – 2004. – № 43 (1). – C. 6–11. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.01828.x.

152. Haniflñ, J. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis / J. Haniflñ, S. C. Chan // Dermatologic Therapy. – 1996. – Vol. 1. – № 1. – P. 9–18.

153. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features / J. E. Gudjonsson, A. Karason, A. A. Antonsdottir [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2002. – Vol. 118. – № 2. – P. 362–365. DOI:10.1046/j.0022-202x.2001.01656.x.

154. Hon, E. H. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations / E. H. Hon, S. T. Lee // American journal of obstetrics and gynecology. – 1965. – Vol. 87. – P. 814–826.

155. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity / L. C. Tsoi, S. L. Spain, J. Knight [et al.] // Nature genetics. – 2012. – Vol. 44. – № 12. – P. 1341–1348. DOI:10.1038/ng.2467.

156. Induction of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression by group A streptococcal antigen in psoriasis / B. S. Baker, J. J. Garioch, C. Hardman [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 1997. – Vol. 289. – № 12. – P. 671–676. DOI: 10.1007/s004030050260.

157. Jarvikallio, A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema / A. Jarvikallio, I. T. Harvima, A. Naukkarinen // Archives of

dermatological research. – 2003. – Vol. 295. – № 1. – P. 2–7. DOI:10.1007/s00403-002-0378-z.

158. Kathuria, P. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children / P. Kathuria, J. I. Silverberg // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2016. – № 27 (5). – P. 478–485. DOI: 10.1111/pai.125.

159. Keller, J. J. Increased risk of psoriasis following chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a population-based matched-cohort study / J. J. Keller, C. S. Wu, H. C. Lin // *British Journal of Dermatology.* – 2013. – Vol. 168. – № 2. – P. 289–294. DOI:10.1111/bjd.12047.

160. Kramer, U. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema / U, Kramer, S. Weidinger, U. Darsow // *J Invest Dermatol.* – 2005. – № 124 (3). – P. 514–523. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23625.x.

161. Krueger, J. G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis / J. G. Krueger // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2005. – Vol. 64. – № 2. – P. 30–36. DOI:10.1136/ard.2004.031120.

162. Kuzume, K. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants / K. Kuzume, M. Kusu // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2007. – № 18 (4). – P. 281–287. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00526.x.

163. Langan, S. M. What causes flares of eczema in children? / S. M. Langan, P. Silcocks, H. C. Williams // *Br J Dermatol.* – 2009. – № 161 (3). – P. 640–646. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.

164. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis / P. Arkwright, C. Motala, H. Subramanian [et al.] // *The journal of allergy and clinical immunology: In Practice.* – 2013. – Vol. 1. – № 2. – P. 142–151. Doi: 10.1016/j.jaip. 2012.09.002

165. Mulleria, S. S. Formulation, optimization and in vitro evaluation of apremilast nanoemulgel for topical delivery / S. S. Mulleria, K. Marina, S. M. Ghetia // *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* – 2021. – T. 11. – № 2. – C. 230–237.

166. Nilsson, L. Season of birth as predictor of atopic manifestations / L. Nilsson, B. Bjorksten, G. Hattevig // *Arch Dis Child.* – 1997. – № 76 (4). – P. 341–344.

DOI: 10.1136/adc.76.4.341.

167. Osborne, N. J. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia / N. J. Osborne, O. C. Ukoumunne, M. Wake // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 129 (3). – P. 865–867. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.037.

168. Porter, C. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent / C. Porter, D. Constantin-Teodosiu, D. Constantin // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595 (17). – P. 5765–5780. DOI: 10.1113/JP274415.

169. Prinz, J. C. Disease mimicry – a pathogenetic concept for T cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry? / J. C. Prinz // *Autoimmunity reviews.* – 2004. – Vol. 3. – № 1. – P. 10–15. DOI:10.1016/S1568-9972(03)00059-4.

170. Prinz, J. C. The role of streptococci in psoriasis / J. C. Prinz // *Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* – 2009. – Vol. 60. – № 2. – P. 109–115. DOI:10.1007/s00105-008-1661-5.

171. Reich, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management / K. Reich // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2012. – Vol. 26. – P. 3–11. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.

172. Remes, S. T. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland / S. T. Remes, M. Korppi, M. Kajosaari // *Allergy.* – 1998. – № 53 (7). – P. 682–689. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03954.x.

173. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample / L. E. Bryld, C. Hindsberger, K. O. Kyvik [et al.] // *British Journal of Dermatol.* – 2003. – V. 149. – P. 1214–1220. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05678.x.

174. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis / J. M. Gelfand, A. L. Neimann, D. B. Shin [et al.] // *Jama.* – 2006. – Vol. 296. – № 14. – P. 1735–1741. DOI:10.1001/jama.296.14.1735.

175. Schonfeld, P. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective / P. Schonfeld, L. Wojtczak // *J Lipid Res.* – 2016. – № 57 (6). – P. 943–954. DOI: 10.1194/jlr.R067629.

176. Shary, N. Optimizing the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis in Older Adults / N. Shary, R. E. Kalb // *Drugs & Aging*. – 2020. – T. 37. – №. 10. – C. 715–723.

177. Silverberg, J. I. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States / J. I. Silverberg, J. Hanifin, E. L. Simpson // *J Invest Dermatol*. – 2013. – № 133 (7). – P. 1752–1759. DOI: 10.1038/jid.2013.19.

178. Sjakste, N. Mildronate: An Antiischemic Drug with Multiple Indications / N. Sjakste, I. Kalvinsh // *Pharmacologyonline*. – 2006. – № 1. – P. 1–18.

179. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: a cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? / E. Papadavid, K. Vlami, M. Dalamaga [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. – № 7. – P. 820–826. DOI:10.1111/j.1468-3083.2012.04580.x.

180. Speijer, D. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation / D. Speijer, G. R. Manjeri, R. Szklarczyk // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2014. – Vol. 369 (1646). – P. 20130446. DOI: 10.1098/rstb.2013.0446.

181. Suarez-Varela, M. M. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III / M. M. Suarez-Varela, L. Garcia-Marcos Alvarez, M. D. Kogan // *Int J Biometeorol*. – 2008. – Vol. 52 (8). – P. 833–840. DOI: 10.1007/s00484-008-0177-0.

182. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis / R. Kapoor, C. Menon, O. Hoffstad [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 58. – № 1. – P. 68–73. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.06.041.

183. The risk of stroke in patients with psoriasis / J. M. Gelfand, E. D. Dommasch, D. B. Shin [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2009. – Vol. 129. – № 10. – P. 2411–2418. DOI:10.1038/jid.2009.112.

184. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults / K. Darabi, S. Hostetler, M. Bechtel, M. Zirwas // *Journal of the American*

Academy of Dermatology. – 2009. – Vol. 60. – № 1. – P. 125–136.
DOI:10.1016/j.jaad.2008.07.058.

185. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis / S. L. Sigurdardottir, R. H. Thorleifsdottir, H. Valdimarsson, A. Johnston // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 168. – № 2. – P. 237–242.
DOI:10.1111/j.1365-2133.2012.11215.x.

186. Top dermatologic diagnoses by age / E. T. Landis, S. A. Davis, A. Taheri, S. R. Feldman // *Dermatology online journal*. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 22368.
PMID: 24746305.

187. Yura, A. Trends in the prevalence of atopic dermatitis in school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997 / A. Yura, T. Shimizu // *Br J Dermatol*. – 2001. – Vol. 145 (6). – P. 966–973. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04506.x.

188. Wahba, A. Psoriasis: an epidermal disease or a systematic condition / A. Wahba // *International journal of dermatology*. – 1981. – Vol. 20. – № 3. – P. 108–109.
DOI:10.1111/j.1365-4362.1981.tb00417.x.

189. Wang, X. Prevalence and clinical features of atopic dermatitis in China / X. Wang, L.-F. Li, D.-Y. Zhao // *Biomed Res Int*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 2568301.
DOI: 10.1155/2016/2568301.

190. Weigle, N. Psoriasis / N. Weigle, S. McBane // *American Family Physician*. – 2013. – Vol. 87. – № 9. – P. 626–633.

191. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues / V. Madhok, M. Futamura, K. S. Thomas, S. Barbarot // *Clinical and experimental dermatology*. – 2015. – Vol. 40. – № 3. – P. 238–242. DOI: 10.1111/ced.12578.

192. White, A. Psychological profile of the atopic eczema patient / A. White, D. J. Home, G. A. Varigos // *Australasian journal of dermatology*. – 1990. – Vol. 31. – № 1. – P. 13–16. DOI:10.1111/j.1440-0960.1990.tb00643.x.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Механизм действия мельдония С. 39
2. Рисунок 2 – Дизайн 1-го этапа исследования. С. 46
3. Рисунок 3 – Пульсоксиметр «ЭЛОКС-01С3». С. 47
4. Рисунок 4 – Пальцевой датчик пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С3». . . С. 47
5. Рисунок 5 – Пример записи кардиоинтервалограммы с расчетом показателей симпатической (СИМ) и парасимпатической (ПАР) нервной системы. С. 50
6. Рисунок 6 – Дизайн 2-го этапа исследования. С. 51
7. Рисунок 7 – Распределение пациентов по полу С. 54
8. Рисунок 8 – Частота встречаемости жалоб при хронических дерматозах. С. 55
9. Рисунок 9 – Провоцирующие факторы хронических дерматозов. . . . С. 56
10. Рисунок 10 – Частота наследственной предрасположенности у пациентов с атопическим дерматитом, экземой и псориазом. С. 57
11. Рисунок 11 – Длительность заболевания в среднем (лет) в зависимости от нозологии. С. 57
12. Рисунок 12 – Распределение сопутствующей патологии у пациентов с хроническими дерматозами. С. 60
13. Рисунок 13 – Динамика изменений жалоб в исследуемых группах больных хроническими дерматозами до/после стандартной терапии (а) и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (б) С. 78
14. Рисунок 14 – Динамика изменений степени тяжести хронических дерматозов до/после стандартной терапии (а) и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (б) С. 82
15. Рисунок 15 – Динамика изменений показателей симпатической (а) и парасимпатической (б) нервной системы в исследуемых группах

	больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием.	C. 92
16.	Рисунок 16 – Диаграмма размаха для показателя SPO_2	C. 95
17	Рисунок 17 – Изменение патологического кожного процесса в исследуемых группах больных хроническими дерматозами при стандартной терапии (а) и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием (б)	C. 99
18.	Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту.	C. 55
19.	Таблица 2 – Клинико-лабораторные показатели в группах больных хроническими дерматозами до лечения.	C. 61
20.	Таблица 3 – Результаты проверки соответствия данных нормальному типу распределения в разных группах лиц по критерию Шапиро – Уилка (W).	C. 64
21.	Таблица 4 – Спектральные характеристики ВСР у больных с хроническими дерматозами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.	C. 67
22.	Таблица 5 – Интегральные характеристики активности ВНС и временного анализа ВСР у больных с хроническими дерматозами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.	C. 69
23.	Таблица 6 – Клиническая картина у пациентов с хроническими дерматозами во время лечения разными методами.	C. 76
24	Таблица 7 – Результаты оценки степени тяжести хронических дерматозов до и после лечения.	C. 81
25	Таблица 8 – Клинико-лабораторные показатели в группах больных хроническими дерматозами после лечения.	C. 84
26.	Таблица 9 – Достоверность различий в показателях ОАК и БАК по критерию Уилкоксона у больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием.	C. 88

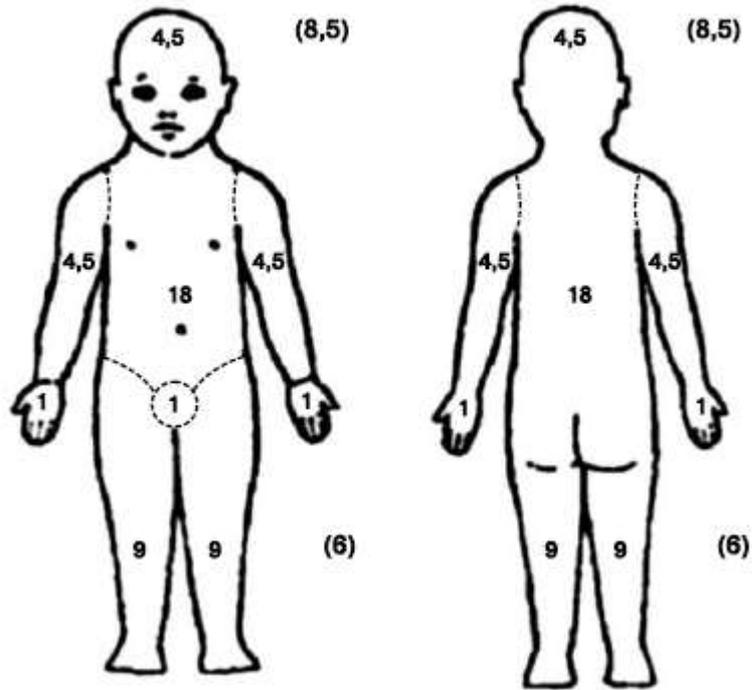
27. Таблица 10 – Показатели ВСП в группе больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием С. 91
28. Таблица 11 – Достоверность различий в показателях ВСП по критерию Уилкоксона у больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием. С. 94
29. Таблица 12 – Показатели ВСП в группе больных хроническими дерматозами до и после стандартной терапии. С. 96
30. Таблица 13 – Сравнение эффективности методов стандартной терапии и стандартной терапии в сочетании с метаболической терапией сопровождения мельдонием больных хроническими дерматозами на основе анализа показателей ВСП с применением критерия Краскела – Уолисса. С. 101

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Оценка тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD

(Scoring Atopic Dermatitis)



А: Распространённость	Укажите площадь поражения (%)
-----------------------	-------------------------------

В: Интенсивность	Общий балл
------------------	------------

Критерий	Выраженность (балл)			
	0	1	2	3
Эритема				
Отёк/папула				
Корки/мокнутие				
Экскориации				
Лихенификация				
Сухость кожи*				

0 – отсутствует
 1 – слабо
 2 – умеренно
 3 – сильно

* Сухость кожи оценивается вне очагов островоспалительных изменений и участков лихенификаций

С: Субъективные симптомы

Зуд + нарушение сна

Способ расчёта

$A/5 + 7B/2 + C$

Визуальная аналоговая шкала
 (средний показатель за последние
 3 дня и/или ночи)



Зуд (от 0 до 10)

0

Нарушение сна

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Оценка тяжести и площади поражения кожных покровов при экземе по индексу

EASI – Eczema area and severity index

Оценка площади поражения областей тела		Площадь поражения в каждой из 4 областей в баллах	
Голова + шея	10 % (0,1)	1 балл – менее 10 %	5 баллов – (70–89) %
Верхние конечности	20 % (0,2)	2 балла – (10–29) %	6 баллов – (90–100) %
Туловище	30 % (0,3)	3 балла – (30–49) %	—
Нижние конечности	40 % (0,4)	4 балла – (50–69) %	—
Клинические признаки		Степени тяжести каждого признака	
Эритема	0 – 1 – 2 – 3	0 – нет 1 – слабая (легкая) 2 – умеренная 3 – сильная (тяжелая)	
Инфильтрация	0 – 1 – 2 – 3		
Шелушение	0 – 1 – 2 – 3		
Папулы	0 – 1 – 2 – 3		
Лихенификация	0 – 1 – 2 – 3		
Экскориация	0 – 1 – 2 – 3		

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Оценка тяжести и площади поражения при псориазе по индексу

PASI –Psoriasis Area and Severity Index

Оценка площади поражения областей тела		Площадь поражения в каждой из 4 областей в баллах	
Голова + шея	10 % (0,1)	1 балл – менее 10 %	5 баллов – (70–89) %
Верхние конечности	20 % (0,2)	2 балла – (10–29) %	6 баллов – (90–100) %
Туловище	30 % (0,3)	3 балла – (30–49) %	—
Нижние конечности	40 % (0,4)	4 балла – (50–69) %	—
Клинические признаки		Степени тяжести каждого признака	
Эритема	0 – 1 – 2 – 3 – 4	0 – нет изменений	1 – незначительно выражены
Инфильтрация	0 – 1 – 2 – 3 – 4	2 – умеренно выражены	3 – выраженные
Клинические признаки		Степени тяжести каждого признака	
Шелушение	0 – 1 – 2 – 3 – 4	4 – очень выраженные изменения	
Степень тяжести псориаза по данным PASI			
PASI менее 10 = легкая степень		PASI 10–20 = средняя степень	
PASI более 20 = тяжелая степень			

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Опросник дифференцированной оценки состояний сниженной работоспособности

№ п/п	Утверждение	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1	Работа доставляет мне удовольствие	1	2	3	4
2	Я с легкостью могу полностью сконцентрироваться на работе	1	2	3	4
3	Работа не кажется мне «тупой» или слишком однообразной	1	2	3	4
4	Я работаю почти с отвращением	1	2	3	4
5	Я чувствую себя неповоротливым и сонным	1	2	3	4
6	Хотелось бы, чтобы в моей работе было побольше разнообразных заданий	1	2	3	4
7	У меня возникает чувство неуверенности при выполнении работы	1	2	3	4
8	На возникающие помехи и неполадки в работе я реагирую спокойно и собранно	1	2	3	4
9	Чтобы справиться с выполнением рабочих заданий, мне приходится затрачивать гораздо больше усилий, чем я привык	1	2	3	4
10	Моя работа идет без особого напряжения	1	2	3	4
11	Я теряю общий контроль над рабочей ситуацией	1	2	3	4
12	Я чувствую себя утомленным	1	2	3	4
13	Я продолжаю работать и дальше, хотя не испытываю особого интереса	1	2	3	4
14	Все, что происходит на моем рабочем месте, я могу контролировать без всякого напряжения	1	2	3	4
15	Я работаю с неохотой	1	2	3	4
16	Я пытаюсь изменить деятельность или отвлечься, чтобы преодолеть чувство усталости	1	2	3	4
17	Я нахожу свою работу достаточно приятной и интересной	1	2	3	4
18	Бывает, что в некоторых рабочих ситуациях я испытываю страх	1	2	3	4
19	На работе я вялый и безрадостный	1	2	3	4
20	Работа не очень тяготит меня	1	2	3	4

21	Мне приходится заставлять себя работать	1	2	3	4
22	Возникают ситуации, когда приходится мгновенно собраться и принимать решения, чтобы предотвратить возможные сбои и неполадки в работе	1	2	3	4
23	Во время работы мне хочется встать, немного размяться и подвигаться	1	2	3	4
24	Я на грани того, чтобы заснуть прямо за работой	1	2	3	4
25	Моя работа полна разнообразных заданий	1	2	3	4
26	Я с удовольствием выполняю свою работу	1	2	3	4
27	Мне кажется, что я легко могу справиться с любой поставленной передо мной рабочей задачей	1	2	3	4
28	Я собран и полностью включен в выполнение любого порученного мне задания	1	2	3	4
29	Я могу без труда принять все необходимые меры для преодоления сложных ситуаций	1	2	3	4
30	Время за работой пролетает незаметно	1	2	3	4
31	Я привык к тому, что в моей работе постоянно может случаться что-то непредвиденное	1	2	3	4
32	Я реагирую на происходящее достаточно быстро	1	2	3	4
33	Я ловлю себя на ощущении, что время как бы остановилось	1	2	3	4
34	Мне становится не по себе при любом, даже незначительном, сбое или помехе в работе	1	2	3	4
35	Моя работа слишком однообразна, и я был бы рад любому изменению в течении рабочего процесса	1	2	3	4
36	Я сыт по горло этой работой	1	2	3	4
37	Я чувствую себя измученным и совершенно избитым	1	2	3	4
38	Мне нетрудно самостоятельно принимать любые решения, касающиеся выполнения своей работы	1	2	3	4
39	В последнее время работа не приносит мне и половины обычного удовольствия	1	2	3	4
40	Я чувствую нервозность и повышенную раздражительность	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Оценка степени выраженности работоспособности

Формулы подсчета основных показателей				
Индекс утомления = $(\sum 9, 11, 12, 21, 32 - \sum 2, 10, 14, 27, 28) + 25$				
Индекс монотонии = $(\sum 5, 6, 23, 24, 33, 35 - \sum 3, 25, 30) + 15$				
Индекс пресыщения = $(\sum 4, 13, 15, 19, 36, 39 - \sum 1, 17, 20, 26) + 20$				
Индекс стресса = $(\sum 7, 18, 22, 31, 34, 37, 40 - \sum 8, 29, 38) + 15$				
Тестовые нормы опросника ДОРС				
степень выраженности состояния	индекс утомления (баллы)	индекс монотонии (баллы)	индекс пресыщения (баллы)	индекс стресса (баллы)
Низкая	15	15	16	16
Умеренная	16–25	16–25	17–24	17–24
Выраженная	26–31	26–30	25–30	25–30
Высокая	32 и выше	31 и выше	31 и выше	31 и выше

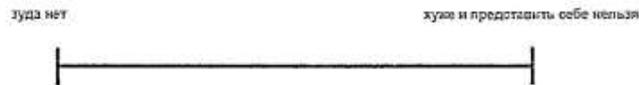
ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Шкала интенсивности кожного зуда

1. По шкале от «зуда нет» (слева) до «хуже и представить себе нельзя» (справа) оцените среднюю интенсивность кожного зуда в течение последних суток

Поставьте, пожалуйста, в соответствующем месте шкалы только один крестик (не вписывайте цифры или не рисуйте смайликов).



2. По шкале от «зуда нет» (слева) до «хуже и представить себе нельзя» (справа) оцените наиболее сильную степень интенсивности кожного зуда в течение последних суток

Поставьте, пожалуйста, в соответствующем месте шкалы только один крестик (не вписывайте цифры или не рисуйте смайликов).



3. По шкале от 0 («зуда нет») до 10 («хуже и представить себе нельзя») оцените среднюю интенсивность кожного зуда в течение последних суток

(Пометьте крестиком только одну цифру)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. По шкале от 0 («зуда нет») до 10 («хуже и представить себе нельзя») оцените наиболее сильную степень интенсивности кожного зуда в течение последних суток

(Пометьте крестиком только одну цифру)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Оцените среднюю интенсивность кожного зуда в течение последних суток

- 0: отсутствие кожного зуда
- 1: низкая степень
- 2: средняя степень
- 3: тяжелая степень
- 4: крайне тяжелая степень

6. Оцените наиболее сильную степень интенсивности кожного зуда в течение последних суток

- 0: отсутствие кожного зуда
- 1: низкая степень
- 2: средняя степень
- 3: тяжелая степень
- 4: крайне тяжелая степень

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

Декларация о соответствии**ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ**

Акционерное общество Инженерно- медицинский центр "Новые Приборы" (АО ИМЦ "Новые приборы")

наименование организации или фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя, принявших декларацию о соответствии

Зарегистрирован(а) Инспекция Федеральной налоговой службы по Красноглинскому району г. Самара от 27.11.2002, ОГРН: 1026301166077

сведения о регистрации организации или индивидуального предпринимателя (наименование регистрирующего органа, дата регистрации, регистрационный номер)

Адрес: РОССИЯ, Самарская Область, 443045, г. Самара, ул. Революционная, д. 70, Литера 2, оф. 416
 телефон: 78463356426, факс: 78463356426, почта: info@eliman.ru

адрес, телефон, факс

в лице Генерального директора Молчкова Евгения Васильевича

(должность, фамилия, имя, отчество руководителя организации, от имени которой принимается декларация)

заявляет, что Приборы электрические медицинские: Пульсоксиметр "Элоке-01" по ТУ 9441-003-21282735-2000

(наименование, тип, марка продукции, на которую распространяется декларация,

Серийный выпуск, Код ОКПД 2 26.60.12.124

сведения о серийном выпуске или партии (номер партии, номера изделий, реквизиты договора (контракта), накладная, код ОК 005-93 и (или) ТН ВЭД ТС или ОК 002-93 (ОКУН)

Изготовитель: Акционерное общество Инженерно- медицинский центр "Новые Приборы" (АО ИМЦ "Новые приборы")

Адрес: РОССИЯ, Самарская Область, 443045, г. Самара, ул. Революционная, д. 70, Литера 2, оф. 416

(наименование изготовителя, страна и т.п.)

соответствует требованиям ГОСТ Р 50444-92 Разделы 3, 4, ГОСТ Р 50267.0-92, ГОСТ Р МЭК 60601-1-2010, ГОСТ IEC 60601-1-1-2011

(обозначение нормативных документов, соответствие которым подтверждено данной декларацией, с указанием пунктов этих нормативных документов, содержащих требования для данной продукции)

Декларация принята на основании: Регистрационное удостоверение № РЗН 2013/726 от 12 июля 2013 г. выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР), Сертификат системы менеджмента качества ГОСТ Р ИСО 9001-2015 (ISO 9001:2015) № ST.RU.0001.M0013118 от 27.12.2017 г. выдан ООО «МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЦЕНТР СЕРТИФИКАЦИИ» РЕГ № SMK STANDART.RU.0005, Адрес: 190020, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 138, корпус 1, офис 421

(информация о документах, являющихся основанием для принятия декларации)

Дата принятия декларации 10.12.2019

Декларация о соответствии действительна до 09.12.2022



(подпись)

Молчков Е.В.

(инициалы, фамилия)

Сведения о регистрации декларации о соответствии

Регистрационный номер RA.RU.11AД37, Орган по сертификации продукции "Красно Дар" ООО "ИД Контроль"

(наименование и адрес органа по сертификации, зарегистрировавшего декларацию)

адрес: 127018, РОССИЯ, город Москва, ул. Суцёвский Вал, д. 9, к. 1, оф. 513

Регистрационный номер декларации о соответствии РОСС RU Д-RU.АД37.В.22126/19, от 10.12.2019

(дата регистрации и регистрационный номер декларации)

М.П. Гурьева Вера Михайловна

(подпись, инициалы, фамилия руководителя органа по сертификации)



ПРИЛОЖЕНИЕ И

(справочное)

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
№ РЗН 2013/726**

от 12 июля 2013 года

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
Закрытое акционерное общество **ИНЖЕНЕРНО-МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР «НОВЫЕ ПРИБОРЫ»** (ЗАО ИМЦ «НОВЫЕ ПРИБОРЫ»),
Россия, 443086, Самарская область, г. Самара, ул. Лукачева, д. 45, кв. 134
и подтверждает, что медицинское изделие
Пульсоксиметр «Элокс-01» по ТУ 9441-003-21282735-2000
производства
Закрытое акционерное общество **ИНЖЕНЕРНО-МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР «НОВЫЕ ПРИБОРЫ»** (ЗАО ИМЦ «НОВЫЕ ПРИБОРЫ»),
Россия, 443086, Самарская область, г. Самара, ул. Лукачева, д. 45, кв. 134
место производства:
443086, г. Самара, ул. Лукачева, д. 45

классе потенциального риска **2a** ОКП **94 4160**

вид медицинского изделия –

соответствующее регистрационному досье № 45011 от 19.12.2012

приказом Росздравнадзора от 12 июля 2013 года № 3155-Пр/13
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Приложение: на 1 листе

Врио руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения



М.А. Мурашко

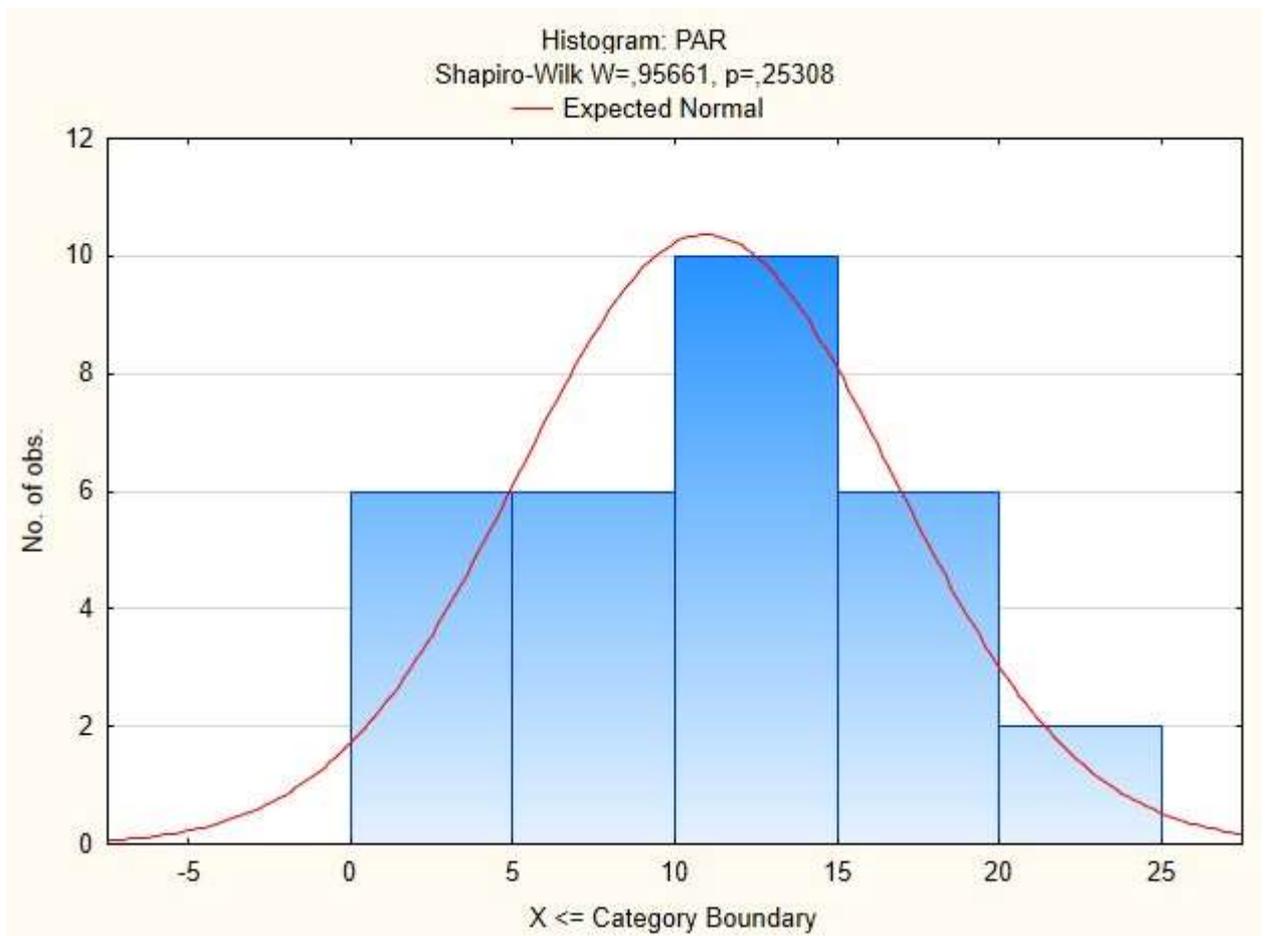
0001723

ПРИЛОЖЕНИЕ К

(справочное)

Проверка данных на соответствие закону нормального распределения величин по критерию Шапиро – Уилко показателя PAR для пациентов с экземой в программе

«STATISTICA 10.1»



ПРИЛОЖЕНИЕ Л

(справочное)

Проверка данных на соответствие закону нормального распределения величин по критерию Шапиро – Уилко показателя SIM для пациентов с экземой в программе

«STATISTICA 10.1»

