

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современные представления об этиопатогенезе и лечении атопического дерматита.....	14
1.2. Использование гипоксической терапии в медицине.....	32
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Характеристика исследуемых больных атопическим дерматитом в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению клинических исследований.....	39
2.2. Основные методы исследования больных атопическим дерматитом.....	46
2.2.1. Исследования функционального состояния эпидермиса и качества жизни больных.....	47
2.2.2. Психофизиологические методы исследования.....	53
2.2.3. Функциональные методы исследования.....	58
2.2.4. Статистические методы исследования.....	60
РАЗДЕЛ 3. ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ SCORAD, ПРУРИНДЕКСА, ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	62
РАЗДЕЛ 4. ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	

НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ЭРИТРОЦИТАРНОГО ЗВЕНА КРОВИ, ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ, НАРУШЕНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	96
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	120
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным статистики атопический дерматит (АтД) встречается у 5-20% населения развитых стран [159, 209]. За последние годы число больных АтД увеличилось примерно в 2-2,5 раза, что особенно характерно для развитых стран с урбанизированным населением [13, 76, 142, 163, 215, 254]. АтД уже давно является лидирующей патологией у детей таких стран [54, 92, 215]. Патоморфоз АтД непрерывно меняется в сторону учащения эпизодов обострения заболевания, более тяжелого его течения с расширением площади поражения кожи, роста частоты тяжелого, непрерывно рецидивирующего течения болезни, резистентного к общепринятому лечению и приводящего к резкому снижению качества жизни (КЖ), социальной и профессиональной дезадаптации, инвалидности [112, 143, 166].

Весь спектр признаков АтД и эффективность его лечения напрямую определяют физическое и психическое состояние больного, учитывая полиморфизм и невыясненные механизмы развития и течения данного заболевания, многие авторы считают, что АтД обладает существенным риском развития нозогении [64, 112, 123].

Поэтому в последние годы в практической дерматологии все больше внимания уделяется разработке немедикаментозных технологий, основанных на применении естественных и преформированных физических факторов активации эндогенных биорегуляторов. Ключевое преимущество применения полимодальных средств физической природы в дерматологической клинике связано с органичным сочетанием местного действия таких факторов на кожный процесс и их общеорганизменными саногенными эффектами различной направленности [51, 67, 68, 86, 94, 120, 137, 152, 164, 214, 226, 237].

К настоящему времени в лечении и реабилитации больных АтД, в профилактике развития обострений заболевания доказана высокая эффективность ряда подобных средств (ультрафиолетовая фототерапия, низкоинтенсивные

лазерные излучения, магнитолазеропунктура, воздействие поляризованного света, ультрафонофорез с противовоспалительными топическими средствами, электрические и электромагнитные воздействия, иглорефлексотерапия, транскраниальная электронейростимуляция, инфранизкочастотная терапия, биологическая обратная связь, акупунктура и др.), что фактически открыло инновационное перспективное направление в развитии современной дерматологии [68, 75, 98, 109, 137, 219, 223, 231].

В цитируемых и аналогичных работах подтверждено общее мнение о безопасности терапевтического воздействия факторов физической природы на организм больных АтД, что придает таким средствам особую ценность. Однако большинство перечисленных выше немедикаментозных средств обладают лишь эффектом, проявляющимся только в процессе проведения терапии, имеют узкий, локальный спектр терапевтического воздействия. По всей видимости, этим и объясняется многообразие предложенных вариантов физиотерапевтической помощи больным АтД, необходимость их сочетаний и комбинаций, многократного повторного применения для достижения желаемого терапевтического эффекта [66, 68, 223, 231].

Между тем в профилактической и клинической медицине уже достаточно давно применяются немедикаментозные методы с «адаптирующе-тренирующим» механизмом лечебно-реабилитационного эффекта, базирующегося на стимуляции защитных функций целостного организма. Для таких методов характерным является «общеорганизменный» уровень саногенного воздействия, обеспечивающий широкий спектр развивающихся в физиологических и регуляторных системах позитивных сдвигов, что и определяет их длительность и стойкость [44, 82, 147, 149]. К одному из таких методов можно отнести искусственную адаптацию организма как здорового, так и больного человека к условиям пониженного содержания кислорода в окружающем воздухе или гипоксическую терапию (ГТ), не нашедшую до настоящего времени широкого применения в дерматологической практике. Между тем к известным саногенным эффектам ГТ относят: повышение кислородной емкости крови; «перенастройку»

физиологических и регуляторных систем организма на более экономный уровень функционирования; стимуляцию васкуляризации и ангиогенеза в тканях, увеличение диаметра капилляров в скелетных мышцах, коже; улучшение реологии крови. Имеются сведения, что пребывание человека в газовой среде с пониженным содержанием кислорода сопровождается местными антисептическими и антимикотическими эффектами на кожу и слизистые за счет специфического действия измененной газовой среды на метаболизм и вирулентность ряда микроорганизмов [8, 95]. Все перечисленные и ряд других саногенных эффектов ГТ позволяют предположить целесообразность ее применения в лечении больных АтД.

Эволюция метода ГТ прошла несколько этапов: горноклиматическая терапия, барокамерная (гипобарическая) гипоксическая терапия, интервальная и периодическая нормобарическая гипоксическая терапия с использованием мембранных гипоксикаторов [1, 30, 33, 59, 77, 87, 115, 116].

Однако все перечисленные способы создания гипоксических условий имеют ряд недостатков, резко ограничивающих использование данного метода. При этом наиболее удобным и поэтому нашедшим широкое применение в профилактической и клинической медицине явился метод интервальной нормобарической гипоксической терапии (ИНГТ), реализуемый с помощью гипоксикаторов «масочного» типа [42, 59, 61]. Тем не менее, данный метод также имеет технологические особенности, в связи с которыми он не нашел, например, применения в дерматологии и косметологии. К ним относится «масочный» вариант дыхания, когда газовая смесь подается гипоксикатором непосредственно под дыхательную маску. При этом кроме крайне выраженных неудобств при дыхании, у пациента отсутствует возможность активного перемещения, выполнения параллельных назначаемых процедур. Перечисленные и другие недостатки приводят к тому, что, как правило, длительность одной процедуры ограничивается 20-30 мин., что зачастую оказывается недостаточным для достижения желаемых лечебных эффектов. Кроме этого, масочная подача нормобарической гипоксической газовой смеси исключает возможность

терапевтического ее воздействия на кожу и слизистые, что, естественно, принципиально для больных с дерматологической патологией.

Инновационным технологическим решением, позволившим решить перечисленные проблемы, явилась сравнительно новая разработка нормобарических гипоксических комплексов (НГК), формирующих создание в герметизируемом помещении – палате нормобарической гипоксической газовой среды (НГГС) – в диапазоне от 10 до 20% кислорода. К одному из вариантов подобного оборудования относится комплекс «Нурохисо» (США, Россия). Уникальные технические возможности комплекса позволяют автоматически поддерживать заданные параметры газовой среды без изменения барометрического давления в помещении, в том числе при длительном пребывании в камере одновременно нескольких пациентов. Единственным возможным вариантом ГТ, реализуемой с использованием НГК, является периодическая нормобарическая гипоксическая терапия (ПНГТ), которая лишена всех перечисленных недостатков, традиционно используемых в клинике методов, основанных на лечебно-профилактическом действии пониженного содержания кислорода в воздухе. В связи с изложенным, мы посчитали возможным апробацию данного метода у больных АтД.

Степень разработанности темы

В настоящее время общепризнана генетическая основа АтД, на которую влияют факторы окружающей среды с изменениями в иммунологическом ответе Т-клеток, процессинг антигенов, воспалительные цитокины, защитные белки организма, чувствительность к аллергенам и инфекциям [37].

Инновационным решением, расширяющим применение ГТ, является разработка нормобарических гипоксических комплексов (НГК) [33]. Эффективным и безопасным вариантом ГТ с использованием НГК является периодическая нормобарическая гипоксическая терапия (ПНГТ) [148], которую впервые предлагается использовать для лечения АтД.

В связи с вышеизложенным, представляется важной оценка эффективности применения ПНГТ при АтД, уточнение механизма ее действия на нарушения функций эпидермального барьера, показатели микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности крови, качества жизни и психосоциального статуса больных и коррекции выявленных нарушений.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства Здравоохранения России: «Атопический дерматит» (№ государственной регистрации 114111240040). Диссертант выполнял фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению новых подходов в лечении АтД.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных атопическим дерматитом за счет использования периодической нормобарической гипоксической терапии с учетом выявленных нарушений многокомпонентных функций эпидермального барьера, микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности крови, качества жизни и психосоциального статуса пациентов.

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

1. Оценить клинические особенности, интенсивность зуда, показатели качества жизни и психосоциального статуса у больных атопическим дерматитом до- и после комплексного лечения с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии.

2. Исследовать функциональное состояние эпидермального барьера по показателям себометрии, корнеометрии, рН-метрии, TEWL-метрии у больных атопическим дерматитом до- и после комплексного лечения с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии.

3. Проследить динамику интегрального показателя микроциркуляции в коже и показателей эритроцитарного звена циркулирующей крови у больных atopическим дерматитом до- и после комплексного лечения с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии.

4. Изучить показатели variability сердечного ритма на ритмокардиограммах у больных atopическим дерматитом до- и после комплексного лечения с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии.

5. Провести исследование гуморального иммунитета и про- и антиоксидантной активности крови у больных atopическим дерматитом до- и после комплексного лечения с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии.

6. На основании выявленных нарушений функций эпидермального барьера и микроциркуляции в коже, variability сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности крови, качества жизни и психосоциального статуса пациентов разработать, обосновать и оценить эффективность и безопасность разработанного метода комплексного лечения больных atopическим дерматитом с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии, в сравнении с традиционным лечением.

Объект исследования: atopический дерматит.

Предмет исследования: особенности клинических проявлений, показатели функций эпидермального барьера и микроциркуляции в коже, variability сердечного ритма, эритроцитарное звено циркулирующей крови, гуморальный иммунитет, про- и антиоксидантная активность крови, качество жизни и психосоциальный статус, результаты лечения больных АтД до- и после комплексного способа лечения с использованием ПНГТ.

Научная новизна работы

Впервые показано, что ПНГТ в разработанном режиме является высокоэффективной в комплексном лечении больных АтД в непосредственном и отсроченном вариантах.

Впервые вскрыты особенности лечебного действия режима ПНГТ у больных АтД.

Впервые установлены особенности влияния ПНГТ на функциональное состояние эпидермального барьера у больных АтД.

Впервые показано, что ПНГТ нормализует нарушения микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности крови у больных АтД.

Впервые с помощью психодиагностических методик показаны особенности лечебного действия ПНГТ на качество жизни и психосоциальный статус больных АтД.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан, клинико-лабораторно-функционально обоснован и внедрен эффективный комплексный метод лечения больных АтД, включающий, наряду с традиционным лечением, ПНГТ.

Показано, что ПНГТ способствует нормализации клинических и лабораторно-функциональных нарушений эпидермального барьера и микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности, качества жизни и психосоциального статуса больных АтД.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Военного клинического госпиталя № 1602 г. Ростова-на-Дону (акт внедрения от 20.10.2017 г.), областного кожно-венерологического диспансера г. Ростова-на-Дону (акт внедрения от 30.10.2017 г.), а также в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета (акт внедрения от 13.09.2017 г.).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования были проведены на базах клиники кожных и венерических болезней РостГМУ и медицинского центра «Гиппократ» (г. Ростов-на-Дону), где больные находились на стационарном или амбулаторном лечении.

Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для общеклинических и лабораторных исследований. Значительная часть лабораторных исследований выполнялась с непосредственным участием автора. Автором лично проведено сопоставление клинических данных и функциональных исследований. Соискателем самостоятельно разработан порядок, режим использования ПНГТ и проведено лечение больных АтД с использованием периодической нормобарической гипоксической терапии. Соискателем самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы пациентов использовались клинические методы: биохимические – для оценки гуморального иммунитета и про- и антиоксидантной активности крови; инструментальные – для диагностики и оценки функций эпидермиса, показателей клеточного состава крови; психо-физиологические – для оценки качества жизни и психосоциального статуса больных; статистические – для анализа полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

Показано, что в условиях г. Ростова-на-Дону преобладали (до 50%) распространенные формы АД (величина индекса SCORAD \leq 40 баллов) с частыми рецидивами ($2,2 \pm 0,5$ в год), и их продолжительностью = $37,5 \pm 3,2$ дня.

Разработан эффективный метод лечения больных АД, представляющий комбинацию традиционного лечения с использованием выбранного ступенчато нарастающего режима нормобарической гипоксической терапии.

Констатировано, что использование в составе комплексного лечения больных с локальным (до 10% площади кожи) и распространенным (10-50% площади кожи) атопическим дерматитом ПНГТ в выбранном режиме (2-х часовое пребывание в газовой среде с содержанием кислорода 18-15%, общее число проводимых через день процедур – 15) способствует нормализации клинических, лабораторно-функциональных нарушений эпидермального барьера и микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности, качества жизни, психосоциального статуса больных АД и оптимизации комплексной терапии обострений заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Все исследования осуществлялись при помощи сертифицированного физиотерапевтического, клиничко-инструментально-лабораторного оборудования. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета лицензированной программы «STATISTICA» (версия 10.0), «Microsoft Excel».

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 22.12.2016 г. на заседании кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на:

Всероссийской научно-практической конференции (Москва, 2011), Санкт-Петербургских дерматологических чтениях: «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2011), Итоговой конференции военно-научного общества слушателей факультета руководящего медицинского состава ВМедА (Санкт-Петербург, 2012), II научно-практической конференции ЮФО (Краснодар; Ростов-на-Дону, 2014), III региональной научно-практической конференции ЮФО «Новые стандарты модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности организма» (Краснодар, 2015), IV интернет-конференции с международным участием (Беларусь, Гомель, 2016).

Публикации. Результаты диссертационной работы полностью изложены в 10 печатных работах, из них 4 статьи – в изданиях, рекомендуемых ВАК ДНР.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 162 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами на 7 страницах, 17 рисунками на 8 страницах. Список использованной литературы содержит 255 научных публикаций, из них 155 изложены кириллицей, 100 – латиницей, и занимает 27 страниц.

РАЗДЕЛ 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об этиопатогенезе и лечении атопического дерматита

Атопический дерматит (АтД), как одна из наиболее распространенных форм аллергического поражения кожи, представляет собой генетически детерминированное заболевание с иммуноглобулин Е (IgE)-зависимым механизмом формирования, стадийности и склонности к хроническому рецидивирующему течению [112, 159, 167, 209]. За последние годы число больных АтД увеличилось примерно в 2-2,5 раза, при этом заболеваемость среди населения разных стран составляет 5-15%, а в индустриально развитых государствах превышает 20% [13, 76, 142, 163, 216, 254], а у детей АтД уже давно является лидирующей патологией [54, 71, 215]. Изменился и патоморфоз АтД: имеет место «омоложение» появления первичных признаков дерматита, более тяжелое его течение с увеличением площади поражения кожи, рост частоты тяжелого, непрерывно рецидивирующего течения болезни, резистентного к общепринятому лечению и приводящему к резкому снижению КЖ, социальной и профессиональной дезадаптации, инвалидности [143, 166].

Клинические симптомы АтД весьма разнообразны и зачастую определяются возрастом пациента. Как правило, для АтД характерна стадийность течения, причем стадии обострения заболевания могут быть последовательными, либо чередоваться периодами ремиссии [58, 112, 166]. Ведущими критериями клинической диагностики АтД являются многовариантность течения болезни, полиморфизм высыпаний, изнуряющий кожный зуд, склонность к сухости, инфицированности, раздражению кожи, наследственная предрасположенность, возрастная стадийность и другие [9, 106, 171].

Этиология АтД неясна, большинство специалистов рассматривают его как полиэтиологическое заболевание. Известно, что важную роль в развитии АтД

играет наследственная предрасположенность, причем наследование носит полигенный характер с наличием ведущего гена, определяющего поражение кожи, и дополнительных генов, детерминирующих особенности течения заболевания [9, 177]. Клиническая манифестация АтД во многом определяется воздействием факторов внешней среды (в том числе социальных), способствующих развитию обострений и хроническому течению заболевания [71, 92, 112, 171, 177]. Восприимчивость к средовым факторам зависит от конституциональных особенностей (морфофункциональные характеристики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервной, эндокринной, иммунной систем) и возраста больного [58, 62, 177, 244]. В качестве провоцирующих АтД факторов могут служить очаги фокальных инфекций, пищевые, ингаляционные и иные аллергены, психоэмоциональный стресс, изменение климатических условий и т.д. [37, 111, 167].

Дисфункции рецепции биомембран манифестируются в виде патологических изменений в эпидермисе и дерме, кожных сосудах и нервах, способствующих развитию основных симптомов АтД [185, 240, 225, 226].

Иммунологическая составляющая патогенеза АтД определяется особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген под воздействием различных провоцирующих факторов [58, 71, 92, 112]. Стимуляция антигенами Th2-клеток, продукция аллергенспецифических IgE-антител, дегрануляция тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и воспаление, усиливаемые повреждением кератиноцитов вследствие расчесов, приводят к хроническому воспалению в коже, которое играет важнейшую роль в патогенезе кожной гиперреактивности [119].

Наиболее частой локализацией поражения кожи при АтД являются области лица и сгибательных поверхностей конечностей, высыпания характеризуются эритемой, везикулами, экссудацией, папулами, лихенификацией, эксфолиациями, а также сопровождаются зудом различной степени интенсивности [58, 71, 90, 92, 112]. Перечисленные и другие симптомы кожного поражения могут оказывать значительное влияние на КЖ больного: вызывать нарушение сна вследствие зуда,

трудности в социальной сфере, обусловленные наличием видимых высыпаний на открытых участках кожи.

Классификация АтД, по мнению многих авторов [25, 58, 121], наиболее удобная для практического применения и формулировки диагноза, предложена Р.М. Хаитовым и А.А. Кубановой (2002). Согласно данной классификации АтД по фазам заболевания распределяется на младенческую (0-2 года), детскую (2-12 лет), подростковую (12-18 лет) и взрослую. Клинические формы АтД: экссудативная, эритематозно-сквамозная, эритематозно-сквамозная с лихенификацией, лихеноидная, пруригоподобная (пруригинозная). Стадии заболевания: обострение, ремиссия (неполная, полная), клиническое выздоровление. По распространенности кожного процесса АтД классифицируют как ограниченный (до 10% поверхности тела), распространенный (10-50% поверхности тела) и диффузный (более 50% поверхности тела).

В качестве одной из общепринятых и наиболее ранних концепций патогенеза АтД принято рассматривать так называемую «нейрогенную теорию». Основоположник отечественной дерматологии А.Г. Полотебнов еще в 1880-х годах отнес данный дерматоз к «нервным болезням кожи» [97].

В настоящее время в нейрогенных механизмах патогенеза АтД выделяют 2 основных компонента: дисбаланс вегетативной регуляции функций, связанный с дисфункцией автономной нервной и гуморальной систем, и психосоматический («корковый») компонент.

В частности, А. Szentivanyi в середине прошлого века впервые была предложена гипотеза связи атопических заболеваний с избирательной блокадой бета-адренергических рецепторов, что влечет за собой нарушение управления функциями и метаболизмом клеток [129]. В дальнейшем данный факт был подтвержден исследованиями, выявившими снижение чувствительности этих рецепторов к антагонистам адреналина, что определяло дисфункцию работы регуляторных и пластических процессов в клетках кожи [10]. Также для больных с манифестными признаками АтД были обнаружены признаки гиперчувствительности М-холинорецепторов и альфа-адренорецепторов [185].

Указанные и другие авторы [10, 98, 221, 225] полагают, что структурно-функциональные изменения биомембранной рецепции, которые проявляются гиперчувствительностью к мембран-дестабилизирующим воздействиям, вызывают избыточное высвобождение гистамина, серотонина, фактора роста нервов, субстанции Р и других медиаторов воспаления из тучных клеток, находящихся вокруг кожных сосудов, и из базофилов. Параллельно блокируется реактивность мембран в ответ на гуморальные факторы, необходимые для стабилизации клеток, что и лежит в основе начальных звеньев развития АтД [62].

Известно, что в биоптатах кожи больных АтД выявляется резкое повышение содержания ацетилхолина, в лейкоцитах – увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата [164, 182]. Повышенным альфа-адренергическим и холинергическим тонусом объясняют вегетативные нарушения, характерные для АтД. Кроме этого для многих больных АтД характерным является лабильность и неадекватность вегетативных рефлексов [174, 255], что подтверждает положение о наличии в патогенезе и симптомокомплексе данного заболевания явлений нейровегетативной дисфункции.

Соответственно, для данной категории больных характерным является снижение функционального потенциала гуморальной адреналовой системы (о чем свидетельствует снижение суточной экскреции адреналина), а также существенное повышение активности холинэстеразы в сыворотке крови [21, 31, 184]. При этом степень медиаторно-гормональных нарушений, как показывают исследования R.M. Emerson et al. (1998), J. Nebus (2009), коррелирует с распространенностью кожного патологического процесса и тяжестью заболевания.

Исследованиями Ю.К. Скрипкина и Г.Я. Шараповой (1971) также были выявлены эндокринные нарушения у больных АтД, в частности, установлена дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Другие специалисты [247] при обострении АтД отметили снижение как среднесуточного

уровня, так и функциональных возможностей гормональной продукции коры надпочечников, а у женщин выявили нарушение функции половых эндокринных желез. Зафиксирована стадийность изменения минералокортикоидной функции коры надпочечников при атопическом повреждении кожи [31].

Одним из важнейших звеньев патогенеза АтД большинством авторов признаются различные нарушения психоэмоционального фона пациентов. При этом указанные нарушения могут выступать в виде пускового звена в развитии заболевания, что заставляет относить АтД к классической психосоматической патологии [64, 88, 112, 228, 233, 246]. С другой стороны, психоэмоциональные нарушения могут являться вторичными, обусловленными крайне психотравмирующим воздействием основных соматических проявлений АтД, что характеризует его и другие хронические дерматозы как заболевания с высоким риском развития коморбидных нозогенных реакций [122, 138, 243, 246].

Особенности расстройств психоэмоционального фона у больных хроническими дерматозами, в том числе при АтД, изучены многими исследователями. В частности, О.Л. Ивановым и др. (1999, 2007), Р.Н. Назаровым (2004), Е.С. Савченко (2012) показано, что ведущим психопатологическим синдромом при тяжелом течении АтД является тревожно-депрессивный симптомокомплекс. Схожие результаты были получены в ряде работ зарубежных авторов [156, 197, 198, 199, 243, 246]. В работах перечисленных и других авторов показано также, что у большинства пациентов с АтД имеют место нарушения нормальных взаимоотношений между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга, очаги избыточного возбуждения в подкорковых (надсегментарных) областях нервных центров и обусловленные этими факторами явления диффузного охранительного (запредельного) торможения.

Во многих работах, посвященных углубленной оценке изменений психического статуса у больных хроническими дерматозами, указывается на высокую частоту различных видов неврозов, невротических реакций, личностных девиаций, отклоняющегося поведения [80, 102, 130, 239, 195]. При изучении личностного профиля, характерного для больных АтД, было показано, что у

большинства таких пациентов преобладает слабый пониженно возбудимый или сильный неуравновешенный типы высшей нервной деятельности, они отличаются повышенной эмоциональной лабильностью, низким уровнем стрессоустойчивости, сенситивностью, плаксивостью [72, 109, 217, 246].

Таким образом, нарушения нейрогуморальной регуляции вегетативных функций и состояния высших психических процессов являются одним из ключевых звеньев в патогенезе АтД, отражая важную роль «центральных» механизмов в развитии заболевания.

В качестве основных «периферических» звеньев патогенеза АтД большинством исследователей признаются иммунный дисбаланс, нарушения барьерной функции клеток кожи и ее дериватов («эпидермального барьера кожи»), инфекционные факторы (первичная и вторичная инфекция).

Как указывалось выше, многочисленными иммунологическими исследованиями, проведенными у больных АтД, доказаны факты наличия повышенного содержания общего сывороточного IgE и множественной сенсibilизации к специфическим аллергенам [10, 25, 79, 118, 160, 170]. Для АтД характерно нарушение Т-клеточной регуляции, что, возможно, определяет наличие IgE-опосредованных реакций [203, 236].

В последнее время в патогенезе АтД интенсивно исследуется значение различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, дисфункции клеточного звена иммунитета, а также механизмов функционирования системы лимфоцитарной цитотоксичности [162, 178, 235].

В ряде исследований, посвященных детализации механизмов иммунопатогенеза АтД, показано, что в процесс аллергического воспаления при атопическом поражении кожи вовлекается целый ряд клеток (макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, инфильтрирующие ткани эозинофилы и др.) и цитокинов: интерлейкины (IL) 4, 5, 10, 13, 31-го и других типов (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-31), а также гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор [168, 178, 191, 206, 220, 221].

При обострении и в фазу ремиссии у больных АтД обнаружено повышение

содержания В-лимфоцитов в крови, что при непосредственном воздействии аллергена на кожу провоцируется активацией клеток Лангерганса, несущих на своей поверхности IgE-антитела [169, 208, 253]. Сенсibilизированные клетки Лангерганса мигрируют в лимфатические узлы, где они активируют Th2-лимфоциты, синтезирующие провоспалительные цитокины, перечисленные выше и играющие основную роль в формировании гуморального иммунитета и поддержании аллергического воспаления в коже. При этом установленный иммунный ответ по Th2-типу подавляет функцию и активацию Th1-клеток [192, 221].

В качестве дополнительного признака активации В-звена иммунитета у больных АтД Е.Г. Чуриной (2005), S. Weidinger et al. (2005) рассматривается увеличение содержания иммуноглобулинов класса М (IgM) в крови. Считается, что IgM образуются в процессе развития гуморального иммунного ответа; регулируют экспрессию генов, контролирующих синтез μ -цепей иммуноглобулинов М, регулируют IL-2 и интерферон- γ [221, 235].

К одному из клеточных факторов, который, по мнению А.А. Денисова и др. (2006), Е.Г. Чуриной (2007), играет значимую роль в патогенезе АтД, относятся гамма-дельта Т-лимфоциты ($\gamma\delta$ T), экспрессирующие на своей поверхности маркер CD8 $\alpha\alpha$. Показано, что периферические $\gamma\delta$ T-клетки преимущественно локализуются на слизистых оболочках и в коже (10% эпидермальных Т-клеток). В циркулирующей крови их количество у здоровых людей составляет, по данным разных авторов, от 2 до 5%. Основной функцией периферических $\gamma\delta$ T-лимфоцитов предположительно является защита кожи и слизистых оболочек против оппортунистических инфекций вирусной и бактериальной этиологии (стафилококки, стрептококки, микобактерии, вирусы группы герпеса, ВИЧ и др.).

В своих работах вышеуказанные и другие авторы доказали, что механизм иммунного дисбаланса, сопровождающего обострение и ремиссию АтД, связан со снижением содержания $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в коже, сочетающимся в острый период заболевания с повышением общего количества лейкоцитов, абсолютного

содержания лимфоцитов и $\gamma\delta$ T-клеток в крови. Также в ряде работ представлены сведения, показывающие, что степень тяжести, распространенность и клинические проявления (зуд, отек, экссудативные изменения кожи) АтД при обострении взаимосвязаны с содержанием IgM, CD72+-В-клеток и цитотоксических ($\gamma\delta$ T, CD8 $\alpha\alpha$ +, CD8 $\alpha\beta$ +, CD16+) лимфоцитов в крови [53, 143].

В многочисленных исследованиях показано, что при АтД, как правило, нарушена барьерная функция кожи; недостаточность эпидермального барьера обуславливает хроническое течение дерматоза и склонность к воспалительной реакции в ответ на действие эндогенных и экзогенных триггеров [17, 183, 227]. В результате генетически обусловленного дефекта в синтезе цементирующей субстанции корнеоцитов, нарушения целостности водно-липидной мантии происходит увеличение трансэпидермальной потери воды и, как следствие, понижение содержания ее в коже. Следствием этого является патологическая сухость кожи, возникновение и прогрессирование зуда, утолщение рогового слоя с развитием гиперкератоза и выраженного шелушения [17, 56, 158, 242]. Имеются подтвержденные данные, что для больных АтД характерен низкий уровень керамидов в коже, обеспечивающих способность клеток кожи связывать воду, необходимую для их нормального функционирования [229, 232]. Указанный фактор также вносит свой негативный вклад в развитие перечисленных выше патологических процессов в коже, характерных для АтД.

Кроме этого нарушения функциональных свойств кожи у больных АтД заключаются в изменении качественного состава поверхностных липидов, в значительном снижении продукции кожного сала и увлажненности кожи, сдвиге рН в щелочную сторону [141, 145, 153]. По данным перечисленных авторов изменения в процентном содержании поверхностных липидов кожи у больных АтД проявляются в дефиците триглицеридов и эфиров восков на фоне относительного повышения содержания свободных жирных кислот.

К ключевым звеньям патогенеза АтД многие исследователи относят инфекции кожи, наблюдаемые у 35-60% больных АтД [45, 85, 120]. Влияние ухудшающейся экологической ситуации, снижение общего уровня здоровья

населения, агрессивное распространение вирусной, бактериальной и микотической флоры, резистентной к воздействию медикаментозных средств, существенно меняют течение болезни, приводя к развитию более тяжелых форм, характеризующихся непрерывно рецидивирующим течением и выраженными микробно-воспалительными проявлениями [38, 45, 64].

Среди микрофлоры, колонизирующей кожу больных АтД, лидирующую роль занимает *Staphylococcus aureus*, который высеивается, по данным разных авторов, у 80-95% пациентов, страдающих этим заболеванием [74, 139, 215]. В ряде случаев *Staphylococcus aureus* выделяется не только с участков кожных поражений, но и с непораженной кожи, причем нередко при отсутствии видимых клинических признаков инфекционного процесса [181].

Важность данной проблемы обусловлена тем, что при колонизации стафилококком наблюдаются изменения характера течения АтД, имеют место более тяжелые патологические изменения [7, 180, 207, 248]. Присоединение стафилококковой инфекции к уже существующему аллергодерматозу зачастую становится пусковым фактором развития обострения заболевания. Доказана прямая зависимость степени колонизации кожи стафилококком и степени тяжести патологических изменений, характера течения АтД [2, 180, 248], что обусловлено повреждающим действием данного микроорганизма на защитный барьер эпидермиса, связанный, в частности, с иницированием липидной гиперпероксидации в клетках кожи, стимуляцией выработки иммуноглобулина Е и других повреждающих факторов [136, 210, 238, 248].

Кроме того для АтД характерны инфекции, индуцированные *Herpes simplex virus*, *Varicella zoster*, папилломавирусом; дерматомикозы, обусловленные *Trichophyton*, высокий процент колонизации условно-патогенными грибами *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Spegazzinia tessarthra*, *Pitirosporum ovale*, другими микроорганизмами [96, 132, 139, 241], существенно осложняющие и усугубляющие течение болезни. Перечисленные и другие авторы указывают, что воздействие инфекционных антигенов является важным фактором, иницирующим и поддерживающим аллергическое воспаление в коже при АтД.

Бактерии и грибки могут быть триггерами АтД и приводить к обострению заболевания. С другой стороны, указанные выше нарушения функции эпидермального барьера, дефицит керамидов в результате выраженного снижения уровня сфингомиелина способствуют сухости кожи и более легкому проникновению инфекционных агентов и аллергенов в поврежденный эпидермис [85, 89]. Кроме того эпидермальный барьер кожи нарушают протеазы ряда бактерий, что в сочетании с другими факторами также повышает риск проникновения аллергенов и поддерживает воспалительный процесс в коже [99, 232].

Учитывая отсутствие четкого понимания этиологии АтД, перечисленные основные звенья формирования АтД и его обострений определяют необходимые направления патогенетической терапии данной категории больных. Терапия АтД основывается, прежде всего, на применении медикаментозных средств, элиминирующих антигены, нормализующих состояние клеточного, гуморального и макрофагального иммунитета, устраняющих экссудацию, восстанавливающих эпидермальный барьер и микроциркуляцию.

Современные методы терапии больных АтД, в том числе при тяжелых его формах, основаны на существующих программах лечения. Последние включают: применение наружных и системных глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, местного противовоспалительного лечения, направленного как на купирование симптомов заболевания, так и на эрадикацию *St. aureus* с поверхности кожи [8, 71, 209, 112, 216].

Согласно концепции, изложенной в перечисленных выше и других научных работах, руководствах и методических документах, медикаментозное лечение больных АтД должно зависеть от возраста пациента, этиологии, формы, стадии (периода) заболевания, площади поражения кожи, степени вовлечения в патологический процесс других органов и систем (сопутствующие заболевания) и других факторов. Различают препараты системного (общего) действия и средства для наружного лечения.

Фармакологические средства системного действия используются в комбинации или в виде монотерапии и включают следующие группы препаратов: системные глюкокортикоиды; антигистаминные; мембраностабилизирующие; иммуномодулирующие; антибактериальные; регулирующие функции нервной системы; улучшающие или восстанавливающие функцию ЖКТ; витамины.

Системные глюкокортикоиды парентерально или, в особых случаях, перорально, используются только при тяжелом течении заболевания, неэффективности негормональной терапии, в условиях стационара, коротким (5-7 дней) курсом с соблюдением правил постепенной отмены [14, 71, 138, 163, 171].

Применение антигистаминных препаратов (H₂-блокаторов) – одно из эффективных и признанных направлений в лечении АД, что обусловлено важнейшей ролью гистамина в механизмах развития болезни, их назначают при обострении заболевания и выраженном зуде кожи [35, 112, 209, 212].

Мембраностабилизаторы представляют группу препаратов, обладающих комплексным ингибирующим воздействием на механизмы развития аллергического воспаления. Мембраностабилизаторы, как правило, применяют в острый и подострый периоды болезни в комбинации с антигистаминными средствами [119, 126, 138].

Иммуномодулирующее лечение показано в тех случаях, когда АД сочетается с клиническими признаками иммунной недостаточности [71, 114, 140].

Системное антибактериальное лечение применяется при АД, осложненном пиодермией. До назначения препаратов целесообразно определить чувствительность микрофлоры к антибиотикам. При эмпирическом лечении предпочтение отдаётся использованию макролидов, цефалоспоринов I и II поколения, линкомицина, аминогликозидов [45, 207, 215]. Необходимо также осуществлять лечение сопутствующей инфекционной патологии: санацию очагов хронической инфекции, лечение паразитарных инфекций и др.

В препаратах, регулирующих состояние нервно-психической деятельности, нуждаются до 80% больных АД [80, 109, 122, 243, 246]. Из психотропных препаратов наиболее часто используются седативные и снотворные средства,

транквилизаторы, нейролептики, ноотропы, препараты, улучшающие ликворо- и гемодинамику и другие [91, 102, 122, 130].

Частой сопутствующей АтД патологией являются заболевания ЖКТ [74, 121, 126], зачастую провоцирующие обострения дерматита или выступающие триггером его развития. Для улучшения процессов пищеварения и расщепления субстанций пищи, коррекции функциональных нарушений ЖКТ используют ферменты, желчегонные средства. При дисбактериозе назначают эу-, пре- или пробиотики, кишечные палочки, линекс, бификол, хилак-форте, бифиформ и другие [5, 62, 89, 140, 182, 209].

Повышает эффективность лечения больных АтД назначение витаминотерапии. Кальция пантотенат (витамин В15) и пиридоксин (витамин В6) ускоряют процессы репарации в коже, восстановление функционального состояния коры надпочечников и печени; бета-каротин повышает устойчивость мембран к действию токсических веществ и их метаболитов, стимулирует иммунную систему, регулирует перекисное окисление липидов [36, 133, 204].

При всей важности системной терапии ведущее место в лечении аллергодерматозов занимает наружное лечение, основными целями которого являются: подавление признаков воспаления кожи и связанных с ним основных симптомов АтД; устранение сухости кожи; профилактика и устранение инфицирования кожи; восстановление поврежденного эпидермального барьера [71, 92, 99, 112]. При этом в зависимости от фазы заболевания назначают: местные противовоспалительные, кератолитические, кератопластические, антибактериальные препараты, средства ухода за кожей.

Противовоспалительные средства для наружного применения разделяют на 2 большие группы: негормональные (нестероидные) и содержащие глюкокортикоиды. Нестероидные противовоспалительные препараты издавна и широко используются в лечении больных АтД: это средства, содержащие дегти, нафталанскую нефть, оксид цинка, папаверин, ретинол, антисептик-стимулятор Дорогова, фракция 3 (АСД-3), продукты жизнедеятельности бактерий и др. [54, 69, 119, 154, 159, 163].

Препараты данной группы показаны при легких и среднетяжелых формах заболевания у детей (начиная с первых месяцев жизни) и взрослых; хорошо переносятся, могут применяться в течение длительного времени, не вызывают побочных эффектов. Среди этих средств в последнее время особый интерес представляет такролимус (элидел, протопик, пимекролимус) – препарат из группы ингибиторов кальциневрина, оказывающих избирательное иммуносупрессивное действие, в ряде случаев данный препарат может рассматриваться как средство выбора в местном лечении АтД [25, 58, 176, 186, 211, 242]. При минимальных клинических проявлениях АтД у детей и взрослых назначают также местные антигистаминные средства, в частности диметинден (фенистил)-гель [15].

Наружные (топические) глюкокортикоиды и их синтетические производные до сих пор рассматриваются как средство выбора местного лечения больных АтД любого возраста [54, 71, 159]. Наружные глюкокортикоиды эффективны при терапии как острых, так и хронических проявлений АтД, но никогда не назначаются для профилактики. Противовоспалительный эффект этих средств связывают с иммунорегуляторным воздействием на клетки, отвечающие за развитие и поддержание аллергического воспаления кожи (клетки Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, макрофаги, тучные клетки и др.), а также с вазоконстрикторным эффектом на сосуды кожи, снижающим отек.

В клинической практике из наружных глюкокортикоидов чаще всего назначают препараты последнего поколения: метилпреднизолон ацепонат (адвантан), мометазон (элоком), гидрокортизон (локоид-гидрокортизона 17-бутират), которые обладают высокой эффективностью и безопасностью, минимумом побочных эффектов и возможностью применения один раз в сутки, в том числе у детей раннего возраста [92, 204, 205, 209].

Для устранения сухости кожи – одного из наиболее частых симптомов АтД – рекомендуют соблюдение ряда простых правил: обеспечить достаточную влажность в помещении, соблюдать правила гигиены. К примеру, не оправдан запрет водных процедур, особенно при обострении заболевания [105].

При инфицировании кожи стафилококками, стрептококками, другой патогенной бактериальной флорой назначают наружные средства, содержащие антибиотики или антисептические препараты: линкомицин, фукоцин, фуцидин, эритромицин, готовые формы наружных антибиотиков, бриллиантовый зеленый, метилтиония хлорид и др. [45, 121, 134, 143]. Как указывалось выше, при выраженной пиодермии дополнительно назначают системные антибиотики. При грибковой инфекции применяют наружные противогрибковые препараты: кремы изоконазол (травоген), кетоконазол (низорал), натамицин (пимафуцин), клотримазол, тербинафин (экзифин) и др. [8, 37, 112, 204, 209]. При сочетании бактериальной и грибковой инфекции используют комбинированные препараты, содержащие антимикробные компоненты и глюкокортикоиды: тридерм, целестодерм-В с гамицином и др. [112, 207, 209, 216, 241].

Многие практические дерматологи в качестве обязательного компонента наружной терапии больных АтД любого возраста рекомендуют использование топических средств, восстанавливающих функции эпидермального барьера, нарушение которого, как указывалось выше, является одним из ключевых звеньев патогенеза АтД [17, 89, 183, 184]. К средствам, эффективно способствующим восстановлению эпидермального барьера, в частности, относятся так называемые «церамид-содержащие эмолиенты». В ряде исследований показано, что проведение комплексной терапии у больных АтД с включением современного эмолиента «Локобейз Рипеа» способствует восстановлению функции эпидермального барьера. Это выражалось в нормализации показателей корнео-, рН-, и TEWL-метрии, повышении процентного содержания триглицеридов и эфиров восков в поверхностной липидной пленке кожи больных АтД [89, 99, 218, 252]. Кроме этого, в работах указанных и других авторов показано, что комплексная терапия АтД с применением керамид-содержащих эмолиентов обеспечивает повышение противорецидивного эффекта лечения (уменьшение частоты и продолжительности обострений), что определяет возможность проведения вторичной профилактики АтД, сокращения сроков медикаментозной терапии и продления ремиссии данного дерматоза за счет увлажнения, защиты,

питания и смягчения кожного покрова.

Кроме этого, защитная функция эпидермиса может быть оптимизирована за счет улучшения микроциркуляции и метаболизма в очагах поражения кожи. Для этого используют мази, содержащие актовегин или гепарин натрия, а также аппликации озокерита, парафина жидкого, глины, сапропели [153, 218, 250]. При глубоких трещинах и язвенных поражениях кожи назначают средства, улучшающие регенерацию кожи и восстанавливающие повреждённый эпителий: декспантенол (бепантен), солкосерил, мази с витамином А и др. [250].

Анализ имеющихся методов направлений патогенетически обоснованного медикаментозного лечения АтД показывает, что в ряде случаев, несмотря на многочисленность назначаемых системных и местных терапевтических средств, их применение не всегда является эффективным. Это связано, прежде всего, с не до конца выясненными механизмами развития и течения данного заболевания, при котором существенное значение имеют индивидуальные особенности функционирования организма: состояния нейровегетативной регуляции функций, защитных, пластических, метаболических процессов; наличных резервов физиологических систем и организма в целом [51, 67, 68, 120, 164, 226].

В настоящее время в системе медицинской помощи больным с подобными нозологиями особое место принадлежит системному применению немедикаментозных технологий, назначаемых с целью комплексной профилактики, терапии и медицинской реабилитации, с учетом адаптивных возможностей организма. Преимущества немедикаментозных методов восстановительной коррекции функциональных резервов организма основываются, прежде всего, на активации эндогенных биорегуляторов при отсутствии опасности развития побочных эффектов, свойственных медикаментозной терапии, что позволяет снижать эффективную терапевтическую дозу лекарств [66, 68, 152].

В последние годы в лечении и реабилитации больных АтД большое внимание уделяется разработке немедикаментозных технологий, основанных на применении естественных и преформированных физических факторов. Основание

для такого интереса лежит в механизмах саногенных воздействий на организм полимодальных средств физической природы, когда местное действие на кожный процесс может сочетаться с общеорганизменными благоприятными эффектами различной направленности [86, 94, 137, 214, 237].

В ряду таких средств ведущее место по опыту использования в дерматологической клинике (в связи с преимущественным воздействием данного фактора на кожу) принадлежит фототерапии – использованию световых излучений с различной длиной волны (главным образом, невидимого спектра), в том числе в сочетании с фармакофототерапевтическими средствами.

Согласно многочисленным публикациям, посвященным использованию фототерапии в лечении аллергодерматозов, общеорганизменные саногенные эффекты метода реализуются путем устранения дисбаланса в клеточном и гуморальном звене иммунной системы, что выражается в коррекции содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG на фоне выраженного десенсибилизирующего и противоаллергического действия, о чем свидетельствует существенное снижение концентрации IgE и эозинофилии в периферической крови, повышение функциональной активности нейтрофилов [190, 219, 223, 230].

Применение ультрафиолетовой фототерапии является эффективным методом в отношении коррекции микроциркуляторных изменений в коже в области проявлений АтД [67, 68, 230]. Показано также, что высокоэффективным является комбинирование различных методов ультрафиолетовой фототерапии, например, использование узкополосной средневолновой и широкополосной длинноволновой фототерапии, что в сочетании с применением топических адьювантных средств приводит к повышению увлажненности кожи и снижению трансэпидермальной потери жидкости [108, 223]. Кроме этого, указанный вариант фототерапии обладает высоким профилактическим эффектом, что обосновывает его применение в качестве превентивного лечения [68, 219, 230].

К другим вариантам фототерапии относится использование инфракрасного низкоинтенсивного лазерного излучения (в режиме постоянно меняющейся

частоты) на области симпатических нервных сплетений [68], магнитолазеропунктуры с локализацией паравертебрально на сегментарные зоны пораженных участков кожи [75, 66, 68]. Хорошо сочетаются с указанными нейрорефлекторными фототерапевтическими процедурами местные (на пораженные участки кожи) воздействия поляризованного света, ультрафонофорез с противовоспалительными топическими средствами. Следствием включения указанных средств в комплексную терапию АтД является оптимизация иммунного баланса в клеточном и гуморальном его звеньях, устранение гиперсимпатикотонии, расширение адаптационного потенциала организма, улучшение состояния кожи.

Перспективным немедикаментозным средством в лечении и реабилитации больных АтД является структурно-резонансная терапия – метод, основанный на использовании резонансных электрических и электромагнитных колебаний, параметры которых соответствуют эндогенным ритмам человеческого организма. Суть явления биологического резонанса сводится к многократному усилению эффекта воздействия при совпадении воздействующей частоты с собственной частотой биообъекта [19, 34, 137] проведена комплексная оценка эффективности использования метода структурно-резонансной терапии у больных АтД. Автором, в частности, показано, что применение предложенного метода вызывает улучшение капиллярного кровотока, гемоциркуляции в артериолярном и веноулярном отделах микроциркуляторного русла в очагах патологических высыпаний. При курсовом назначении структурно-резонансной терапии наблюдалось снижение выраженности иммунного дисбаланса как в гуморальном, так и в клеточном звеньях иммунитета; имело место устранение явлений гиперсимпатикотонии. Кроме того доказано, что применение структурно-резонансной электромагнитной терапии способствует нормализации микробиоциноза кишечника, что, как указывалось выше, также является важным звеном в патогенетической терапии данной категории больных.

Поскольку, как указывалось выше, одним из ведущих синдромов в клинической картине хронических дерматозов, в том числе АтД, являются

различные нарушения психоэмоционального состояния, особое место в комплексной немедикаментозной терапии и реабилитации данной категории пациентов занимают физиотерапевтические процедуры, обладающие психокоррекционными эффектами. В частности, в дерматологии и восстановительной медицине имеется опыт эффективного использования таких нелекарственных методов, как электросон, чрескожная электронейростимуляция, иглорефлексотерапия, транскраниальная электронейростимуляция, инфранизкочастотная терапия, биологическая обратная связь [46, 47, 52, 98, 103, 109, 135].

При этом в цитируемых и аналогичных работах подтверждено общее мнение о безопасности терапевтического воздействия факторов физической природы на организм больных АтД, что придает таким средствам особую ценность. При этом необходимо подчеркнуть, что для подавляющего большинства нелекарственных методов, нашедших применение в лечении АтД, как и для медикаментозных препаратов, характерным является наличие лишь непосредственного (в процессе назначения) эффекта. Большинство из этих средств имеют основную «точку приложения» своего терапевтического воздействия, причем остальные благоприятные эффекты являются менее выраженными и поэтому второстепенными. По всей видимости, этим и объясняется многообразие предложенных вариантов физиотерапевтической помощи больным АтД, необходимость их сочетаний и комбинаций, многократного повторного применения для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Между тем, в профилактической и клинической медицине уже достаточно давно применяются немедикаментозные методы с «адаптирующе-тренирующим» механизмом лечебно-реабилитационного эффекта, базирующиеся на стимуляции защитных функций самого организма, включении в борьбу с патологическими процессами собственных функциональных резервов. Для таких методов характерным является «общеорганизменный» уровень саногенного воздействия на организм пациента, обеспечивающий широкий спектр развивающихся в

физиологических и регуляторных системах позитивных сдвигов, что определяет их длительность и стойкость. К одному из таких методов можно, вне сомнения, отнести искусственную адаптацию организма здорового и больного человека к условиям пониженного содержания кислорода в окружающем воздухе или гипоксическую терапию, не нашедшую до настоящего времени должного применения в дерматологической клинике.

1.2. Использование гипоксической терапии в медицине

Исследования проблем адаптации человека к условиям гипоксической гипоксии – пониженному содержанию кислорода в окружающем воздухе, были начаты в конце XIX – начале XX века у лиц, проживающих в горах и прибывающих в эти районы из равнинных мест. В результате этих исследований были выявлены общие закономерности процесса адаптации организма лабораторных животных и человека к гипоксии, сформулированные выдающимися отечественными учеными в классических трудах, которые положили начало новому направлению в системе здравоохранения – гипоксической медицине [1, 18, 77, 87, 115, 116]. Как показано во всех цитируемых работах, адаптация к гипоксической (гипобарической, нормобарической) гипоксии (ГГ) реализуется за счет специфических и неспецифических долговременных изменений в организме.

Специфические механизмы адаптации к гипоксии определяются как спектр структурно-функциональных изменений, направленных на улучшение кислородного снабжения и гипоксической резистентности тканей, органов и организма в целом. К одному из таких механизмов относится экстренное повышение кислородной емкости крови за счет стимуляции красного ростка гемопоэза, что установлено еще в 1920 г. J.T. Barcroft и впоследствии подтверждено многими исследователями [20, 23, 24, 26].

Общеизвестно также, что в процессе адаптации к гипоксии происходит «перенастройка» физиологических систем организма на более экономный уровень

функционирования. Это проявляется в снижении кислородного запроса тканей, увеличении «вклада» в регуляцию адренергического звена симпатoadреналовой системы, перестройке гуморальных регуляторных механизмов [3, 18, 127]. Со стороны функции внешнего дыхания завершённая адаптация к гипоксии проявляется в повышении доли альвеолярной вентиляции, существенном улучшении диффузионной способности лёгких, что, в конечном итоге, приводит к ускорению транспорта дыхательных газов через альвеоло-капиллярную мембрану [16, 55, 73, 95]. Адаптация к гипоксии сопровождается также уменьшением шунтирования крови в лёгких, усилением микроциркуляции крови в тканях, укорочением расстояния диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличением запасов кислорода за счёт прироста содержания миоглобина в мышцах [43, 65, 128, 147, 213].

Тренировки к периодической гипоксии стимулируют васкуляризацию и ангиогенез в тканях, вызывают увеличение диаметра капилляров в скелетных мышцах, коже, а также улучшение васкуляризации альвеол [16, 147, 157, 213, 222]. Кроме этого улучшение кровоснабжения периферических тканей и органов в условиях недостатка кислорода, по мнению ряда авторов, достигается за счёт активации синтеза биологически активных субстанций, обладающих вазодилатирующими эффектами. В частности, к таким веществам можно отнести оксид азота, повышение концентрации которого в эндотелии сосудов и слизистых других полых органов при адаптации к гипоксической гипоксии сравнительно недавно убедительно доказано [175, 245].

К важным специфическим эффектам периодического пребывания человека в гипоксической среде относят позитивные сдвиги параметров гемостаза, проявляющиеся в существенном улучшении реологии периферической крови и углубляющиеся по мере продолжения курсов гипоксической тренировки или гипокситерапии (ГТ) [27, 29].

Имеются сведения, что пребывание человека в газовой среде с пониженным содержанием кислорода и повышенным содержанием других атмосферных (азота, диоксида углерода) или инертных (гелия, аргона) газов сопровождается местными

антисептическими и антимикотическими эффектами на кожу и слизистые оболочки за счет специфического действия измененной газовой среды на метаболизм и вирулентность ряда микроорганизмов [8, 98]. Несмотря на то, что данное положение нуждается в дальнейшей проверке и более глубоком изучении, указанный эффект ГТ у больных АД, особенно осложненным вторичной инфекцией, трудно переоценить.

В качестве механизмов саногенного действия гипоксического фактора многими авторами рассматривается, в том числе, стимуляция активности системы антиоксидантной защиты и ингибирование реакций гиперпероксидации [39, 42, 44, 48, 59, 73]. Авторы указывают, что циклические гипоксические воздействия на организм пациентов с избыточной активностью реакций перекисного окисления липидов (больные с бронхолегочной, урологической, сердечно-сосудистой патологией) сопровождаются непосредственными антиоксидантными эффектами, закрепляющимися по мере проведения курса ГТ и сохраняющимися в течение достаточно длительного времени (до года и более) после окончания лечения.

Многими специалистами в области гипоксической медицины указывается на наличие специфических иммуномодулирующих эффектов ГТ, в частности, на ее выраженное десенсибилизирующее действие [32, 33, 39, 73, 98]. Такие саногенные эффекты адаптации к недостатку кислорода, по мнению перечисленных авторов, обусловлены прямым стимулирующим или ингибирующим действием гипоксической гипоксии на иммунокомпетентные клетки костного мозга и лимфоидной системы, являющиеся, как указывалось выше, своеобразными «клетками-мишенями» для данного фактора.

Важным следствием адаптации к гипоксической гипоксии является также специфическая перестройка клеточного метаболизма, направленная на поддержание синтеза макроэргов на максимально возможном уровне для уменьшения явлений тканевой гипоксии [55, 59, 98, 179, 222]. Это может достигаться за счет увеличения числа митохондрий, митохондриальных крист и ферментов в клетках «адаптационно способных» тканей, повышением активности

ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного шунта. Результатом этого является повышение производительности аэробного пути синтеза макроэргов [83, 222].

Учитывая особенности длительного действия гипоксического фактора, понятным представляется развитие адаптивных перестроек метаболизма, заключающихся в значительном увеличении количества и активности ферментов анаэробного гликолиза в клетках поперечнополосатых и сердечной мышц, мозга, печени и других органов [59, 83, 200]. Указанные сдвиги сопровождаются повышением анаэробной выносливости организма. Другим проявлением метаболических адаптивных сдвигов в ответ на периодическую гипоксическую гипоксию можно считать постепенное повышение активности мембранных Na^+ , K^+ -АТФ-аз в клетках печени и мышц, а также Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азы миоцитов, что способствует улучшению трансмембранного транспорта катионов и повышению гипоксической резистентности клеток и тканей [222].

Известно, что важнейшим компонентом процесса адаптации к факторам внешней среды, в том числе к гипоксической гипоксии, являются неспецифические приспособительные изменения организма, заключающиеся в стимуляции механизмов неспецифической защиты и направленные на повышение общего адаптационного потенциала организма, совершенствование механизмов гомеостатического регулирования [81, 83, 113]. Выраженность и направленность неспецифических изменений в ответ на длительное или периодическое действие адаптогенных факторов является важным критерием адаптивных возможностей организма человека, по которым можно косвенно судить о наступлении фазы относительно устойчивой адаптации [113]. Поэтому одним из механизмов саногенных эффектов циклических гипоксических воздействий можно считать стимулирующее их влияние на неспецифическую резистентность организма, что, в частности, выражается в повышении активности различных макрофагальных систем при длительном или периодическом пребывании человека в условиях пониженного содержания кислорода [33, 73, 147].

Таким образом, перечисленные и другие саногенные эффекты адаптации к гипоксической гипоксии направлены, главным образом, на развитие механизмов

по сохранению газового, кислотно-основного, осмотического, антигенно-структурного гомеостаза организма за счет развития долговременных сдвигов в организме («структурно-функциональный след адаптации»). Поскольку направленность указанных специфических и неспецифических эффектов ГТ совпадает с основными звеньями патогенеза АтД, проведение исследований по обоснованию и апробации использования данного немедикаментозного метода в комплексной терапии данной категории пациентов представляется перспективным. В настоящее время практикуются несколько вариантов использования ГТ [33, 125].

Горноклиматическая терапия чаще всего проводится на высоте 2000-2800 метров над уровнем моря в течение не менее 2-3 недель.

Гипобарическая терапия в специальной гипобарокамере проводится путем создания разрежения, соответствующего определенной высоте над уровнем моря, с циклическим повторением подобных «подъемов».

Нормобарическая гипоксическая терапия предполагает курс процедур, заключающихся в дыхании гипоксическими газовыми смесями при нормальном атмосферном давлении с применением различных технических средств. Существуют несколько способов технической реализации этого вида терапии.

Возможна подача нейтрального газа-разбавителя (как правило, азота, который составляет основную часть атмосферного воздуха) в изолированное помещение. Такие помещения позволяют создать условия, аналогичные нахождению на заданной высоте над уровнем моря. Обычно они выглядят как специальные палатки (палаты) и воспроизводят условия, соответствующие высоте до 4000 метров и более над уровнем моря.

Возможно также применение специальных дыхательных аппаратов (например, аппаратов возвратного дыхания и гипоксикаторов). Пациент в процессе процедуры вдыхает различные дыхательные смеси, пониженное содержание кислорода в которых меняется с установленной закономерностью в интервале, как правило, от 16 до 14%.

В настоящее время среди разработанных вариантов использования данного метода в профилактической и клинической медицине несомненный приоритет по объему практического применения принадлежит интервальной нормобарической ГТ, реализуемой с использованием гипоксикаторов мембранного типа и основанной на чередовании в одной процедуре коротких (как правило 5-6 минут) гипоксических (содержание кислорода во вдыхаемой смеси 12-10%) и нормоксических циклов дыхания гипоксической смесью [22, 42, 59, 125]. Механизмы оздоравливающих эффектов интервальной ГТ основаны на чередовании нормоксического и гипоксического циклов в течение одной процедуры. Это дает возможность тканям организма лучше переносить эпизоды транзиторной ишемии, поскольку при дыхании гипоксической смесью создаются условия максимально переносимого снижения содержания кислорода в дыхательной смеси, которые затем быстро нивелируются во время «нормоксического цикла». Очевидно, что патогенетически оправданным представляется использование интервальной гипокситерапии при проведении так называемого «гипоксического прекондиционирования» у больных ишемической болезнью сердца [151, 188, 196], в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой и другими нозологиями, при которых зачастую развиваются эпизоды глубокой транзиторной ишемии.

Вместе с тем, интервальный вариант ГТ не предусматривает относительно длительного непрерывного пребывания организма в условиях гипоксии-гипоксемии, что зачастую не позволяет достичь необходимых адаптационных эффектов гипоксической гипоксии, развитие которых, как правило, требует большей экспозиции адаптогенного фактора [33, 44, 147, 148]. Кроме этого, хорошо известен факт постепенного углубления адаптогенных эффектов гипоксического стимула в организме по мере пролонгирования гипоксического воздействия, что описывается экспоненциальной зависимостью [70, 93]. Важнейшим для больных АтД преимуществом ГТ, реализуемой в виде не просто дыхания газовыми смесями, а пребывания в искусственной гипоксической газовой среде, является прямое воздействие последней на кожу и слизистые, что,

по мнению ряда авторов [70, 95, 148], существенно расширяет спектр прямых позитивных эффектов данного метода.

Таким образом, по мнению перечисленных и других авторов, для достижения максимального спектра адаптационных структурно-функциональных эффектов циклических гипоксических и других респираторных воздействий необходимо использование так называемого «периодического» режима ГТ, причем при значительной (не менее 1 часа за одну процедуру) по длительности непрерывной экспозиции воздействующего фактора.

Учитывая охарактеризованные выше особенности патологических симптомов при АтД, именно такой вариант использования циклических гипоксических воздействий был апробирован в нашей работе.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн работы формировался с учетом клинико-психофизиологической направленности проводимых исследований. Особое внимание уделялось углубленной характеристике дерматологического и психофизиологического статусов пациентов как непосредственно в процессе проведения лечебно-коррекционных мероприятий, так и в отдаленном (в течение 3-5 лет после курса лечения) периоде наблюдения. Важным направлением исследований был патофизиологический контроль функционального состояния организма пациентов непосредственно в процессе проведения процедур ГТ, который позволял динамично регулировать индивидуальные режимы лечения.

2.1. Характеристика исследуемых больных atopическим дерматитом в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению клинических исследований

Комплексно обследовано 88 больных в возрасте 19-35 лет, страдающих эритематозно-сквамозной, эритематозно-сквамозной с лихенизацией, лихеноидной формами АД в стадии обострения при хронически рецидивирующем течении заболевания. Выборка больных состояла из 62 (70,5%) женщин и 26 (29,5%) мужчин. Исследования проводились на базах клиники кожных и венерических болезней РостГМУ и медицинского центра «Гиппократ» (г. Ростов-на-Дону), где больные находились на стационарном или амбулаторном лечении. При оценке дерматологического анамнеза обязательно выявлялись длительность течения АД, связь обострений и характера течения заболевания с сезонными и погодными факторами, приемом лекарственных препаратов, психоэмоциональным стрессом, а также наличие явлений атопии у ближайших родственников.

Длительность заболевания у пациентов, принявших участие в исследованиях, составляла от 2 до 35 лет. У всех больных наблюдалось хронически рецидивирующее течение АД: периоды выраженного нарушения дерматологического статуса (фаза обострения) чередовались с промежутками его относительной оптимизации (фаза ремиссии).

К исследованиям привлекались пациенты с АД с локальным (ограниченным) поражением кожи и с распространенным процессом. Лица с диффузным поражением кожи (более 50% поверхности тела) в выборку не включались. При ограниченном процессе (площадь поражения до 10% кожи) очаги располагались в области кистей, шеи и/или лица, в коже локтевых и/или подколенных складок. При распространенном поражении (площадь поражения 10-50%) в процесс вовлекались и другие участки кожи.

К исследованиям привлекались больные АД с эритематозно-сквамозной, эритематозно-сквамозной с лихенизацией или лихеноидной формами заболевания. При этом распространенный АД наблюдался только у пациентов с эритематозно-сквамозной формой.

В качестве наиболее значимых триггеров обострения АД у наблюдаемых пациентов выступали следующие факторы (в большинстве случаев их разнообразные сочетания): сезонно-климатические изменения, психоэмоциональные нагрузки и перегрузки (стресс), погрешность в диете, вирусные и бактериальные инфекции, а также прием медикаментов по поводу инфекционных заболеваний, роды, косметические средства и ряд других.

Наследственная отягощенность по атопии прослеживалась у 65 человек (74%). У остальных 23 пациентов (26%) наследственная взаимосвязь по atopическим заболеваниям не прослеживалась.

В качестве сопутствующей патологии у наблюдаемых больных наиболее часто встречались: соматоформная вегетативная дисфункция у 30 человек (34,1%), хронические заболевания ЖКТ, печени и желчевыводящих путей у 16 человек (18,2%), болезни дыхательных путей, ЛОР-органов у 9 пациентов (10,2%).

Таким образом, критериями включения пациента в исследования были:

- верифицированный диагноз АтД: эритематозно-сквамозная (в том числе с лихенификацией) или лихеноидная формы в стадии обострения;
- хронически рецидивирующее течение заболевания в течение не менее 2 лет;
- нетяжелая форма АтД – распространенность кожного процесса до 50 % поверхности кожи, величина индекса SCORAD (см. ниже) ≤ 40 баллов;
- «взрослая» форма заболевания (возраст пациентов 19-35 лет);
- высокая мотивация на выполнение рекомендуемых процедур и участие в исследованиях;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- беременность;
- наличие клинических диагнозов психических и тяжелых хронических соматических заболеваний;
- наличие в анамнезе черепно-мозговых травм и их последствий;
- острые простудные или воспалительные заболевания.

Критерии исключения:

- непереносимость назначаемых физиотерапевтических процедур;
- отказ или невозможность (в связи с объективными причинами) участия в исследовании на любом из этапов.

В зависимости от вида проводимой терапии (см. ниже) методом стратифицированной рандомизации пациенты были отнесены в одну из двух групп – основную (ОГ) и группу сравнения (СГ). Гендерные признаки, анамнестические данные, степень тяжести АтД, характер его течения и другие клинические признаки достоверных различий между выборками не имели. Во всех случаях отсутствие межгрупповых различий по вышеперечисленным признакам подтверждалось статистически (см. ниже).

Общая характеристика обследованных больных сравниваемых групп дана в табл. 2.1. Из таблицы видно, что сформированные группы оказались

сопоставимыми по представленным признакам. Далее (разделы 3, 4) будет показано, что в исходном (перед началом лечения) состоянии существенных межгрупповых различий не отмечалось по большинству клинических, психофизиологических и иных функциональных параметров, служивших не только маркерами степени тяжести АД и выраженности обострения, но и критериями успешности проводимых лечебно-восстановительных программ.

Таблица 2.1

**Общая характеристика больных атопическим дерматитом,
принявших участие в исследованиях**

Группа, пол		Число боль- ных	Средний возраст, лет (M±m)	Число обострений в год за последние 2 года (M±m)	Распространен- ность поражения кожи (%; M±m)
Основная, n=48	Муж.	14	27,3±2,7	1,9±0,7	20,8±11,5
	Жен.	34	29,7±3,2	2,3±0,8	22,5±10,9
Сравнения, n=40	Муж.	12	25,2±2,1	2,0±0,9	20,5±11,8
	Жен.	28	26,9±3,1	2,4±0,5	21,8±12,4

Более подробная клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследованиях, дана в разделе 3.

Стандартное лечение больных АД, включенных в настоящее исследование, базировалось на современных общепринятых принципах [8, 71, 209, 112, 215] и было направлено на: элиминацию антигенов; нормализацию клеточного, гуморального, фагоцитарного иммунитета; устранение экссудации, восстановление эпидермального барьера; оптимизацию микроциркуляции. Медикаментозная терапия назначалась строго индивидуально в зависимости от клинической формы, давности, характера АД, степени распространенности кожного поражения, вовлеченности в патологический процесс других органов и систем (сопутствующие заболевания), состояния иммунитета, возраста больного,

нарушений психоэмоционального фона и других патогенетических особенностей формирования и течения заболевания конкретного пациента.

Важно подчеркнуть, что, в связи со значительными индивидуальными различиями в базисной медикаментозной терапии, при распределении пациентов по группам сравнения (см. ниже) мы использовали так называемый принцип «стратифицированной рандомизации». Данный принцип позволял добиться отсутствия межгрупповых различий по виду и объему назначаемого стандартного лечения (а также, как указывалось выше, по нозологическим, анамнестическим и другим признакам), чтобы исключить возможность влияния данных факторов на результаты исследования. При этом отсутствие различий по каждому из признаков проверялось статистически (см. ниже). В случае наличия подобных различий для их нивелирования в одну из групп либо включались новые пациенты, либо одного или нескольких больных «переводили» из одной группы в другую.

У всех больных обязательно проводились общепрофилактические мероприятия, включающие ограничение контакта с аллергенами, десенсибилизирующую диету, использование щадящих санитарно-гигиенических средств и др.

В качестве системной медикаментозной терапии строго по показаниям применяли: антигистаминные средства 2-го и 3-го поколения (лоратадин, телфаст, кестин, эриус, зиртек и др.); мембраностабилизирующие (кетотифен, цетиризин, налкрон); иммуномодулирующие (тималин, тактивин, иммунал, нуклеинат натрия, метилурацил); антибактериальные (макролиды, цефалоспорины I и II поколения, линкомицин, аминогликозиды); ангиопротекторы (ксантинола никотинат, пентоксифиллин); регулирующие функции нервной системы (антидепрессанты, транквилизаторы, седативные и др.); улучшающие или восстанавливающие функцию ЖКТ (эу-, пре- или пробиотики, линекс, бификол, хилак-форте, бифиформ и др.); витамины (С, Р, А, Е, РР). Также использовали в/в инъекции препаратов кальция (10% раствор глюконата или хлорида), раствора тиосульфата натрия.

Разделяя точку зрения большинства специалистов о том, что ведущее место в лечении аллергодерматозов должно принадлежать наружным средствам, в качестве основного варианта базисной терапии мы рассматривали препараты местного действия. Главными направлениями данной терапии были: подавление признаков воспаления кожи и связанных с ним основных симптомов АТД; устранение сухости кожи; профилактика и устранение инфицирования кожи; восстановление поврежденного эпидермального барьера.

В зависимости от фазы заболевания назначали местные противовоспалительные, кератолитические, кератопластические, антибактериальные препараты, средства ухода за кожей.

Из нестероидных противовоспалительных наружных средств преимущество отдавали мазям, содержащим деготь, нафталанскую нефть, оксид цинка, папаверин, ретинол, антисептик-стимулятор Дорогова, фракция 3 (АСД-3), продукты жизнедеятельности бактерий. У большинства пациентов применяли также такролимус (элидел, протопик, пимекролимус) – иммуносупрессор из группы ингибиторов кальциневрина, в ряде случаев согласно рекомендациям ряда специалистов [25, 58, 211] данный препарат рассматривался как средство выбора в местном лечении АТД.

Из наружных глюкокортикоидов (строго по показаниям) в большинстве случаев назначали препараты последнего поколения: метилпреднизолона ацепонат (адвантан), мометазон (элоком), локоид-гидрокортизона 17-бутират и ряд других.

При инфицировании кожи стафилококками, стрептококками, другой патогенной бактериальной флорой назначали наружные антибиотики или антисептические препараты: линкомицин, фулорцин, фуцидин, эритромицин, готовые формы наружных антибиотиков, бриллиантовый зеленый, метилтиония хлорид и др. При сопутствующей грибковой инфекции применяли наружные противогрибковые препараты: изоконазол, кетоконазол, натамицин (пимафуцин), тербинафин. При сочетании бактериальной и грибковой инфекции использовали

комбинированные препараты, содержащие антимикробные компоненты и глюкокортикоиды: тридерм, целестодерм-В с гарицином.

Для восстановления эпидермального барьера у ряда пациентов использовали керамид-содержащий эмолиент «Локобейз Рипеа». С целью улучшения микроциркуляции и метаболизма в очагах поражения кожи использовали мази, содержащие актовегин или гепарин натрия.

Пациентам с выраженными отклонениями психоэмоционального фона, что определяли с использованием указанных выше инструментов психодиагностики, в состав базисной терапии включались медикаментозные препараты антидепрессивного (третико, тразодон), седативного или стимулирующего действия в индивидуальных дозировках.

В качестве физиотерапии по показаниям назначали локальное и общее ультрафиолетовое облучение, электросон, чрескожную электронейростимуляцию; иглорефлексотерапию.

В основной группе пациентов в комплекс лечебных мероприятий дополнительно был включен метод ПНГТ. Процедуры ПНГТ заключались в ежедневном циклическом пребывании больного в искусственных гипоксических газоздушных средах (ИГВС). Указанные среды формировались в помещении (палате) сертифицированного нормобарического гипоксического комплекса «Гипоксико» (РФ), где пациенты могли свободно перемещаться, находиться в удобном положении лежа или сидя, читать, пользоваться компьютером и т.д. В случае необходимости из палаты можно было выходить и входить обратно. Процедуры проводились, как правило, в утренние часы, после завтрака. В случае необходимости в процессе проведения процедур выполнялись и другие медицинские манипуляции. В палате создавались условия температурного комфорта, что давало возможность пациентам находиться там в легкой одежде, обеспечивая максимальный контакт ИГВС с пораженными участками кожи.

Был применен следующий основной режим ПНГТ: 2-часовое непрерывное пребывание пациента в палате, где предварительно формировались нормобарические ИГВС с содержанием кислорода 18-15%, азот – остальное.

Общее число процедур, проводимых через день, – 15. Степень снижения O_2 в ИГВС зависела от этапа исследования: 1-2-я процедуры проводились при содержании кислорода 18-17%, 3-4-я – при 16-15,5%, 5-15-я – при 15%. Таким образом, формировался так называемый «ступенчато нарастающий» режим ПНГТ, смысл которого заключался в постепенном углублении степени гипоксии для формирования в организме ранних адаптационных сдвигов, что позволяло достичь необходимой степени интенсивности гипоксического фактора без развития недопустимых нарушений функционального состояния.

У пациентов группы сравнения процедуры ПНГТ имитировались: в гипоксическую палату подавался очищенный атмосферный воздух при сохранении аналогичной обстановочной афферентации, длительности, периодичности, общем количестве «процедур».

2.2. Основные методы исследования больных атопическим дерматитом

Для достижения цели работы и решения ее основных задач был сформирован методический комплекс, включавший клинические, психологические, психофизиологические, функциональные и иные методики исследования. Основным принцип формирования методического комплекса заключался в выборе тех диагностических подходов, которые бы позволили оценить не только динамику дерматологического статуса пациентов на этапах наблюдения, но и сравнить влияние проводимых вариантов лечения на состояние психоэмоционального фона, психофизиологических и вегетативных функций, коррекция которых была одним из ожидаемых направлений патогенетической терапии с включением циклических гипоксических воздействий.

Периодичность проведения конкретных исследований в динамике наблюдения определялась их клинической или психофизиологической целесообразностью.

2.2.1. Исследования функционального состояния эпидермиса и качества жизни больных

Клиническое исследование, основой которого являлась углубленная оценка дерматологического статуса пациентов, проводилось в стандартных условиях при обязательном участии автора работы. Как указывалось выше, результаты данного исследования являлись ведущим критерием включения или невключения пациента в группы сравнения.

В качестве ведущей методики количественной оценки кожных проявлений АТД у обследованных пациентов был использован стандартизированный индекс «Scoring atopic dermatitis» – SCORAD [189, 233]. Индекс SCORAD подсчитывался по формуле, в которой количественно учитывались: площадь кожных высыпаний, степень выраженности объективных симптомов и тяжесть субъективных ощущений пациента.

Площадь (распространенность) поражения (0-100%) определялась с использованием способа «девятки», «ладони». Очаги, принимаемые во внимание, обязательно имели воспалительные элементы. Площадь сухой кожи не учитывалась.

Степень выраженности объективных симптомов кожного поражения (0-18 баллов) оценивалась по 6 основным признакам: 1 – эритема; 2 – отек/образование папул; 3 – мокнутие/корки; 4 – эскориации; 5 – лихенификация; 6 – сухость. Сухость оценивалась на невоспаленной коже. Каждому признаку присваивалось количественное значение по следующей шкале: 0 баллов – отсутствие признака; 1 – легкая степень выраженности; 2 – среднетяжелая; 3 – тяжелая выраженность.

Шкала субъективных симптомов (0-20 баллов) включала шкалу выраженности зуда (0-10) и шкалу, характеризующую степень нарушений сна (0-10).

Индекс SCORAD рассчитывался по формуле [189, 233]:

$$\text{SCORAD} = X/5 + 7Y/2 + Z \text{ (y.e.)}, \quad (1)$$

где:

X (%) – площадь поражения;

Y (балл) – интенсивность дерматологических симптомов (Y₁ – эритемы, Y₂ – отека/образования папул, Y₃ – мокнутия/корок, Y₄ – эксфолиаций, Y₅ – лихенизаций, Y₆ – сухости);

Z – субъективные симптомы (Z₁ – степень выраженности зуда, Z₂ – выраженность диссомнии).

Максимальные значения индекса SCORAD (максимальная выраженность клинических проявлений АДД) составляют 103 балла, минимальные (отсутствие клиники АДД) – 0 баллов. Исследование проводилось с привлечением пациентов больных АДД легкой степени тяжести – значения индекса до 20 баллов, средней степени – от 20 до 40 и средне-тяжелой – от 40 до 60 баллов.

Для объективной оценки дерматологического статуса в динамике наблюдения у всех пациентов определялось состояние ряда функций эпидермального барьера. Указанные исследования проводились с использованием мультифункционального автоматизированного дерматологического комплекса (МАДК) «Multi Probe Adapter-MPA 10» (Великобритания), а также комплектов совместимых с данным устройством датчиков для измерения различных дерматологических параметров (рис. 2.1). Система МАДК поставлялась со стандартным программным обеспечением, универсальным для всех датчиков, давала возможность проведения как одиночных измерений, так и длительного мониторинга исследуемых дерматологических параметров (в зависимости от используемого датчика).

Все диагностические процедуры, проводимые с помощью данного прибора, в том числе калибровочные и контролирующие мероприятия, выполнялись с соблюдением правил, рекомендаций и инструкции по эксплуатации, прилагаемых производителем.



Рисунок 2.1. Мультифункциональный автоматизированный дерматологический комплекс «Multi Probe Adapter-MPA 10» (Великобритания)

С использованием встроенного в прибор датчика «Sebumeter» проводили так называемую «себометрию» – количественное определение толщины пленки кожного сала на поверхности кожи методом спектрофотометрии. Результат исследования напрямую определяется интенсивностью поглощения жировой пленкой кожной поверхности светового потока, излучаемого прибором. Известно, что для большинства больных АД характерным является снижение продукции кожного сала, что является одним из патогенетических звеньев заболевания и отражает снижение защитных функций эпидермального барьера [89, 141, 145, 153]. Поэтому мы рассматривали данный показатель как один из объективных критериев степени тяжести кожного атопического процесса у пациентов в динамике наблюдения.

Исследование состояло из 2 последовательных этапов (фаз): калибровочная и измерительная фазы. После проведения калибровки измерительная кассета извлекалась из шахты прибора и прижималась к участку кожи, на котором проводилось измерение. Кожное сало впитывалось кассетной пленкой, менявшей свою прозрачность. Необходимый период контакта кассеты с участком кожи задавался прибором в виде обратного отсчета, о завершении процесса оповещал звуковой сигнал. После этого кассета повторно помещалась в шахту прибора.

Затем проводилась спектрофотометрия пленки, для чего кассета удерживалась в приборе до появления на дисплее компьютера результата измерения (от 0 до 350 нг/см²). В одной процедуре измерения проводились на 2 рекомендуемых точках: на внутренней стороне предплечья и на коже лба.

В качестве другого объективного параметра, характеризующего эффективность эпидермального барьера обследованных больных АД и, следовательно, течение АД, рассматривалась влажность кожи. Считается, что у большинства пациентов с эритематозно-сквамозной и лихеноидной формами заболевания наблюдается снижение естественной влажности кожи как одно из проявлений нарушения защитной функции эпидермиса. Следствием этого является патологическая сухость кожи, возникновение и прогрессирование зуда, утолщение рогового слоя с развитием гиперкератоза и выраженного шелушения – то есть основных клинико-морфологических симптомов атопии [17, 56, 158, 242]. В связи с этим в динамике наблюдения у всех пациентов выполнялась оценка влажности кожи или так называемая «корнеометрия». Исследование проводилось с использованием МАДК и подключаемого к нему дополнительного датчика «Corneometer». Принцип работы этого датчика базируется на измерении электрической емкости диэлектрической среды.

Соединенный с МАДК датчик помещался строго вертикально на кожу исследованной области, непосредственно при проведении измерений осуществлялось легкое его нажатие. После запуска на компьютере измерительной программы и обеспечения необходимого контакта датчика с кожей измерения начинались автоматически, запускался обратный отсчет заданного времени контакта. Соответствующий звуковой сигнал оповещал об успешном завершении измерения. Результат измерений (в виде стандартизированных удобных для интерпретации условных единиц) отображался на дисплее компьютера. Согласно рекомендациям разработчиков, измерения проводились в 2 стандартных точках: на коже внутренней стороны предплечья и лба.

Следующим, оцениваемым с использованием МАДК, критерием состояния эпидермального барьера больных АД служил показатель кислотности

поверхности кожи (рН кожи). По данным многих авторов при АтД и других дерматозах кислотно-основное состояние кожи существенно сдвигается в щелочную сторону, нарушая функциональные возможности защитных элементов эпидермиса [89, 145, 153, 215]. Для определения рН кожи был использован дополнительно подключаемый к прибору стеклянный электрод «Skin-pH-Meter», заполненный специальным буферным раствором. Измерения проводились в аналогичных стандартных точках (см. выше). Электрод датчика строго вертикально прислонялся к коже, сопровождаясь легким нажатием. Перед началом измерения запускалась соответствующая компьютерная программа, затем нажималась кнопка на держателе электрода, и начинался обратный отсчет заданного времени контакта. Звуковой сигнал оповещал об окончании процедуры. Результат измерений отображался на дисплее компьютера и фиксировался в базе данных.

К одному из значимых для АтД симптомов ряд авторов относят избыточную трансэпидермальную потерю воды как отражение нарушения защитной функции верхнего слоя кожи [17, 99, 242]. Поэтому в полный комплект модулей МАДК разработчиками дополнительно включен блок-датчик «Tewameter», измеряющий уровень трансэпидермальных потерь воды (transepidermal water loss – TEWL). Данный метод получил название «TEWL-метрии» или «вапометрии» и использовался в нашей работе при проведении сравнительных исследований у всех пациентов в динамике наблюдения. При выполнении измерения датчик TEWL-метра устанавливался на коже лба и внутренней поверхности предплечья таким образом, чтобы цилиндр с парой измерительных сенсоров располагался строго перпендикулярно к поверхности кожи. Поза пациента и участки измерения выбирались таким образом, чтобы положение датчика было максимально приближенным к горизонтальному относительно поверхности земли. После того как измерительная головка датчика устанавливалась на коже, запускалась соответствующая программа исследования, собственно измерение начиналось после нажатия кнопки на датчике и составляло от 20 до 30 с, время измерения задавалось

прибором. Результаты измерения (в виде стандартизированных условных единиц) отображались на экране компьютера и по команде исследователя заносились в базы данных.

Учитывая важность в клинической картине АДД такого симптома как зуд, его степень выраженности дополнительно количественно исследовалась с использованием так называемого «пуриндекса» [63]. Пуриндекс представляет собой вариант «калькулятора», где степень выраженности симптома определяется по балльной шкале. В нашем исследовании была использована 6-балльная шкала (от 0 – отсутствие зуда, до 5 баллов – нестерпимый зуд), сформированная в виде масштабированной линейки, где 1 см соответствовал 1 баллу. Пациенту предлагалось оценить текущую выраженность зуда путем выставления метки на обратной стороне линейки, что давало возможность определить степень тяжести симптома с точностью до 1 мм (0,1 балла). Данный показатель использовался нами также для определения адекватности противозудового компонента в комплексной терапии.

Для оценки уровня кровоснабжения клеток кожи оценивали состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), проводимой с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-М, РФ). По общепринятой методике [172] определяли интегральный показатель микроциркуляции (ИПМ) – по ЛДФ-грамме, являющейся функцией количества эритроцитов, проходящих в единицу времени через исследуемую область, и их скорости. Локализация ЛДФ-датчика – тыльная поверхность первого межпальцевого промежутка левой кисти.

В качестве интегрального субъективного критерия дерматологического статуса и общего функционального состояния больных АДД рядом специалистов [64, 161, 193, 194, 202, 234] предлагается рассматривать специфические дерматологические индексы КЖ. В наших исследованиях применялся индекс «Dermatology Specific Quality of Life» – DSQL [78, 104].

2.2.2. Психофизиологические методы исследования

При формировании комплекса психофизиологических методов исследования обследованных больных мы исходили из того факта, что АтД является заболеванием с ярко выраженным психосоматическим компонентом. При этом успешность лечения таких больных не может рассматриваться в отрыве от состояния психоэмоционального фона пациентов [72, 88, 101]. Для детальной и максимально валидной психодиагностики больных АтД был сформирован методический комплекс, состоящий как из традиционных тестов-вопросников, так и включающий объективные методы оценки важнейших для понимания состояния пациентов психофизиологических качеств.

В качестве базисного психодиагностического инструмента для углубленного исследования личностных акцентуаций обследованных больных был использован «Стандартизированный метод исследования личности – СМИЛ» – модифицированный Л.Н. Собчик (1990) вариант известного теста ММРІ (Миннесотская методика исследования личности). Тест представляет собой вопросник, состоящий из 566 утверждений. По результатам данной методики для пациентов формируется так называемый «личностный профиль», состоящий из 13 шкал (3 вспомогательных и 10 основных). Вспомогательные шкалы позволяют оценить искренность ответов обследуемого, наличие аггравационных или коррекционных тенденций в ответах. Основные шкалы позволяют количественно (в так называемых Т-баллах) определить наличие или отсутствие личностных девиаций обследуемого и их характер. Об отсутствии патологических акцентуаций характера у обследуемых свидетельствуют значения по всем шкалам в пределах от 30 до 70 Т-баллов. Основные шкалы распределяют на группы: «невротическая триада» (шкала 1 – ипохондрии, шкала 2 – депрессии, шкала 3 – истерии), «психотическая тетрада» (шкала 4 – психопатии, шкала 6 – паранойи, шкала 7 – психастении, шкала 8 – шизофрении) и прочие (шкала 5 – мужественности-женственности, шкала 9 – гипомании, шкала 0 – социальной интроверсии). Достоинством данного вопросника является достаточно точное

выявление и количественная характеристика различных типов психопатологических симптомов. Однако СМИЛ является методикой, оценивающей, в основном, относительно устойчивые личностные качества, поэтому в динамическом наблюдении его использование нецелесообразно. В связи с этим у всех пациентов данный тест применялся однократно и выполнялся в течение 1-2 дней после начала комплексной терапии.

Для динамического контроля лабильных личностных характеристик, зависящих от текущего психоэмоционального состояния пациента, использовались «короткие» стандартизированные тесты-вопросники: шкала астенического состояния (ШАС) и шкала тревоги-депрессии Тейлора (ШТД).

Тест ШАС направлен на выявление уровня астено-невротических проявлений [107] и состоит из 30 утверждений, на каждое из которых имеется 4 стандартных варианта ответов, имеющих балльную оценку от 1 до 4. Результаты теста интерпретируются следующим образом: от 30 до 50 баллов – «отсутствие астении»; от 51 до 75 баллов – «слабая астения»; от 76 до 100 баллов – «умеренная астения»; от 101 до 120 баллов – «выраженная астения». Тест выполнялся бланковым или компьютерным способом на выделенных контрольных этапах наблюдения. Примерное время однократного тестирования – 10 мин.

Для экспресс-оценки уровня тревожно-депрессивных тенденций в структуре динамичных личностных свойств (как одного из проявлений нервно-психической неустойчивости) применялась шкала тревоги-депрессии Тейлора [84]. Тест представляет собой вопросник, состоящий из 60 простых утверждений. Значения ШДТ в диапазоне 40-50 баллов рассматриваются как показатель очень высокого уровня тревожно-депрессивных тенденций; 25-39 баллов свидетельствуют о высоком уровне данных тенденций; 15-24 балла – о среднем (с тенденцией к высокому) уровне; 5-14 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровне и 0-5 баллов – о низкой тревоге. Ориентировочное время обследования составляет 20 мин.

Отличительной особенностью данного исследования явилось использование нами группы тестовых заданий, основанных на получении объективной психофизиологических данных, которые практически не зависят от желания пациентов исказить информацию о своем реальном психоэмоциональном состоянии.

Из таких методик были использованы тест оценки эмоциональной регуляции – ОЭР [49, 50] и тест обнаружения изменений (ТОИ) [100].

С использованием первого из них определяли показатель эмоциональной регуляции (ПЭР), отражающий текущее состояние стрессоустойчивости пациента. Содержание данной автоматизированной методики заключается в следующем. Перед началом обследования тестируемому сообщалось, что предлагаемое задание направлено на оценку скорости психомоторных реакций при работе в условиях вербальных помех. С помощью стереонаушников пациент одновременно прослушивал 3 разных сообщения: «помехи» (слова и словосочетания), которые обследуемый должен был игнорировать, и параллельно на оба уха подавалось также «основное сообщение» в виде нейтрального (исторического, общественно-политического) текста, который в данной ситуации субъективно воспринимался как «исходящее сверху» сообщение. Тестируемому предписывалось внимательно слушать и повторять данное сообщение, текст которого был записан таким образом, чтобы у пациента, с одной стороны, не имелось пауз при его прослушивании и репродукции, а, с другой, имелась возможность успеть его полностью проговорить [49, 50].

Параллельно с указанной деятельностью пациент выполнял в течение 4 мин. дополнительное задание, которое заключалось в максимально быстром реагировании (путем нажатия соответствующей клавиши) на стохастическое появление красного сигнала на дисплее компьютера. Первые 2 мин. на оба уха в виде «шумовых» стимулов подавались фразы нейтрального содержания (например, «научная революция», «технический прогресс», «конституционная монархия»). На 3-4-й минуте тестирования нейтральные фразы замещались раздражителями стрессогенного для больных АД характера (например,

«нестерпимый зуд», «покраснение кожи», «косметический дефект», «у тебя ничего не получится» и т.д.). В качестве диагностической информации рассматривали латентное время простой сенсомоторной реакции (ЛВПСМР) на зрительный стимул. Оценивали отношение ЛВПСМР на этапах тестирования, определяемое как показатель психоэмоциональной регуляции (ПЭР):

$$\text{ПЭР (отн. ед.)} = \text{ЛВПСМР}_1 / \text{ЛВПСМР}_2, \quad (2)$$

где: ЛВПСМР₁ (мс), среднее латентное время ПСМР на 1-м этапе тестирования (переработка индифферентной информации; ЛВПСМР₂ (мс) – среднее латентное время ПСМР на 2-м этапе обследования (предъявление стрессогенной информации).

Значения ПЭР, приближающиеся к 1,0 отн. ед., свидетельствуют об отсутствии предвзятости внимания к стрессогенным стимулам и, следовательно, о нормальном текущем психоэмоциональном состоянии. Значения ПЭР менее 0,8 отн. ед. свидетельствуют о снижении резервов внимания при воздействии стрессовых стимулов, что отражает наличие эмоционального перенапряжения и низкой нервно-психической (стрессовой) устойчивости [49, 50].

ТОИ был применен для объективной оценки озабоченности больных АтД своим соматическим состоянием – ипохондрических акцентуаций, нарушающих нормальное течение жизни, снижающих работоспособность. Тест основан на выявлении предвзятости непроизвольного внимания к зрительным (невербальным) мотивационно «значимым стимулам, что позволяет выявить скрытые доминирующие тенденции в поведенческой регуляции обследуемого. В последовательности, показанной на рис. 2.2, пациенту предъявлялось исходное изображение А, затем, после короткой демонстрации маскировочного стимула показывалось изображение А', где изменялся какой-то отдельный элемент (например, исчезал или менялся какой-либо предмет). Задача пациента состояла в том, чтобы как можно быстрее обнаружить такой элемент, после чего нажать соответствующую клавишу. При данных условиях человек способен заметить

меняющийся элемент только, если в течение некоторого времени на нем избирательно поддерживался фокус зрительного внимания. Таким образом, сопоставление времени обнаружения элементов, локализованных в различных участках изображения, позволяет оценивать, какие элементы изображения в первую очередь привлекают внимание пациента, какие области являются зоной его предпочтительного интереса» [100].

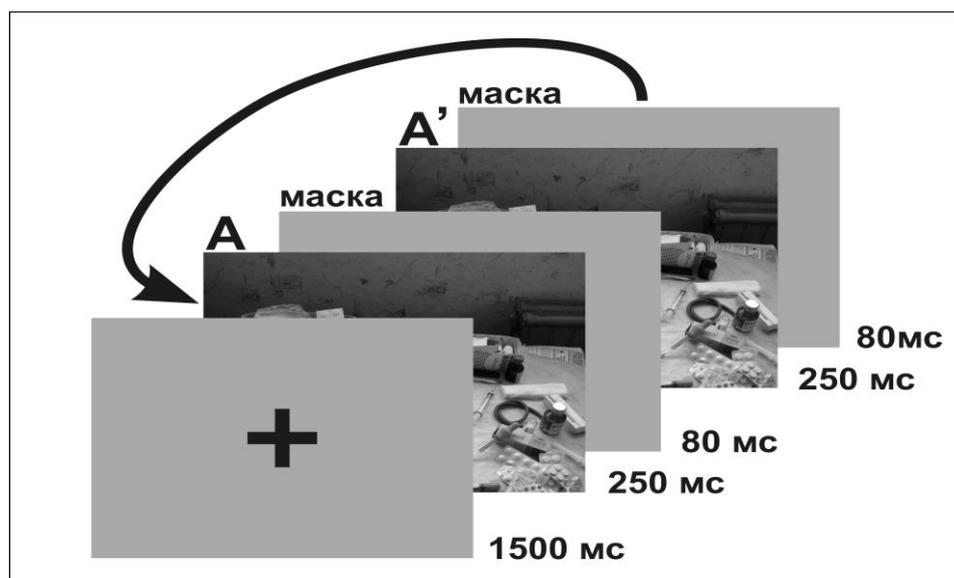


Рисунок 2.2. Порядок предъявления стимульного материала в «Тесте обнаружения изменений»

В качестве стимульного материала использовались фотографии, включающие элементы предметного окружения, связанные с медицинской тематикой (например, тюбик с мазью, шприц, скальпель, тонометр и др.) и нейтральные предметы (книги, мобильные телефоны, авторучки, пепельницы и др.). Изменения происходили как в нейтральных элементах, так и элементах, отражающих медицинскую тематику. Оценивали среднее время обнаружения исчезновения нейтральных предметов и предметов, связанных с медицинской тематикой. После этого рассчитывали «индекс ипохондрии» (ИИ, отн. ед.) по формуле:

$$\text{ИИ} = T_{1\text{ср.}}/T_{2\text{ср.}}, \quad (3)$$

где:

$T_{1\text{ср}}$. – среднее время обнаружения «нейтральных» стимулов;

$T_{2\text{ср}}$. – среднее время обнаружения «значимых» стимулов.

По данным авторов теста значения ИИ в пределах 1,0 отн. ед. должны расцениваться как отсутствие ипохондрических тенденций в психическом состоянии обследуемого. Значения ИИ существенно меньше 1 (менее 0,7), свидетельствуя о «предвзятости» внимания к стимулам, связанным с медицинской тематикой, дают возможность предположить наличие повышенного уровня ипохондрии и снижения нервно-психической устойчивости пациента.

2.2.3. Функциональные методы исследования

Функциональные методы исследования были направлены, во-первых, на выявление характерных для больных АтД признаков вегетативной дисфункции. Во-вторых, их задачей являлась комплексная оценка функционального состояния пациента непосредственно в условиях гипоксических воздействий (или их имитации, см. ниже) для определения адекватности выбранного режима ГТ, предупреждения нежелательных побочных эффектов применяемых процедур.

Для характеристики состояния механизмов, регулирующих ритм сердца и, следовательно, ориентировочной оценки нейрогуморальной регуляции в организме в целом, была использована методика ритмокардиографии, реализованная на аппаратно-программном комплексе (АПК) «Поли-Спектр» (ООО «Нейрософт», РФ). Запись ритмокардиограмм (РКГ) проводилась путем снятия электрокардиограммы в 1-м или 2-м стандартном отведении в положении пациента лежа. В соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ и Международным стандартом [201] запись производили в течение 5-6 мин. в стационарном состоянии пациента. В процессе регистрации АПК проводил построение вариационного ряда 300 последовательных кардиоинтервалов (без учета артефактов и экстрасистол) и его дальнейший компьютерный анализ.

Оценивались основные (временные и частотные) показатели variability сердечного ритма (ВСР) по стандартной методике [12].

Из многочисленных показателей ВСР во временной области для последующего анализа оставляли:

- моду (M_0), с – наиболее часто встречающееся в ряду значение RR-интервала, зависящее от доминирующего уровня функционирования водителя ритма;
- среднее квадратичное отклонение ряда RR-интервалов (СКО), с, характеризующее степень дисперсии этого ряда. Показатель зависит от суммарного эффекта регуляторных влияний на сердечный ритм;
- амплитуду моды (AM_0), % – число кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды. Отражает меру мобилизующего влияния симпатического отдела;
- вариационный размах (ВР) – разницу между максимальным и минимальным значениями RR (с). Отражает степень variability или размах колебаний значений кардиоинтервалов. ВР рассматривается как «парасимпатический» показатель;
- индекс напряжения (ИН) регуляторных систем ($ИН = AM_0 / (2\Delta X * M_0)$, у.е.) – отражает степень централизации управления сердечным ритмом. ИН интегрально оценивает состояние ВСР и дает возможность косвенно судить о напряжении регуляторных механизмов в организме в целом. В норме значения ИН не должны превышать 110-120 у.е.

В процессе наблюдения проводили также лабораторные, биохимические и иммунологические исследования крови.

Показатели клеточного состава крови (число эритроцитов – RBC, гемоглобина – HGB, средний объем эритроцитов – MCV, гематокрит – HCT, среднее содержание гемоглобина в эритроците – MCH) определяли при помощи автоматического счетчика клеток MedonikM (Швеция).

Биохимические исследования, направленные на оценку основных обменных процессов, гормонального фона пациентов проводились с использованием биохимического анализатора SpotChemSP-4430 Arkray (Япония).

Гуморальный иммунитет исследовали путем анализа содержания в крови иммуноглобулинов классов А, М, Е и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini.

Учитывая, что в патогенезе АД одну из важных ролей играет избыточная активация ПОЛ [204], для оценки состояния механизмов гиперпероксидации в крови пациентов оценивали содержание спонтанного и индуцированного малонового диальдегида (МДАс и МДАи) по методике Л.И. Андреевой и др. (1988). Состояние антиоксидантной системы характеризовали по уровню токоферола (ТФ) и его метаболитов в сыворотке с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии [131].

2.2.4. Статистические методы исследования

Анализ данных проводился в соответствии с современными требованиями и рекомендациями [155]. Определению различий показателей в случае объема выборки более 24 наблюдений предшествовала проверка соответствия распределения в сравниваемых выборках нормальному (по критерию Shapiro-Wilks). Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, сравнивались с использованием t-критериев Стьюдента для связанных или несвязанных выборок. При распределении показателей, приближенном к нормальному, в таблицах и на рисунках результаты представлялись в виде средних значений (M) и среднеквадратического отклонения (σ).

Сравнение несвязанных данных, полученных на малых выборках (менее 24 человек) или не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилось с использованием непараметрического парного U-критерия Mann-Whitney или H – Kruskal-Wallis для множественных сравнений. Связанные данные, полученные на малых выборках или не подчиняющиеся закону нормального распределения, анализировались с использованием T-критерия Wilcoxon или chi-square Friedman. В этих случаях результаты представлялись в виде медиан (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} , Q_{75}).

Значимость различий качественных данных определяли с использованием точного критерия Fisher (Fisher exact test).

Статистически значимыми принимались различия при уровне значимости $p < 0,05$, статистически высоко значимыми – при $p < 0,01$. Анализ и обработку материала производили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA», версия 10.0; «Microsoft Excel».

РАЗДЕЛ 3

ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ SCORAD, ПРУРИНДЕКСА,
ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Как указывалось ранее, на протяжении 3-5 лет в исследованиях участвовали 88 больных АД в стадии обострения, отнесенных в одну из 2-х групп в зависимости от их лечения. Вторая группа сравнения (n=40) получала стандартное лечение. Первая основная (n=48) сочетала стандартное лечение с периодической нормобарической гипоксической терапией.

На момент обращения к дерматологу все больные предъявляли жалобы на высыпания и зуд различной степени интенсивности: 60 (68,2%) пациентов отмечали зуд в течение суток постоянно, остальные 28 (31,8%) – преимущественно ночью. У всех больных АД кожные проявления заболевания соответствовали клинике обострения данного дерматоза и характеризовались очагами поражения с преимущественной локализацией на шее, сгибательных поверхностях конечностей, лице, тыльной поверхности кистей. Формулировка диагноза основного заболевания выполнялась по критериям, предложенным Р.М. Хаитовым и А.А. Кубановой (2002).

В обследованной группе больных АД впервые проявился в детском возрасте (младенческая и детская формы) у 62 пациентов (70,4% от всей выборки); в возрасте 12-18 лет (подростковая форма) – у 19 человек (21,6%); в возрасте старше 18 лет (взрослая форма) – у остальных 7 пациентов (8,0%) пациентов. На аллергические болезни в семейном анамнезе указали 65 пациентов (73,9%).

Соотношение пациентов по клинико-морфологической форме АД выглядело следующим образом: эритематозно-сквамозная форма наблюдалась у 32 пациентов (36,4%), эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией – у 40 больных (45,5%), лихеноидная форма – у остальных 16 пациентов (18,1%).

У более половины из обследованных больных (47 человек, 53,4%) отмечались сезонные обострения АтД, из них у 35 человек (39,7% от всей выборки) – в осенне-весенний период, у 12 (13,7%) – в зимний период. У 4 пациентов (4,5%) заболевание носило непрерывно-рецидивирующий характер.

Кроме сезонно-климатических факторов в качестве триггеров, провоцирующих развитие рецидивов АтД, пациентами указывались следующие: психоэмоциональные нагрузки и перегрузки (у 45 человек, 51,2%); погрешности в диете (у 22 человек, 25%); перенесенные острые вирусные заболевания или бактериальные инфекции (у 11 человек, 12,5%). Менее чем 10% пациентов провоцирующими обострение АтД факторами считали прием медикаментов по поводу инфекционных заболеваний, роды, косметические средства и ряд других.

Число обострений в год у обследованных больных зависело от тяжести течения заболевания и составляло от 1 до 5 (в среднем $2,2 \pm 0,5$ в год за последние 2 года). Длительность этих обострений составляла 35-45 дней (в среднем $37,5 \pm 3,2$ дня).

Как указывалось ранее, при формировании сопоставимых групп все перечисленные выше данные анамнеза болезни строго учитывались, чтобы избежать достоверных межгрупповых различий по этим признакам. Поскольку это условие было выполнено, а проведенное лечение влияния на анамнестические данные, естественно, не оказывало, мы ограничились их представлением в целом по всей выборке пациентов.

Результаты остальных объективных и субъективных исследований, проведенных у пациентов в динамике наблюдения, будут показаны отдельно по группам сравнения. Как указывалось выше (раздел 2), в основную группу были включены 48 больных, в группу сравнения – 40. Группы были близки по возрасту и гендерному признаку.

Распределение пациентов сравниваемых групп в зависимости от площади поражения кожи на момент первичного дерматологического обследования, представлено в табл. 3.1.

**Распределение пациентов с учетом площади поражения кожи
в группах сравнения, абс. число (%)**

Группа	Площадь поражения кожи				Всего
	10-20%	21-30%	31-40%	41-50%	
ОГ	17 (35,4%)	17 (35,4%)	11 (22,9)	3 (6,3)	48 (100%)
СГ	15 (37,5%)	14 (35,0%)	8 (20,0%)	3 (7,5%)	40 (100%)
Итого:	32 (36,4%)	31 (35,2%)	19 (21,6%)	6 (6,8%)	88 (100%)

Как видно из табл. 3.1, у всех пациентов в обеих группах на момент первичной диагностики был выявлен распространенный АтД (площадь поражения кожи от 10 до 50%). При этом у 71,6% пациентов (29 человек в СГ и 34 в ОГ) площадь кожного поражения не превышала 30% поверхности тела; у 21,6% (8 человек в СГ и 11 в ОГ) больных площадь поражения составляла 31-40%, у 6,8% (по 3 в каждой группе) – более 40,0%. Достоверных межгрупповых различий в распределении пациентов по данному признаку в исходном (до начала лечения) состоянии не выявлено.

Как указывалось в разделе 2, тяжесть течения АтД определялась индивидуально у каждого пациента с использованием стандартизированной шкалы SCORAD, учитывавшей не только площадь поражения, но и интенсивность основных дерматологических симптомов АтД, а также выраженность зуда и диссомнии. Распределение больных по тяжести объективной симптоматики основного заболевания представлено в табл. 3.2.

Как следует из представленных данных, при первичном обследовании относительно легкое течение АтД (индекс SCORAD до 20 баллов) определялось у 25,0% пациентов (у 10 человек из СГ и у 12 из ОГ). У большинства (65,9%) больных (у 26 пациентов в СГ и у 32 в ОГ) выявлено течение заболевания средней степени тяжести (значения индекса SCORAD в пределах 21-40 баллов). Среднетяжелое течение АтД (индекс SCORAD в диапазоне 41-50 баллов) наблюдалось у 9,1 % больных (по 4 человека в каждой группе).

Распределение пациентов сравниваемых групп по степени выраженности симптоматики АтД, абс. число (%)

Группа	Индекс SCORAD, балл				Всего
	10-20	21-30	31-40	41-50	
ОГ	12 (25,0%)	18 (37,5%)	14 (29,1%)	4 (8,3)	48 (100%)
СГ	10 (25,0%)	14 (35,0%)	12 (30,0%)	4 (10,0%)	40 (100%)
Итого:	22 (25,0%)	32 (36,4%)	26 (29,5%)	8 (9,1%)	88 (100%)

Статистический анализ частот встречаемости различных степеней тяжести АтД (с использованием двустороннего точного критерия Фишера) межгрупповых различий не выявил, что свидетельствовало о корректном распределении пациентов по группам и позволяло проводить сравнительный анализ эффективности проведенных вариантов лечения.

Для сравнительной оценки эффективности использованных в группах больных вариантов лечения обострения АтД показатели дерматологического статуса пациентов определялись 4-кратно: в исходном состоянии (1-й этап), через 2 недели после начала комплексной терапии (2-й этап), после окончания лечения (3-й этап), примерно через месяц после окончания лечения (4-й этап).

Учитывая, что апробированный нами вариант лечения с использованием ПНГТ у данной категории пациентов ранее не применялся, в процессе гипоксических процедур за больными осуществлялось постоянное врачебное наблюдение. Перед началом каждой процедуры, непосредственно во время проведения и после окончания процедур проводились: опрос о самочувствии, измерялись параметры кровообращения (ЧСС и АД). Для динамического контроля и в случае необходимости во время процедур проводились инструментальные исследования системы гемодинамики с целью предотвращения возможных нарушений кислородного снабжения организма, обусловленных гипоксическими воздействиями.

В конечном итоге анализ данных, полученных у пациентов основной группы, показал, что выбранный нами ступенчато нарастающий режим ПНГТ с заданными параметрами НГГС и экспозицией циклических гипоксических воздействий удовлетворительно переносился подавляющим большинством пациентов. Случаи некоторого ухудшения самочувствия (легкое головокружение, мелькание «мушек», легкая общая слабость, головная боль, некоторое «затуманивание» сознания и т.п.) во время процедур были редкими, транзиторными, наблюдались, главным образом, на начальных этапах ПНГТ, и, как правило, купировались самостоятельно без использования терапевтических средств.

На наш взгляд, а также согласно мнению специалистов в области гипоксической медицины, подобные субъективные проявления не должны рассматриваться как противопоказание к дальнейшему проведению курса ПНГТ, поскольку они являются отражением развивающихся в организме компенсаторно-приспособительных сдвигов в ответ на внешнюю гипоксию. Такие сдвиги лежат в основе саногенных эффектов всех адаптационно-тренирующих методов (в том числе и ГТ) и без их развития успешность применения данных средств невозможна.

Важно подчеркнуть, что перечисленные выше субъективные симптомы быстро купировались после выхода больного из палаты с НГГС, и далее в течение дня не возобновлялись. Об умеренно седативном, мягко успокаивающем влиянии гипоксических процедур будет указано при описании влияния ПНГТ на психоэмоциональный статус пациентов, здесь лишь подчеркнем наличие таких эффектов как одного из важных компонентов лечебного воздействия данного метода у больных АтД.

При изложении материалов, относящихся к данному разделу работы, мы вначале представили результаты динамической оценки основных характеристик барьерной функции эпидермиса, недостаточность которой, по мнению ряда исследователей [17, 89, 183, 227], обуславливает хроническое течение дерматоза и склонность к воспалительной реакции в ответ на действие эндогенных и

экзогенных триггеров. При этом коррекцию нарушений эпидермальной барьерной функции мы рассматривали как возможные направления терапевтического воздействия нормобарических гипоксических сред у больных АтД. Важно отметить, что для детализации получаемой информации мы сочли целесообразным представить результаты измерения ряда исследуемых параметров непосредственно во время пребывания пациентов в НГГС.

Далее была показана сравнительная динамика составляющих интегрального критерия выраженности основных симптомов АтД – индекса SCORAD, что логично подытожит зафиксированные в процессе исследования феномены и выявленные закономерности, касающиеся влияния проводимых вариантов лечения на дерматологический статус обследованных больных.

В качестве интегральной характеристики дерматологического статуса, как указывалось выше, нами была рассмотрена динамика индекса SCORAD, включающего выраженность и объективных, и субъективных симптомов заболевания. Распределение пациентов сравниваемых групп по величине данного индекса было представлено выше, где указывалось, что относительно легкое течение АтД (индекс SCORAD до 20 баллов) определялось примерно у четверти пациентов в обеих группах сравнения. У 2/3 числа больных течение заболевания соответствовало средней степени тяжести (значения индекса SCORAD в пределах 21-40 баллов). Среднетяжелое течение АтД (индекс SCORAD в диапазоне 41-50 баллов) наблюдалось примерно у 9% больных. При представлении результатов лечения в группах будут показаны общие тенденции в динамике показателя без разделения пациентов на подгруппы, что, на наш взгляд, достаточно наглядно демонстрирует успешность проведенной терапии, позволяя избежать лишней детализации и уменьшения объема сравниваемых выборок.

Средне-групповые значения индекса SCORAD в динамике наблюдения представлены на рис. 3.1. Первичная диагностика показала, что в группах сравнения индекс выраженности симптомов АтД был сопоставим и составил 25-27 баллов, закономерно соответствуя средней степени тяжести течения АтД (учитывая принципы формирования групп наблюдения).

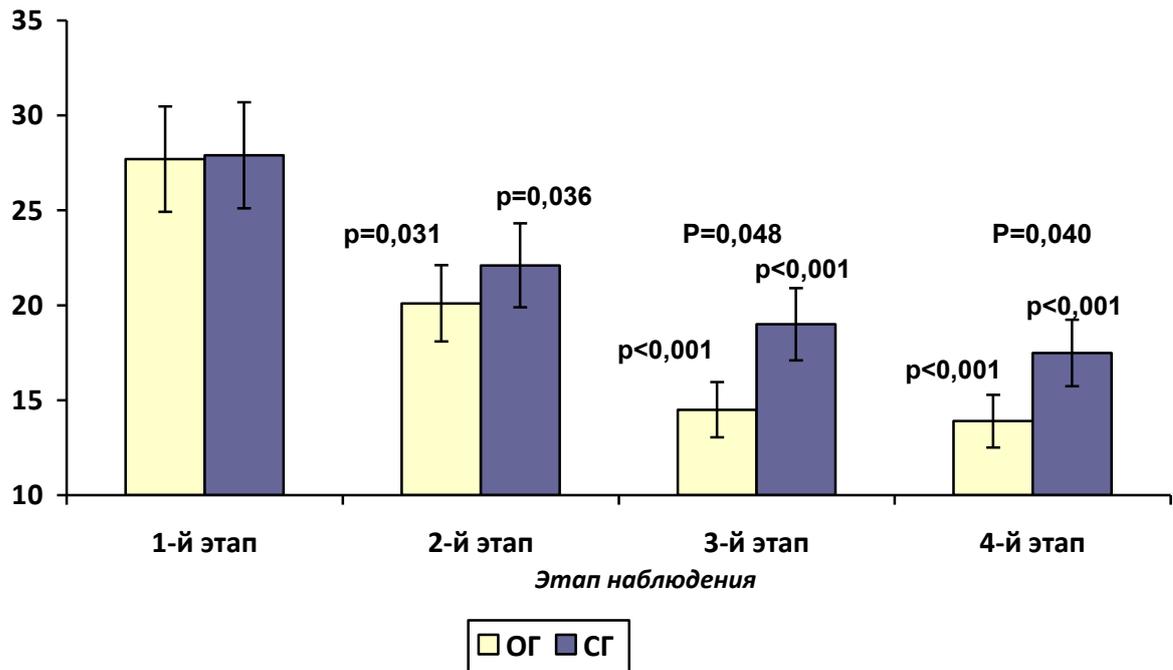


Рисунок 3.1. Динамика индекса выраженности симптомов АД (SCORAD, балл) у больных основной (n=48) и группы сравнения (n=40) в результате проведенного лечения ($M \pm \sigma$)

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

Повторное обследование, проведенное примерно через 2 недели после начала комплексной терапии обострения АД, выявило наличие, в целом, благоприятных тенденций со стороны дерматологического статуса пациентов, что выразилось в достоверном снижении индекса SCORAD в обеих группах пациентов ($p=0,031-0,036$). В ОГ средние значения показателя на 2-м этапе контрольного наблюдения составили $20,1 \pm 2,2$ балла, в СГ – $22,1 \pm 2,3$ балла. Однако статистически значимых межгрупповых различий по индексу выраженности симптомов АД на рассматриваемом этапе не зарегистрировано, что может частично объясняться значительной индивидуальной вариабельностью показателя и включением в группы наблюдения пациентов с разными формами и тяжестью течения АД.

Постепенное купирование симптомов обострения АД при продолжении лечения характеризовалось высоко статистически значимым снижением индекса SCORAD у больных обеих групп к 3-му этапу наблюдения, причем в ОГ данная тенденция оказалась достоверно ($p=0,048$) большей: среднегрупповые значения SCORAD составили $14,5\pm 2,3$ балла, в СГ находились на уровне $19,7\pm 2,5$ балла.

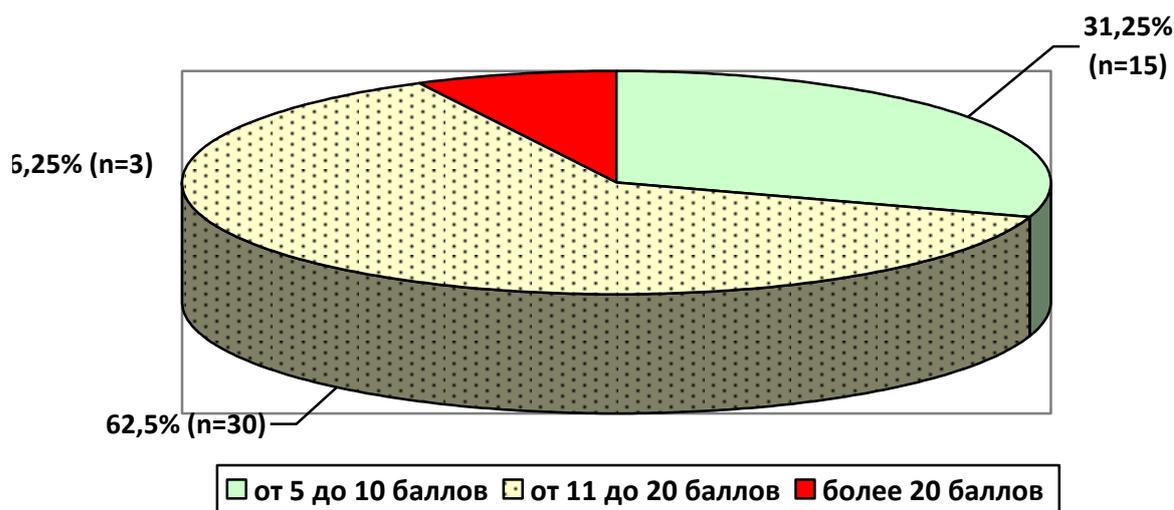
Важная информация, характеризующая эффективность проведенного лечения и сравнительную его успешность в выделенных группах больных, была зарегистрирована на заключительном (через 1 месяц после окончания комплексной терапии) этапе наблюдения. Прежде всего, обращало на себя внимание наличие дальнейшей положительной динамики со стороны индекса SCORAD в обеих группах больных, так что на этом этапе диагностики фиксировались минимальные его значения за весь период наблюдения. Данный факт, несомненно, указывает на достаточно высокую эффективность обоих проведенных вариантов лечения по купированию обострения АД, а также целесообразность сочетанного использования традиционного лечения и ПНГТ. При этом сравнительный анализ динамики индекса SCORAD в группах наблюдения выявил, что в ОГ среднегрупповые значения показателя ($13,9\pm 1,9$ балла) оказались статистически значимо ($p=0,04$) ниже, чем в СГ, где его величина составила $17,5\pm 2,2$ баллов.

Снижение дерматологического индекса у больных обеих групп напрямую связано с уменьшением общей площади поражения кожи и степени выраженности зуда, оказавшимися более значимыми ($p<0,029-0,036$) у пациентов ОГ. Другие показатели состояния кожи (эритема, отек, мокнутие, эскориация, лихенизация, сухость) за 2-месячный период наблюдения также оказались несколько лучшими.

Анализ относительного распределения пациентов на подгруппы в зависимости от величины индекса SCORAD через месяц после окончания лечения (рис. 3.2) также показывает успешность применения ПНГТ при лечении больных АД: число пациентов ОГ, у которых значения индекса не превышали 10 баллов, составило 15 (31,25%) человек, у 30 пациентов (62,5%) значения показателя

находились в пределах 11-20 баллов. И только у 3 больных (6,25%) с относительно более тяжелым течением заболевания значения индекса превышали 20 баллов, что свидетельствовало о недостаточной эффективности проведенной комплексной терапии у этих пациентов.

А. Основная группа (n=48)



Б. Группа сравнения (n=40)

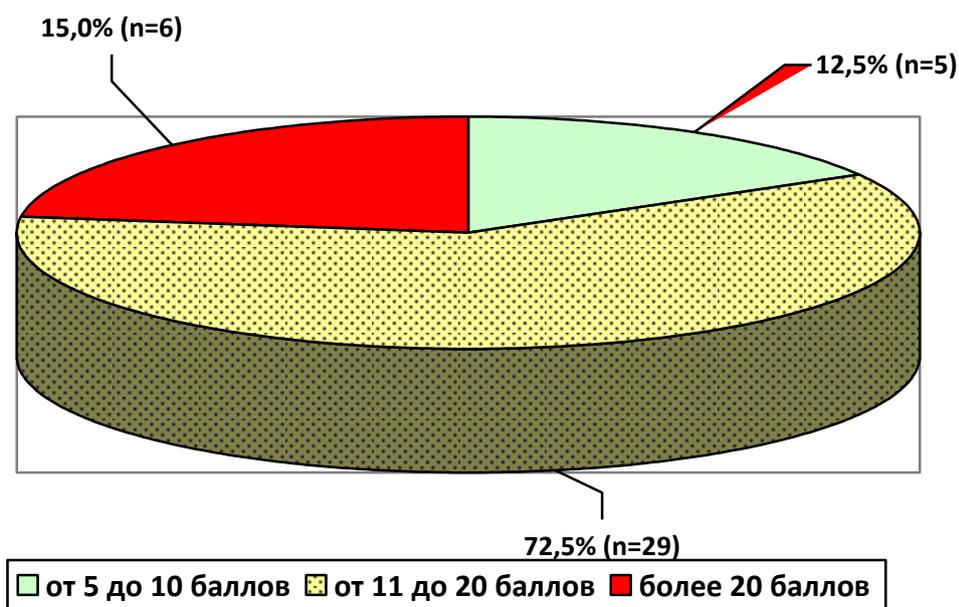


Рисунок 3.2. Распределение больных по уровню индекса SCORAD на заключительном этапе наблюдения, абсолютное значение, %

В СГ на момент заключительного обследования лишь у 5 (12,5%) пациентов дерматологический индекс не превышал 10 баллов, у 29 (72,5%) пациентов составлял 11-20 баллов; у остальных 6 (15,0%) пациентов величина показателя превышала 20 баллов. Статистический анализ качественных данных (по точному критерию Фишера) показал, что по числу пациентов, у которых на момент окончания наблюдения значения индекса SCORAD превышали 20 баллов, имели место близкие к достоверным межгрупповые различия ($p=0,057$).

Далее в разделе будут представлены результаты субъективных и объективных исследований, непосредственно характеризующих тяжесть симптоматики АД и отражающих эффективность проводимых вариантов комплексной терапии.

На рис. 3.3 показана динамика пруриндекса – показателя выраженности зуда [63]. Была использована 6-балльная шкала (от 0 до 5 баллов), с использованием которой пациенты указывали степень дискомфорта, вызываемого зудящими участками кожи. Исследования были проведены в нормоксических условиях, пациентам предлагалось оценить выраженность данного симптома за ближайшие к периоду обследования несколько дней. Контрольные обследования проводились на традиционных для данной работы 4 этапах.

Исследования, выполненные в исходном (при первичном обследовании) состоянии, показали, во-первых, что интенсивность зуда у всех пациентов была крайне высокой, в большинстве случаев находясь в пределах $3,3 \pm 0,5$ баллов. Во-вторых, выраженность дискомфорта от зуда кожи напрямую зависела от тяжести течения АД. В-третьих, существенных межгрупповых различий по данному показателю при первичном обследовании не отмечено, что позволило нам представить динамику показателя без деления основной и группы сравнения на подгруппы в зависимости от тяжести течения АД.

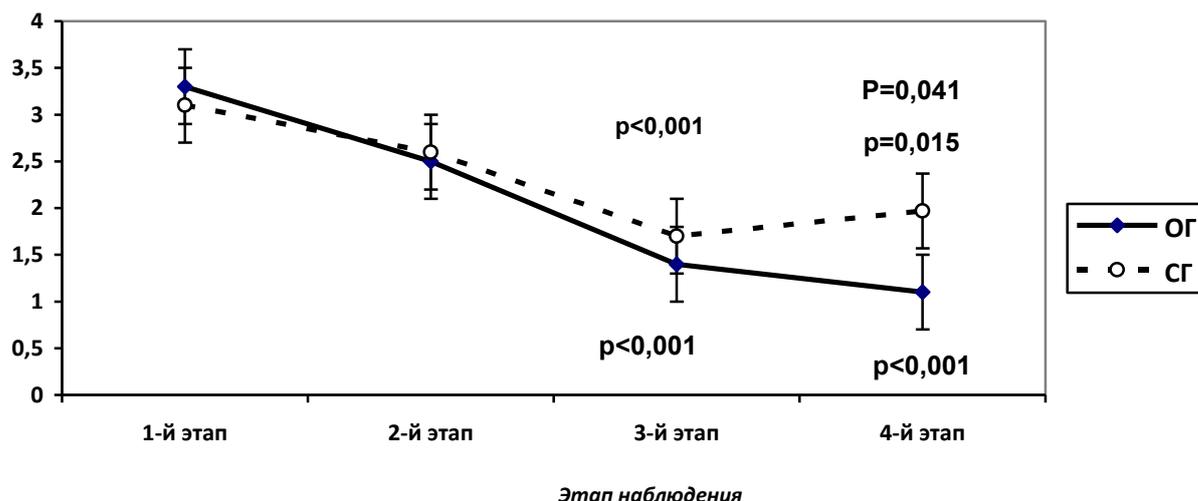


Рисунок 3.3. Изменения пруринокса (балл) у больных АтД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) в результате проведенного лечения ($M \pm \sigma$)

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

Комплексное лечение, назначенное нашим пациентам, закономерно сопровождалось постепенным регрессом симптомов зуда. Однако даже через 2 недели после начала терапии достоверного снижения пруринокса в обеих группах пациентов не отмечено: среднегрупповые величины показателя находились в диапазоне 2,5-2,6 баллов, значимо не различаясь между группами. Следовательно, в исследовании подтвержден вывод многих практикующих дерматологов о сложности добиться быстрого противозудного эффекта проводимой терапии АтД у большинства больных, особенно при тяжелых вариантах течения данного дерматоза.

Тем не менее, к окончанию курсов лечения практически у всех пациентов обеих групп удалось добиться значительного снижения выраженности данного симптома: среднегрупповые величины пруринокса на данном этапе наблюдения составили $1,4 \pm 0,4$ балла в ОГ и $1,7 \pm 0,3$ балла в СГ при высоко статистически значимых различиях показателя по сравнению с исходным состоянием ($p < 0,01$). Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых различий, у пациентов ОГ успешность противозудной терапии оказалась несколько лучшей, что, на наш

взгляд, является важным аргументом в пользу апробированного варианта лечения с использованием ПНГТ.

Подтверждение данному аргументу было получено при анализе данных заключительного этапа обследования, которые показали наличие разнонаправленной динамики пруриндекса за истекший месячный период в группах сравнения. Если в ОГ отмечено даже некоторое снижение (до $1,1 \pm 0,4$ балла) показателя по сравнению с предыдущим контрольным исследованием, то в СГ имела место негативная динамика симптома – среднегрупповые значения пруриндекса повысились до $1,9 \pm 0,4$ балла. В связи с этими тенденциями на данном этапе диагностики были зарегистрированы достоверные межгрупповые различия ($p=0,041$), констатирующие бóльшую стойкость и длительность противозудных эффектов апробированного варианта комплексной терапии АтД с использованием ПНГТ. Выявленный феномен, по нашему мнению, полностью укладывается в концепцию адаптационно-мобилизующих саногенных эффектов ГТ на целостный организм, что является крайне важным для пациентов с недостаточностью функциональных возможностей органов и систем, в частности, для больных АтД.

Исследование многокомпонентной функции эпидермального барьера, как указывалось в разделе 2, выполнялось с использованием специальной автоматизированной системы (МАДК), что позволяло получать объективную и надежную информацию о состоянии данной функции. В процессе одного исследования с использованием соответствующих сменных датчиков МАДК выполнялись: себометрия, корнеометрия, рН-метрия и TEWL-метрия.

Результаты исследования продукции кожного сала (средние значения на 3 выбранных «точках регистрации») на этапах наблюдения (обычные условия измерения) представлены в табл. 3.3.

Как следовало из анализа результатов первичного обследования практически у всех пациентов обеих групп наблюдалось снижение продукции защитной липидной пленки кожи (менее 60 нг/см^2), что рассматривалось нами как одно из патогенетических звеньев АтД. Подтверждением данному постулату

явился тот факт, что степень снижения данного показателя напрямую зависела от тяжести течения АД. Значимых межгрупповых различий по рассматриваемому параметру на момент первичной диагностики не выявлено.

Таблица 3.3

Результаты себометрии (нг/см²) в динамике наблюдения у больных основной (n=48) и группы сравнения (n=40), Me (Q25; Q75)

Группа больных	Этап исследования			
	1-й этап (исходное состояние)	2-й этап (через 2 нед. после начала лечения)	3-й этап (окончание лечения)	4-й этап (через 1 месяц после окончания лечения)
Основная	40 (28; 55)	44 (30; 55)	53 (33; 64) p=0,045	55 (33; 68) p=0,036
Сравнения	45 (27; 56)	45 (28; 56)	48 (30; 58)	47 (29; 57)

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

Результаты динамического наблюдения показали, что явно выраженного и быстрого влияния проводимая терапия на деятельность сальных желез кожи больных АД в обеих сравниваемых группах, к сожалению, не оказывала. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других исследователей [89, 141], которые указывали на трудности коррекции липидопродуцирующей функции кожи больных АД даже при использовании самых современных медикаментозных средств общего и местного применения.

Тем важнее представляется факт статистически значимого (p=0,045) улучшения данной функции у пациентов ОГ, выявленный нами на этапе окончания лечения. У больных СГ подобные тенденции оказались менее выраженными, достоверных различий с исходным состоянием в данной группе не отмечено. Для наглядности полученной информации на рис. 3.4 представлены относительные изменения среднегрупповых показателей себометрии на этапах наблюдения. Видно, что при наличии общих тенденций к оптимизации изучаемой

функции в процессе проводимой терапии, у пациентов ОГ их среднегрупповая выраженность была большей.

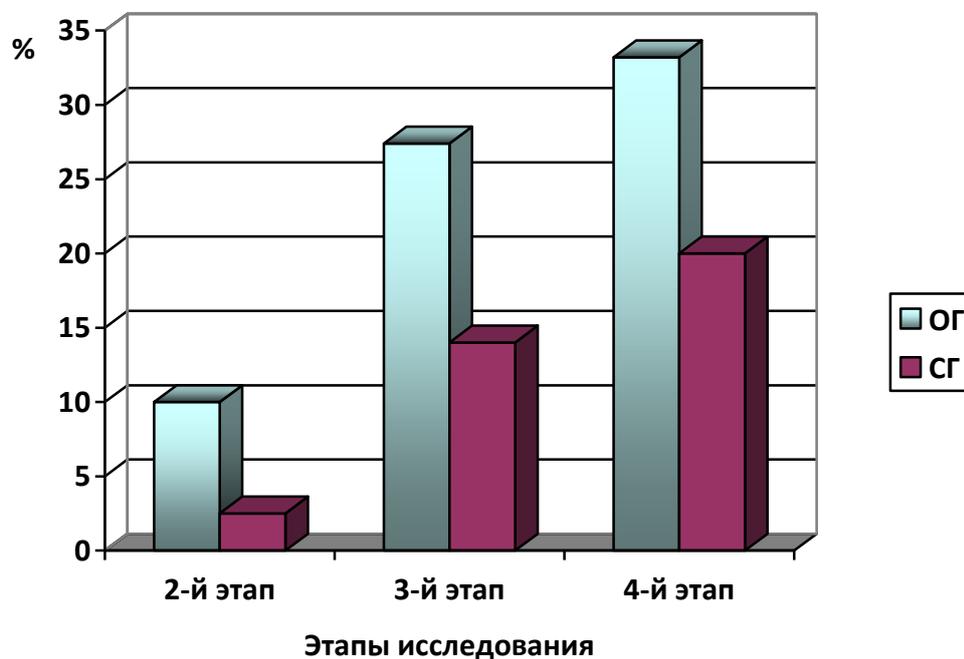


Рисунок 3.4. Изменения среднегрупповых показателей себометрии у больных АтД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) в результате проведенного лечения (в % по отношению к исходному уровню)

Так, к окончанию курса комплексной терапии в ОГ прирост интегрального показателя себометрии составил около 27% от исходного уровня, в то время как в СГ – лишь 14%. Характерно, что за последующий месяц в ОГ отмечено дальнейшее увеличение рассматриваемого показателя, так что на заключительном этапе сравнительных исследований среднегрупповой его прирост составил примерно треть по сравнению с фоновым обследованием ($p=0,036$). При этом в группе сравнения динамика показателя в течение месяца после окончания лечения отсутствовала.

Заслуживает внимания также тот факт, что эффективность проведенной терапии в отношении исследуемой протекторной функции эпидермиса у больных обеих групп мало зависела от тяжести течения АтД, определяясь в большей степени индивидуальными особенностями организма пациента. При этом

волнообразность течения АтД, имевшая место у большинства больных, зачастую не давала возможности статистически подтвердить позитивное влияние проведенного лечения на функционирование сальных желез кожи и метаболизм клеток эпидермиса в целом.

Характерно также, что себометрические исследования, проведенные непосредственно в процессе пребывания пациентов ОГ в НГГС, направленных и статистически значимых колебаний продукции кожных липидов во всех точках измерения не выявили. Возможно, одной из причин данного феномена явилась выраженная дисперсия показателя, наблюдавшаяся практически у каждого пациента даже при проведении измерений в течение одной процедуры.

Тем не менее, следует констатировать, что включение в состав комплексной терапии больных АтД курса ПНГТ, в конечном итоге, сопровождалось повышением успешности лечения в отношении оптимизации функционирования сальных желез кожи. Несмотря на трудность четкого понимания механизмов подобных эффектов периодической гипоксии, можно предположить, что в данном случае имеет место синергизм общеорганизменного и местного действия ПНГТ, хорошая сочетаемость примененных у больных ОГ медикаментозных и немедикаментозных средств. Представляется особенно важным, что коррекция рассматриваемой функции путем использования традиционной терапии оказалась затруднительной, в то время как назначение ГТ позволило не только добиться желаемого эффекта, но и обеспечить его «закрепление» по всей видимости, за счет развития в организме пациентов долгосрочных адаптивных процессов.

В качестве другого маркера состояния защитной функции эпидермиса рассматривали показатель увлажненности кожи, снижение которого является одним из ключевых патогенетических звеньев повреждения данной функции [89, 251]. Результаты корнеометрии показали, что у большинства пациентов обострение АтД сочеталось со снижением увлажненности участков кожи: показатель корнеометрии ни у одного из пациентов не превышал 30 у.е. Зависимости данного показателя от тяжести течения заболевания, возраста и других анамнестических характеристик обследованных пациентов не отмечено,

при этом имели место значительные межиндивидуальные различия в абсолютных значениях данного параметра. По-видимому, описываемая характеристика дерматологического статуса является сугубо индивидуальной и зависит, прежде всего, от генетических особенностей функционирования эпидермиса.

Учитывая схожую динамику показателей корнеометрии на выбранных для измерения участках кожи, в качестве одного результата измерения рассматривались средние данные по всем тестируемым «точкам», которые приведены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Результаты корнеометрии (у.е.) в динамике наблюдения у больных основной (n=48) и группы сравнения (n=40), Me (Q25; Q75)

Группа больных	Этап исследования			
	1-й этап (исходное состояние)	2-й этап (через 2 недели после начала лечения)	3-й этап (окончание лечения)	4-й этап (через 1 месяц после окончания лечения)
Основная	16,7 (10,5; 20,6)	19,6 (14,5; 23,3)	28,6 (20,5; 40,7) p=0,012	30,5 (23,7; 42,3) p=0,015
Сравнения	17,0 (11,5; 21,8)	17,9 (12,5; 21,9)	24,5 (16,5; 32,2) p=0,038 P=0,044	23,0 (15,2; 30,2) p=0,044 P=0,025

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

Как следует из представленных данных при исходно сниженных показателях корнеометрии и высокой их дисперсии у больных обеих групп достоверных межгрупповых различий на 1-м этапе контрольного тестирования не отмечалось. Корнеометрия, проводимая в процессе пребывания пациентов в помещении с НГГС, непосредственных направленных сдвигов показателя влажности кожи в ответ на гипоксический стимул не выявила, причем одной из

причин данного факта явилась большая межиндивидуальная дисперсия показателя.

Результаты повторного контрольного обследования, проведенного через 2 недели после начала лечения, выявили наличие тенденций к повышению увлажненности кожи у ряда пациентов обеих групп по сравнению с первичным обследованием. Однако уровня статистической значимости эти изменения также не достигали в связи с высокой дисперсией данного показателя.

Продолжение комплексной терапии обострения АД при оптимизации субъективного статуса пациентов и снижении выраженности основных симптомов заболевания, как будет показано далее, сопровождалось повышением увлажненности кожи больных на всех выбранных точках измерения. Данный факт мы рассматривали как свидетельство успешности проведенного лечения в отношении коррекции дисфункции эпидермального барьера у большинства пациентов.

В итоге, на момент окончания лечения (3-й этап наблюдения), усредненный показатель увлажненности кожи статистически значимо повысился в обеих исследуемых группах. Однако, степень увеличения рассматриваемого параметра в результате проведенного лечения в ОГ оказалась существенно большей (рис. 3.5). Так, усредненный показатель корнеометрии у больных ОГ увеличился в среднем на 69% по сравнению с исходным его уровнем ($p=0,012$), в СГ аналогичные изменения показателя не превышали 33% от фона ($p=0,038$). Указанные факты привели к наличию статистически значимых межгрупповых различий по увлажненности кожи обследованных пациентов на момент окончания комплексной терапии ($p=0,044$). В ОГ больных была выявлена также интересная закономерность, касающаяся существенно большего прироста показателя в тех точках измерения, где его исходные значения были меньшими, чем на других участках кожи, что, естественно, существенно отразилось на среднегрупповых значениях параметра.

Обследование, проведенное на 4-м этапе наблюдения, выявило, что имевшие место позитивные тенденции в динамике исследуемой функции кожи у

пациентов ОГ сохранились: среднегрупповой прирост показателя по сравнению с исходным состоянием составил около 77% ($p=0,015$). При этом примерно у половины пациентов ОГ (23 человека) значения показателя корнеометрии превысили уровень 30 у.е.

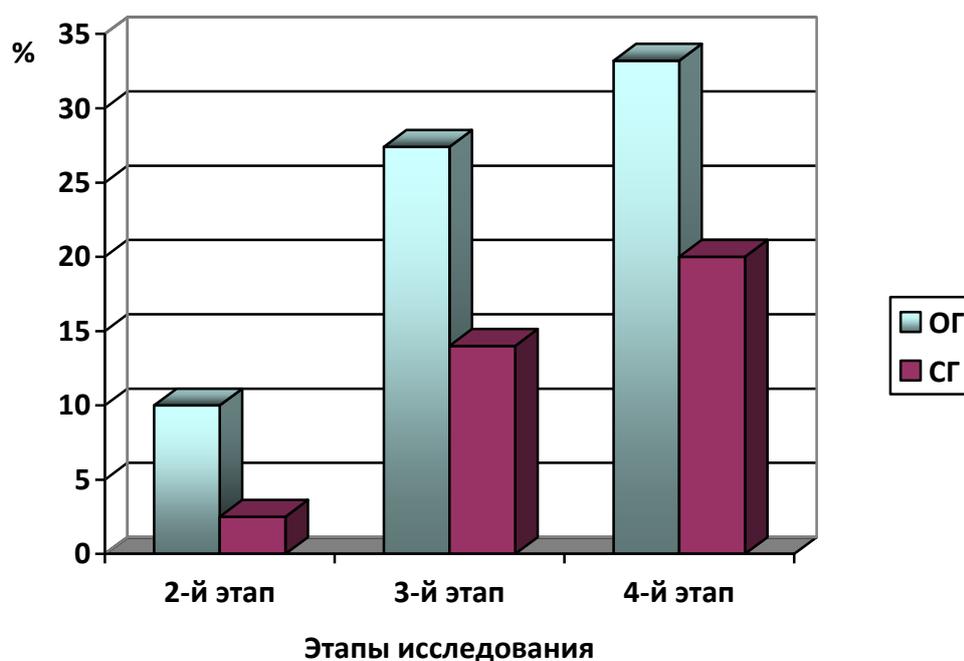


Рисунок 3.5. Динамика среднегрупповых показателей корнеометрии у больных АД основной ($n=48$) и группы сравнения ($n=40$) в результате проведенного лечения (в % по отношению к исходному уровню)

В СГ больных направленная динамика показателя за истекший после окончания лечения месяц практически отсутствовала, поэтому был зафиксирован закономерный рост значимости межгрупповых различий (до $p=0,025$). Число пациентов, у которых при заключительном обследовании усредненный показатель влажности кожи превышал 30 у.е., в данной группе составило лишь 25% (10 человек). Статистический анализ выявил наличие значимых различий по числу таких пациентов между группами наблюдения на последнем этапе диагностики (по двустороннему точному критерию Фишера $p=0,014$).

Следовательно, включение в комплексное лечение больных АД периодической ГТ в предложенном нами варианте сопровождалось повышением

увлажненности кожи пациентов, что может рассматриваться как оптимизация защитной функции эпидермиса и служить аргументом для обоснования включения данного метода в систему мероприятий медицинской помощи таким больным. Учитывая, что непосредственного влияния гипоксического стимула на влажность кожи больных АтД выявить не удалось, по всей видимости, подобные эффекты ГТ объясняются постепенным «накоплением» саногенных ее влияний, формированием в организме адаптационных структурно-функциональных сдвигов, одним из проявлений которых, возможно, является улучшение водного баланса клеток наружных слоев кожи. В пользу данного предположения свидетельствует факт дальнейшего нарастания позитивных сдвигов состояния данной функции даже после прекращения ПНГТ, что, как известно, является одним из характерных эффектов немедикаментозных методов, основанных на адаптационно-тренирующих механизмах воздействия на целостный организм.

В продолжении сравнительного анализа влияния рассматриваемых вариантов комплексной терапии на барьерную функцию эпидермиса больных АтД были проведены контрольные исследования кислотно-основного состояния тестируемых участков кожи (рН-метрия). Результаты первичной диагностики (табл. 3.5) позволили заключить, что у большинства обследованных нами пациентов на всех «точках регистрации» наблюдался характерный для АтД умеренный сдвиг показателя рН в щелочную сторону (до 5,6-5,9 ед.) по сравнению с показателями здоровых лиц, у которых значения рН кожи находятся в диапазоне 4,7-5,5 ед. [99, 218, 227]. Характерно, что явной зависимости рН от тяжести течения АтД, возраста пациентов, других анамнестических характеристик не отмечалось. Одной из причин данной закономерности явилась большая дисперсия показателя в обеих выборках, что, по всей видимости, является характерным для АтД в фазе обострения.

Результаты рН-метрии (ед.) в динамике наблюдения у больных основной (n=48) и группы сравнения (n=40), Me (Q25; Q75)

Группа больных	Этап исследования			
	1-й этап (исходное состояние)	2-й этап (через 2 недели после начала лечения)	3-й этап (окончание лечения)	4-й этап (через 1 месяц после окончания лечения)
Основная	5,77 (5,56; 5,89)	5,70 (5,51; 5,80)	5,59 (5,45; 5,69) p=0,040	5,54 (5,44; 5,65) p=0,036
Сравнения	5,73 (5,55; 5,87)	5,73 (5,54; 5,87)	5,70 (5,52; 5,82) P=0,049	5,72 (5,50; 5,80) P=0,041

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

Проведение лечебных мероприятий, направленных на купирование обострения АД, на начальном их этапе не привело к достоверным изменениям групповых значений рН кожи больных, однако у ряда пациентов ОГ позитивные сдвиги показателя имели место уже ко 2-му этапу наблюдения. Далее будет показано наличие непосредственного положительного влияния пребывания в гипоксической среде на состояние кислотности эпидермиса больных АД ОГ, что, по всей видимости, и обусловило выявленные закономерности.

Анализ результатов следующего этапа обследования (3-й этап наблюдения) позволил заключить, что абсолютные и относительные сдвиги рассматриваемого показателя у пациентов обеих групп по сравнению с данными первичного обследования были невысокими и не превысили 0,15 ед. (2,5%) у большинства больных (рис. 3.6). Однако в ОГ в связи с однонаправленностью указанных изменений на этапе окончания лечения зарегистрированы статистически значимые различия как с исходным состоянием (p=0,040), так и по отношению к СГ (p=0,049).

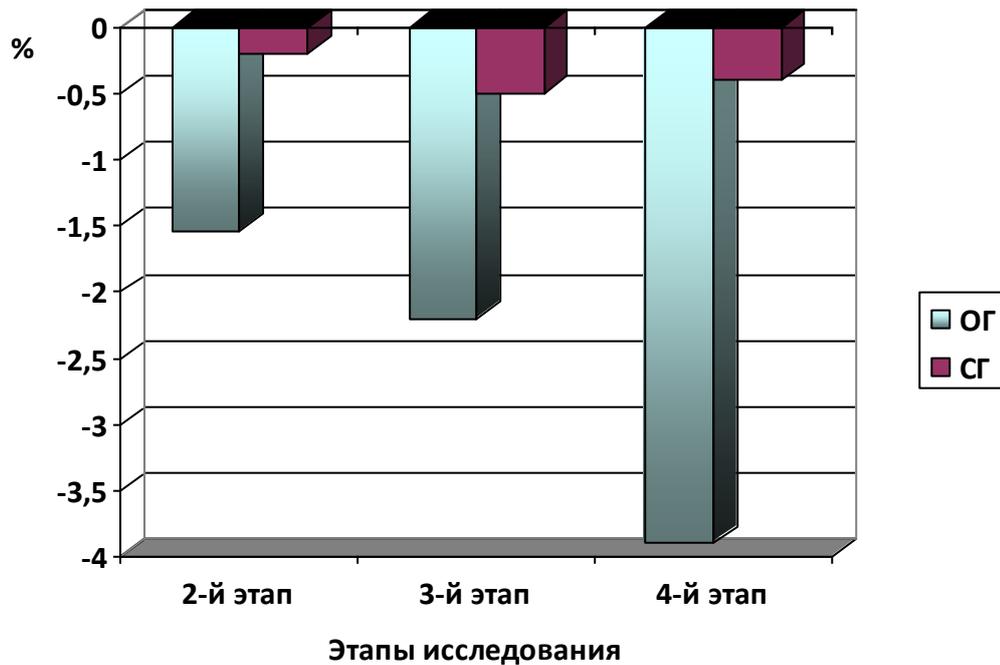


Рисунок 3.6. Динамика среднегрупповых показателей рН-метрии кожи у больных АД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) в результате проведенного лечения (в % по отношению к исходному уровню)

Заключительное обследование, проведенное через месяц после окончания комплексного лечения, выявило дальнейшее развитие позитивных тенденций в динамике усредненного рН кожи у больных ОГ и отсутствие групповых изменений показателя в группе сравнения. В конечном итоге, среднегрупповое снижение рН у пациентов ОГ составило около -4% ($p=0,036$) от исходного уровня, в СГ – лишь -0,5% ($p>0,05$). В связи с этими явлениями к 4-му этапу наблюдения отмечалось повышение уровня значимости межгрупповых различий по величине усредненного рН кожи ($p=0,041$).

Как указывалось выше, рН-метрия, выборочно проведенная у пациентов ОГ (12 человек) непосредственно во время их нахождения в помещении с НГГС, показала наличие тенденций к оптимизации показателя у большинства больных по сравнению с группой традиционного лечения (табл. 3.6).

Таблица 3.6

**Изменения рН кожи пациентов при циклических гипоксических воздействиях (основная группа)
или их имитации (группа сравнения), Me (Q25; Q75)**

Группа (число пациентов)	Этап обследования (содержание кислорода в НГГС)													
	Условия измерения (I – до процедуры, II – во время процедуры или ее имитации)													
	1-я процедура (НГГС-18)		2-я процедура (НГГС-17)		3-я процедура (НГГС-16)		4-я процедура (НГГС-15,5)		5-я процедура (НГГС-15)		10-я процедура (НГГС-15)		15-я процедура (НГГС-15)	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ОГ (n=12)	5,78 (5,64; 5,87)	5,70 (5,60; 5,82)	5,75 (5,64; 5,89)	5,65 (5,49; 5,74)	5,73 (5,60; 5,88)	5,59 (5,45; 5,72) r _{I-II} = 0,047	5,72 (5,61; 5,85)	5,56 (5,44; 5,68) r _{I-II} = 0,033	5,69 (5,52; 5,80)	5,55 (5,45; 5,65) r _{I-II} = 0,031	5,62 (5,56; 5,77) p=0,049	5,45 (5,40; 5,61) p=0,049 r _{I-II} = 0,033	5,53 (5,45; 5,67) p=0,039	5,42 (5,38; 5,58) p=0,045 r _{I-II} = 0,033
СГ (n=12)	5,74 (5,59; 5,84)	5,73 (5,58; 5,85)	5,72 (5,55; 5,83)	5,73 (5,58; 5,85)	5,72 (5,55; 5,83)	5,71 (5,55; 5,80)	5,72 (5,55; 5,83)	5,71 (5,55; 5,84) P=0,048	5,73 (5,54; 5,86)	5,71 (5,55; 5,84) P=0,047	5,70 (5,59; 5,82)	5,71 (5,55; 5,84) P=0,035	5,70 (5,50; 5,75) P=0,045	5,70 (5,50; 5,74) P=0,033

Примечание: Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным (1-я процедура) состоянием (по критерию Уилкоксона); P – между группами больных (по критерию Манна-Уитни); r_{I-II} – между условиями измерения в рамках одной процедуры (по критерию знаков)

Указанные реакции водородного показателя наблюдались в течение всего периода проведения ПНГТ вне зависимости от нормоксического уровня показателя. И, наоборот, реактивность рН кожи на всех выбранных участках измерения напрямую зависела от степени снижения кислорода в НГГС. О прямом действии гипоксической среды на состояние кислотности эпидермиса свидетельствовал также факт отсутствия направленных колебаний рН у выборки из пациентов группы сравнения (12 человек) при их пребывании в помещении с аналогичными условиями микроклимата за исключением содержания кислорода в газовой среде, которое соответствовало атмосферному.

Из табл. 3.6 видно, что снижение рН кожи при 2-часовой экспозиции гипоксического воздействия достигло критического уровня статистической значимости ($p=0,047$) лишь во время проведения 3-й процедуры ПНГТ, когда содержание кислорода в НГГС было снижено до 16%. Данный факт служил одним из аргументов в пользу выбора достаточно «жесткого» режима ПНГТ (базовое содержание кислорода 15%), поскольку при меньшей интенсивности гипоксического воздействия клиническая эффективность данного метода недостаточна. Количественная оценка колебаний реактивности среднегруппового рН кожи в ответ на циклические гипоксические воздействия показала, что снижение показателя по сравнению с нормоксическим уровнем составляло 0,08-0,12 (1,3-2,2%). Степень снижения, как указывалось выше, напрямую зависела от интенсивности гипоксического воздействия

Таким образом, по результатам данного объективного исследования состояния эпидермального барьера – рН-метрии – можно сформулировать заключение о наличии как непосредственных, так и кумулятивных клинических эффектов ПНГТ на дерматологический статус больных АД в стадии обострения, в частности, на бактерицидную функцию эпидермиса.

Следующим направлением объективного исследования функций кожи явилась оценка трансэпидермальной потери жидкости пациентами в динамике наблюдения. Известно, что одним из проявлений нарушений эпидермального барьера является существенное повышение данного показателя [17, 99, 242].

Повышенные потери воды клетками эпидермиса снижают увлажненность наружного слоя кожи, о чем уже указывалось выше, что, в свою очередь, приводит к увеличению избыточного транспорта жидкости через кожу. Поэтому оба указанных фактора являются важными звеньями патогенеза АтД и взаимодействуют по механизму «порочного круга». Коррекция указанных нарушений является одной из задач симптоматической и патогенетической терапии заболевания.

Результаты так называемой TEWL-метрии, проводимой с использованием соответствующего модуля МАДК на выбранных точках кожи в динамике наблюдения, представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Результаты TEWL-метрии (у. е.) в динамике наблюдения больных основной (n=48) и группы сравнения (n=40), Me (Q25; Q75)

Группа больных	Этап исследования			
	1-й этап (исходное состояние)	2-й этап (через 2 недели после начала лечения)	3-й этап (окончание лечения)	4-й этап (через 1 месяц после окончания лечения)
Основная	32,2 (29,0; 34,1)	28,4 (27,6; 31,2)	27,0 (25,5; 28,1) p=0,042	22,2 (18,9; 25,0) p=0,027
Сравнения	30,7 (28,5; 32,7)	29,9 (28,4; 31,8)	29,2 (28, 0; 30,7) P=0,048	30,0 (28,1; 30,8) P=0,035

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

Результаты первичного обследования подтвердили тезис о повышенном уровне трансэпидермальной потери жидкости у больных АтД в фазе обострения заболевания: ни у одного из пациентов данный показатель не находился в пределах референтных значений (менее 15 у.е.). Важно отметить, что явной зависимости результатов TEWL-метрии от степени тяжести течения АтД выявить

не удалось. Это согласуется с данными других авторов, также не отметивших подобной закономерности [89, 99]. По всей видимости, данный дефект эпидермального барьера имеет значение для любой формы АтД и проявляется у большинства таких пациентов даже при легком течении заболевания.

Проведение TEWL-метрии непосредственно в процессе пребывания пациентов в гипоксической среде не выявило значимых колебаний показателя по сравнению с предшествовавшими обследованиями, выполняемыми в нормоксических условиях. Однако определенные тенденции к оптимизации показателя имели место, особенно, при пребывании пациентов в НГГС-15. Возможно, что в случае увеличения объема выборки нормализующее непосредственное влияние гипоксических сред на трансэпидермальный обмен жидкости было бы доказано. В любом случае, мы проведем подобные исследования в дальнейшем, чтобы доказать или опровергнуть это предположение.

Сравнение эффективности использованных вариантов лечения на выбранных этапах динамического наблюдения показало, что тенденции к снижению потерь жидкости через эпидермальный барьер имели место у пациентов обеих групп и расценивались нами как оптимизация дерматологического статуса пациентов. Однако критического уровня статистической значимости ($p=0,042$) указанные изменения достигали лишь в ОГ больных и впервые были зафиксированы только на этапе окончания комплексной терапии ($p=0,048$). На этом же этапе определены и достоверные межгрупповые различия по рассматриваемому параметру. Следовательно, судя по полученным нами результатам, ПНГТ в разработанном нами режиме потенцирует эффекты комплексной терапии по восстановлению связей между клетками кожи, снижению потери влаги. По всей видимости, выявленные эффекты комплексной терапии с включением ПНГТ лежат в основе усиления гидратации эпидермиса, что было зафиксировано нами по результатам параллельно выполняемой корнеометрии (см. выше). При этом у больных ОГ указанная динамика

клинических симптомов была значительно более выраженной относительно СГ, где использовалась традиционная терапия.

Характерно, что в течение следующего месяца наблюдения выявленные в процессе лечения благоприятные тенденции в ОГ пациентов даже имели тенденцию к дальнейшему развитию. Этот факт тем более важен, что в СГ за аналогичный период отмечена обратная динамика показателя TEWL-метрии, несмотря на отсутствие существенных межгрупповых различий в объеме и характере поддерживающей терапии.

Следовательно, выполненная серия исследований, в целом, подтвердила благоприятное влияние апробированного варианта комплексного лечения (с включением ПНГТ) на состояние эпидермального барьера больных АтД. Причем отмечен ряд непосредственных (прямых) эффектов гипоксических воздействий на исследованные характеристики дерматологического статуса. Но основным результатом такой терапии явились кумулятивные эффекты, проявляющиеся по мере развития в организме адаптационных структурно-функциональных перестроек и, на наш взгляд, в наибольшей степени отражающие механизмы саногенного воздействия ПНГТ.

Подтверждение этому заключению было получено при анализе результатов исследований микроциркуляции в сосудах кожи, проведенных с использованием методики ЛДФ-метрии.

Динамика интегрального показателя микроциркуляции, регистрируемого у обследованных пациентов в процессе наблюдения представлена на рис. 3.7.

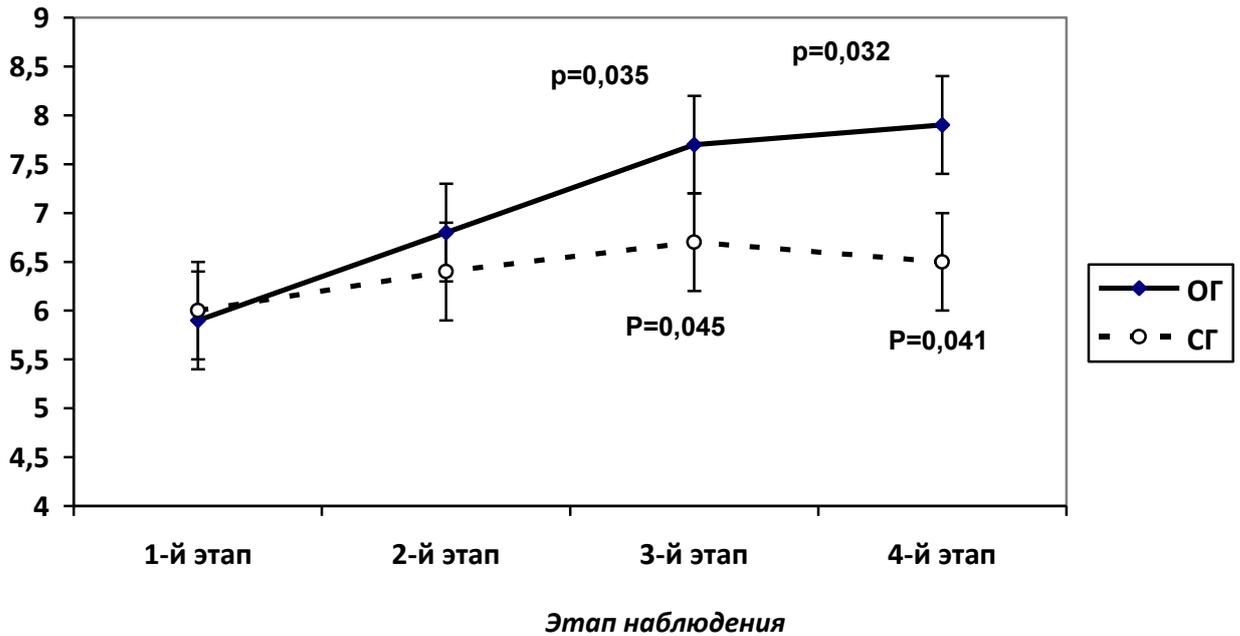


Рисунок. 3.7. Динамика интегрального показателя микроциркуляции кожи (у.е.) у больных АтД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) в результате проведенного лечения ($M \pm \sigma$)

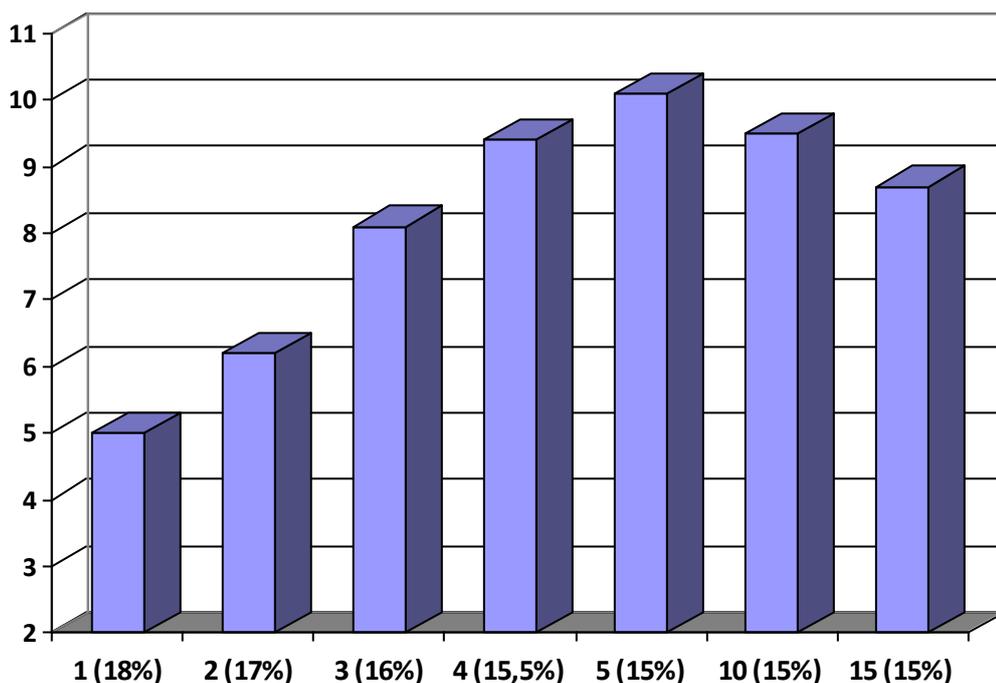
Примечание: Уровень значимости различий (по критериям Стьюдента): p – по сравнению с исходным (1-й этап) состоянием; P – между группами больных

Как следовало из анализа результатов первичной диагностики, для многих больных АтД характерным оказалось умеренное снижение объема кожного микроциркуляторного кровотока, о чем свидетельствовали значения ИПМ, не превышавшие 7 у.е. у пациентов обеих групп и находившиеся у большинства больных на уровне 5,9-6,4 у.е. Достоверных межгрупповых различий на данном этапе наблюдения не выявлено, что подтверждало корректность распределения пациентов по группам сравнения. Существенной зависимости значений ИПМ от степени тяжести течения АтД не зарегистрировано, тем не менее мы рассматривали пониженные значения ИПМ как симптом, характеризующий дефицит кровоснабжения кожи и, возможно, вносящий свой вклад в течение атопического процесса.

Результаты 2-го этапа диагностики показали наличие у ряда пациентов положительной динамики в состоянии микроциркуляторного кровотока, однако

групповые сдвиги ИПМ на этом этапе не достигли критического уровня значимости в обеих группах. Исследования, выполненные после окончания комплексного лечения обострения АтД (3-й этап), показали, что в ОГ больных среднегрупповые значения ИПМ выросли на 20,3% по сравнению с первичным обследованием ($p=0,035$). В СГ относительный прирост показателя составил в среднем 11,3%, не достигнув уровня значимости. При этом регистрировались достоверные межгрупповые различия ($p=0,045$), свидетельствуя о существенно лучшей успешности лечения в ОГ пациентов в отношении нормализации капиллярного кожного кровотока. Финальное обследование показало, что имевшие место на предыдущих этапах тенденции в динамике ИПМ сохранились, а у некоторых пациентов ОГ даже усилились, доказывая наличие долгосрочных адаптирующих эффектов лечения с использованием ПНГТ.

Важная информация была получена при выборочной оценке реактивности микроциркуляторного кровотока в ответ на циклическое пребывание пациентов ОГ в помещении с различными НГГС (рис. 3.8). Указанные исследования выполнялись при проведении 1-5-й, 10-й и 15-й процедур ПНГТ: непосредственно перед началом каждой из этих процедур (нормоксия), затем через 2 часа непрерывного пребывания в помещении с НГГС (гипоксия). Как показал анализ полученных данных, четкой реакцией кожного капиллярного кровотока на протяжении всего курса ПНГТ явился прирост ИПМ по отношению к соответствующему (нормоксическому) уровню показателя. Выраженность реактивности показателя напрямую зависела от уровня снижения кислорода в НГГС, поэтому по мере нарастания степени гипоксии в течение первых 5 процедур наблюдалось параллельное нарастание выраженности ответной реакции со стороны ИПМ.



№ процедуры (содержание кислорода в НГТС)

Рисунок 3.8. Реактивность интегрального показателя микроциркуляции при проведении процедур ПНГТ (в % по отношению к нормоксическому уровню)

Максимальный прирост ИПМ (в среднем на 10,2% от нормоксических значений) наблюдался при проведении 5-й процедуры. К 10-й процедуре реактивность показателя несколько снижалась, что возможно объясняется снижением стрессогенности гипоксического воздействия в связи с развитием адаптационных сдвигов в организме. Аналогичная тенденция имела место и по мере дальнейшего продолжения курса ПНГТ.

Основной физиологический смысл такой перестройки микроциркуляторного кровотока, по мнению специалистов в области гипоксической медицины, состоит в поддержании объемного кровотока в периферических органах и тканях (в том числе в коже) на максимально возможном уровне. На наш взгляд, интенсификация микроциркуляции является одним из ключевых звеньев экстренных гемодинамических механизмов компенсации гипоксии и саногенных эффектов метода ПНГТ.

Основной причиной прироста ИПМ при нахождении в условиях НГГС считается расширение микрососудов, связанное с местным действием накапливающихся вследствие тканевой гипоксии веществ, обладающих вазодилатирующим действием, и местной гипоксией тканей, также вызывающей расслабление гладких мышц артериол.

На наш взгляд, микроциркуляторные эффекты ПНГТ должны особо учитываться при назначении данного метода больным АтД, имеющим нарушения микрогемодинамики, которые, как известно, являются одним из важных звеньев патогенеза данного заболевания. При этом применение ПНГТ допустимо даже при тяжелом течении АтД в случае адекватно подобранного щадящего режима использования циклических гипоксических воздействий.

Результаты динамических исследований качества жизни (КЖ) пациентов с помощью вопросника DSQL на выбранных этапах наблюдения представлены в табл. 3.8. С учетом рекомендаций авторов данной методики, а также понимая инертность исследуемых с ее помощью показателей, контрольная диагностика проводилась дважды: перед началом лечения и через 1 месяц после выписки больных. При первичном обследовании в обеих группах КЖ было значительно сниженным, что подтверждалось повышенными значениями по всем шкалам системы DSQL. В большей степени этому соответствовал близкий к 2 баллам уровень подъема шкал самовосприятия, социализации и повседневной активности, что, согласно результатам апробации использования данного вопросника у больных АтД [78, 104], свидетельствует о выраженном снижении этих составляющих КЖ и нарушении функционального состояния пациента в целом.

Анализ динамики показателей КЖ по шкале 1 физических симптомов – подъем около 1,5 баллов и шкале 4 профессиональной активности показывает, что влияние соматической симптоматики на снижение КЖ и на профессиональную активность менее выражено. Полученные данные об особенностях психоэмоционального фона и составляющих КЖ больных АтД, в целом, согласуются с результатами других исследователей [64, 104, 193, 194].

**Показатели качества жизни больных атопическим дерматитом
сравниваемых групп, Me (Q25; Q75)**

Шкала, балл	Этап наблюдения Группа наблюдения			
	Исходное состояние		Заключительное обследование	
	ОГ	СГ	ОГ	СГ
1. Физические симптомы	1,61 (1,25; 1,85)	1,59 (1,32; 1,74)	0,26 (0,14; 0,45) $p_{1-2}<0,001$	0,77 (0,56; 0,92) $p=0,002$ $P=0,004$
2. Повседневная активность	1,93 (1,64; 2,09)	1,88 (1,57; 1,97)	0,98 (0,78; 1,14) $p=0,005$	1,19 (0,85; 1,33) $p=0,015$ $P=0,044$
3. Социальная активность	2,21 (2,04; 2,46)	2,19 (1,95; 2,42)	1,14 (0,95; 1,58) $p<0,001$	1,59 (1,28; 1,79) $p=0,004$
4. Профес- сиональная активность	1,24 (0,98; 1,49)	1,26 (1,02; 1,44)	0,89 (0,81; 1,12) $p=0,021$	1,09 (0,94; 1,35) $p=0,043$ $P=0,049$
5. Самовосприятие	2,51 (2,22; 2,74)	2,48 (2,18; 2,69)	1,30 (1,17; 1,52) $p<0,001$	1,69 (1,45; 1,83) $p=0,005$ $P=0,047$

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

Результаты исследования показали, что, благодаря проведенному лечению функциональное состояние больных обеих групп показало существенное улучшение всех показателей КЖ. Наиболее значимые результаты ($p<0,001$ в ОГ и $p<0,01$ в СГ) достигнуты в шкалах КЖ, регистрирующих изменения в соматической симптоматике (шкала 1), влияние заболевания на социальную

активность (шкала 3) и самовосприятие (шкала 5) больных. Снижение шкал 2 и 4 при заключительном обследовании было относительно меньшим, но и оно оказалось статистически значимыми по сравнению с исходным уровнем в обеих группах ($p < 0,05$).

Оценка достоверности межгрупповых различий по шкалам КЖ на заключительном этапе наблюдения использования ПНГТ показала, что степень снижения значений шкал 1 и 3 в ОГ оказалась высоко статистически значимо ($p < 0,01$) большей, чем в СГ, по остальным шкалам уровень значимости межгрупповых различий составлял $p = 0,044-0,049$. Выявленные закономерности нашли свое выражение в динамике общих значений показателя DSQL в сравниваемых группах на этапах наблюдения (рис. 3.9).

В исходном состоянии у пациентов обеих групп значения DSQL оказались значительно повышенными: медианы показателя находились на уровне 9,1-9,3 баллов, при Q25 – 8,65-9,0 баллов, Q75 – 9,4-10,2 балла. Подобные результаты рассматриваются, в целом, как выраженное снижение КЖ и функционального состояния, обусловленное дерматологическим заболеванием [161, 202, 234].

Проведенная комплексная терапия приводила к высокодостоверному снижению индекса DSQL в ОГ ($p < 0,001$) и СГ ($p = 0,003$). О лучшей эффективности лечения у пациентов, включенных в ОГ, свидетельствует наличие статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,013$) по данному индексу, зафиксированных на заключительном этапе контрольного обследования. Для сравнения: значения индекса выше 6 баллов в основной группе отмечены лишь у 5 (10,4%) пациентов, в СГ – у 13 человек (32,5%) (Fisher exact, $p = 0,042$).

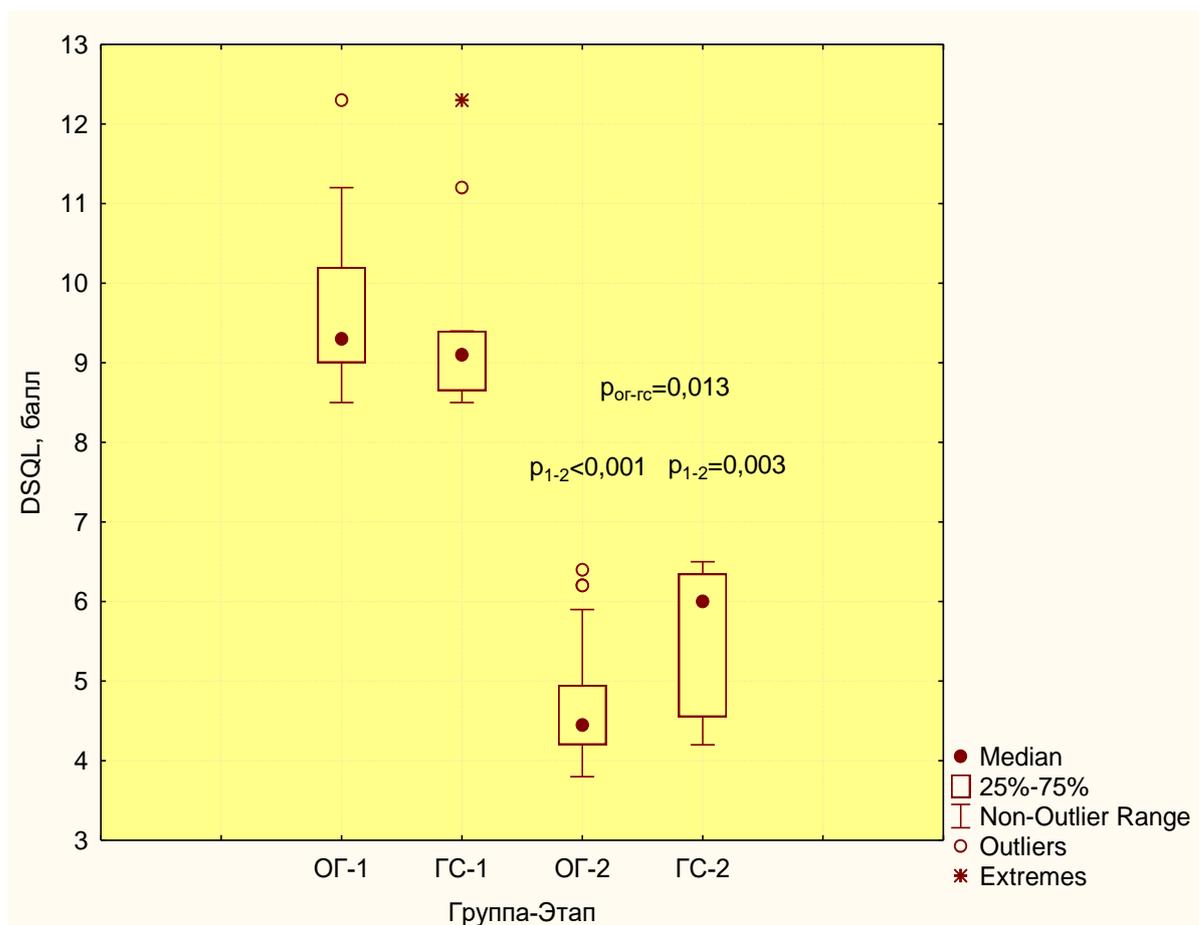


Рисунок 3.9. Дерматологический индекс КЖ у больных ОГ (n=48) и СГ (n=40) на этапах наблюдения

Примечание. Уровень достоверности различий: p – между этапами обследования (по критерию Уилкоксона); $p_{\text{ог-сг}}$ – между сравниваемыми группами (по критерию Манна-Уитни)

Учитывая полученные в исследовании результаты, можно сформулировать общий вывод о том, что включение ПНГТ в использованном нами режиме в комплексное лечение больных АД в стадии обострения является высокоэффективным и безопасным немедикаментозным средством, повышающим успешность лечения по коррекции нарушений дерматологического статуса пациентов, КЖ и функционального состояния в целом.

Важно подчеркнуть, что саногенные эффекты ПНГТ, базирующиеся на активной стимуляции собственных функциональных резервов организма, механизмов общей резистентности, заключаются в улучшении не только собственно дерматологического статуса больных АД, но и приводят к

долговременной оптимизации регуляторных, пластических, метаболических процессов. Перечисленные причины, на наш взгляд, являются основой позитивного влияния циклического пребывания в НГГС на функциональное состояние больных АтД и позволяют рассматривать ПНГТ как метод выбора в немедикаментозном лечении таких пациентов.

РАЗДЕЛ 4

ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ЭРИТРОЦИТАРНОГО ЗВЕНА КРОВИ, ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ, НАРУШЕНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Как было указано ранее, сложный патогенез и синдромокомплекс АтД включает не только поражение кожи и слизистых. К важнейшим проявлениям и сопутствующим факторам АтД относятся многочисленные соматические функциональные и органические нарушения, а также разнообразные психоэмоциональные и личностные девиации, существенно осложняющие течение заболевания и влияющие на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий. Следовательно, оценка эффективности апробированного варианта лечения с использованием ПНГТ была бы неполной без проведения специальных исследований, направленных на характеристику указанных функций и качеств организма обследованных больных в динамике наблюдения.

Многими специалистами особо подчеркивается важнейшая роль в патогенезе АтД, которую играют системные нарушения: иммунная гиперреактивность, вегетативная дисфункция, дисбаланс метаболических процессов и иные функциональные отклонения «организменного» уровня. С учетом того, что гипоксическая терапия является мощным модулятором защитных, регуляторных, пластических и других гомеостатических механизмов организма здорового и больного человека [128], нами были проведены специальные исследования, направленные на поиск подобных эффектов ПНГТ в выбранном варианте у больных АтД. Из примененных нами многочисленных разнонаправленных методик функциональной диагностики в данном разделе будут представлены результаты лишь тех из них, которые показали наличие

статистически значимой зависимости от вида проведенной комплексной терапии АтД.

В качестве объективного инструмента исследования вегетативной регуляции функций организма была использована традиционная методика оценки ВСП в покое. Как указывалось в разделе 2, методика была проведена с соблюдением требований Международного стандарта, были использованы временной и частотный варианты анализа регистрируемых РКГ. Известно, что по этим показателям ВСП можно в целом судить о состоянии вегетативного баланса, эндокринного фона, степени напряженности регуляторных механизмов в организме [11].

Показатели ВСП обследованных больных, зарегистрированные при диагностике на традиционных для нашей работы этапах наблюдения, представлены в табл. 4.1. При детальном анализе результатов первичной диагностики были выявлены факты существенных отклонений исследуемых параметров ВСП от референтных значений, характерных для здоровых лиц. Указанные отклонения отражали дисбаланс регуляции сердечного ритма (и, следовательно, организма в целом) у большинства обследованных больных АтД в сторону преобладания тонуса симпатoadреналовой системы и других стресс-реализующих нейрогуморальных механизмов.

Из показателей временного анализа об этом свидетельствовали снижение моды и ВР при реципрокном повышении АМо, что закономерно выразилось в умеренном увеличении ИН регуляторных систем: медианы значений ИН в группах сравнения составляли 93 у.е. в ОГ и 92 у.е. в СГ (при оптимальных значениях показателя менее 80 у.е.).

Достоверность утверждения о напряжении регуляторных механизмов подтверждалась показателями частотного анализа ВСП: умеренным снижением относительно референтных значений общей мощности спектра, превалированием в спектре мощности длинноволновых колебаний ($Lf/Hf > 1$). Характерно, что межгрупповых различий по всем анализируемым показателям ВСП в исходном состоянии не отмечалось.

Показатели вариабельности сердечного ритма больных АтД сравниваемых групп на контрольных этапах диагностики, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Этап обследования	Группа (число больных)	Вид анализа ВСР Показатель, ед. изм.							
		Временной анализ				Частотный анализ			
		Мо, с	АМо, %	ВР, мс	ИН, у.е.	ОМС, мс ²	%Lf	%Hf	Lf/Hf, отн. ед.
1-й этап (до начала лечения)	ОГ (n=48)	0,76 (0,67; 0,84)	40 (36; 47)	0,29 (0,27; 0,31)	90 (72; 127)	4325 (2548; 5342)	40 (40; 44)	32 (18; 35)	1,25 (1,14; 2,44)
	СГ (n=40)	0,75 (0,69; 0,85)	43 (39; 48)	0,31 (0,25; 0,36)	92 (64; 139)	4656 (2458; 5421)	41 (37; 45)	28 (20; 36)	1,46 (1,02; 2,25)
2-й этап (через 2 недели лечения)	ОГ (n=48)	0,78 (0,71; 0,85)	41 (36; 44)	0,30 (0,27; 0,33)	88 (65; 114)	4958 (3021; 5587)	39 (39; 42)	35 (19; 37)	1,11 (1,05; 2,21)
	СГ (n=40)	0,74 (0,69; 0,83)	44 (38; 49)	0,29 (0,27; 0,34)	102 (67; 130)	4412 (2149; 5234)	42 (36; 46)	28 (21; 34)	1,50 (1,06; 2,19)
3-й этап (оконч. лечения)	ОГ (n=48)	0,81 (0,74; 0,87) p=0,042	39 (33; 44)	0,32 (0,29; 0,37) p=0,044	75 (51; 102) p=0,038	5513 (3669; 6024) p=0,048	39 (35; 43)	36 (24; 36) p=0,049	1,08 (1,02; 1,79) p=0,039
	СГ (n=40)	0,73 (0,71; 0,81) P=0,048	43 (37; 46)	0,28 (0,25; 0,36) P=0,049	104 (63; 130) P=0,041	4396 (2221; 5210) P=0,047	41 (39; 47)	35 (22; 29)	1,41 (1,11; 2,13) P=0,048
4-й этап (через 1 месяц после оконч. лечения)	ОГ (n=48)	0,82 (0,75; 0,90) p=0,037	38 (32; 44)	0,32 (0,30; 0,37) p=0,044	72 (48; 98) p=0,025	5508 (3440; 6333) p=0,049	40 (37; 41)	35 (31; 37) p=0,049	1,14 (1,00; 1,32) p=0,039
	СГ (n=40)	0,76 (0,73; 0,80) P=0,045	42 (36; 47)	0,29 (0,24; 0,34) P=0,047	95 (66; 135) P=0,037	4456 (2369; 5324) P=0,049	40 (39; 46)	30 (21; 33)	1,33 (1,18; 2,19) P=0,044

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

Таким образом, по результатам первичной диагностики был подтвержден вывод о том, что для многих пациентов с обострением АтД характерным является дисбаланс нейрогуморальной регуляции физиологических функций. По нашему мнению, указанные нарушения являются одним из важных патогенетических звеньев развития и течения заболевания, а также значимым фактором при формировании его обострений.

Результаты последующих исследований у пациентов сравниваемых групп показали наличие несоответствующих по выраженности изменений со стороны показателей как частотного, так и временного анализа ВСР. Так, у больных, включенных в ОГ, уже ко 2-му этапу наблюдения выявлено наличие тенденций к оптимизации практически всех исследуемых параметров ВСР. К 3-му этапу диагностики в ОГ выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) положительные сдвиги со стороны таких показателей, как M_0 , ВР, ИН, ОМС, %Hf, Lf/Hf, которые свидетельствовали о снижении напряженности регуляторных механизмов в организме, формировании необходимого баланса активирующих и тормозных влияний на сердечный ритм и вегетативные функции организма, в целом. К заключительному этапу наблюдения, как это наблюдалось и со стороны многих параметров дерматологического статуса, у пациентов, которым была назначена ПНГТ, отмечено дальнейшее нарастание позитивных тенденций в состоянии регуляторных механизмов. Указанные тенденции были статистически подтверждены: на 4-м этапе наблюдения достоверные различия по сравнению с фоновым обследованием зафиксированы по наибольшему числу рассматриваемых параметров ВСР, кроме того уровни значимости указанных различий были наивысшими за весь период наблюдения.

О преимущественном влиянии именно ПНГТ на нормализацию регуляторных процессов в организме больных АтД бесспорно, на наш взгляд, свидетельствовал факт незначительных и недостоверных сдвигов показателей ВСР в СГ больных. В связи с этим, уже начиная с 3-го этапа наблюдения, по большинству параметров (M_0 , ВР, ИН, ОМС, Lf/Hf) фиксировались

статистически значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия, которые углублялись к заключительному этапу обследования.

Зарегистрированные закономерности в динамике состояния регуляторных процессов в организме больных АТД в результате проводимых вариантов комплексного лечения могут быть четко и наглядно прослежены по изменениям интегрального показателя ВСР – ИН регуляторных систем (рис. 4.1).

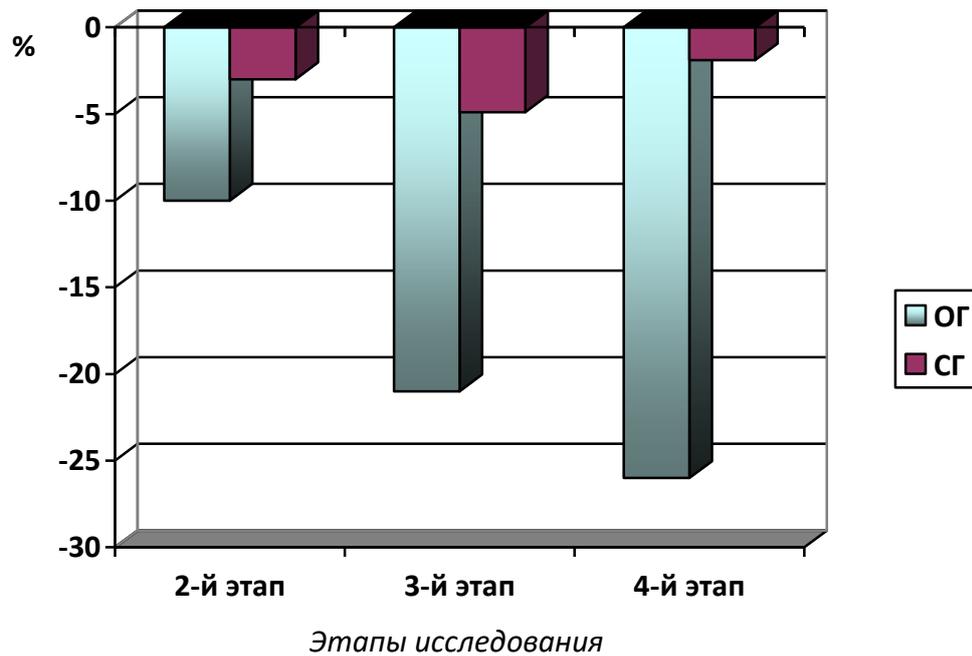


Рисунок 4.1. Динамика среднегрупповых значений ИН у больных АТД основной ($n=48$) и группы сравнения ($n=40$) в результате проведенного лечения (в % по отношению к исходному уровню)

Как видно на представленном рис. 4.1, у больных ОГ отмечено поступательное снижение ИН от этапа к этапу наблюдения. Максимальные относительные сдвиги показателя (на -26% по сравнению с исходным состоянием) зафиксированы при проведении заключительного обследования. В то же время в СГ указанные тенденции оказались значительно меньшими по выраженности: лучшие за весь период наблюдения значения ИН, зафиксированные на 3-м этапе наблюдения, не превышали -5% от исходного уровня показателя. Причем к следующему этапу наблюдения в динамике ИН уже

отмечались негативные тенденции, свидетельствующие о нарастании дисфункции нейрогуморальных механизмов.

Следовательно, использование в комплексной терапии АД только традиционных медикаментозных средств и стандартных физиотерапевтических мероприятий является малоэффективным в коррекции такого важного сопутствующего синдрома данного дерматоза, каковым является нейрогуморальный дисбаланс в регуляции вегетативных функций. Полученные нами данные показывают, что в качестве эффективного и безопасного немедикаментозного средства оптимизации регуляторных механизмов может быть использована ПНГТ в разработанном нами варианте и режиме.

Следующая серия функциональных исследований была посвящена сравнительной оценке состояния внутренней среды организма больных – параметров, прямо или косвенно отражающих качество функционирования ряда гомеостатических механизмов и, следовательно, характеризующих общий функциональный потенциал организма. Как показали предварительные исследования, заметные сдвиги (если таковые вообще имели место) гематологических показателей в сравнении с исходным состоянием отмечались не ранее, чем после окончания месячного периода лечения. Поэтому при представлении результатов указанных исследований мы сочли целесообразным исключить промежуточный (2-й) этап диагностики, оставив для анализа 1, 3 и 4-й этапы.

Учитывая известные физиологические особенности воздействия на организм человека гипоксического стимула, приводящего к стимуляции эритропоэтической функции, у больных сравниваемых групп была проведена углубленная оценка динамики количественных и качественных показателей эритроцитов циркулирующей крови.

Первичное гематологическое обследование, проведенное непосредственно перед началом лечения, показало наличие общих для многих обследованных больных тенденций в состоянии эритроцитарного звена циркулирующей крови (табл. 4.2).

**Показатели эритроцитарного звена циркулирующей крови больных АтД
основной (n=48) и группы сравнения (n=40) в процессе наблюдения,
Me (Q25; Q75)**

Показатель, ед. изм.	Этап обследования Группа наблюдения					
	Первичное обследование		Окончание лечения		Через 1 месяц после окончания лечения	
	ОГ	СГ	ОГ	СГ	ОГ	СГ
RBC, 10 ¹² /л	4,10 (3,95; 4,25)	4,15 (4,07; 4,29)	4,25 (4,09; 4,35) p=0,049	4,12 (4,06; 4,27)	4,31 (4,10; 4,35) p=0,039	4,11 (3,98; 4,27) P=0,048
HGB, г/л	125 (118; 132)	127 (120; 136)	134 (123; 142) p=0,047	126 (121; 135)	139 (129; 142) p=0,040	126 (119; 136) P=0,049
HCT, отн.ед.	0,37 (0,36; 0,40)	0,38 (0,37; 0,40)	0,40 (0,39; 0,41)	0,37 (0,34; 0,38)	0,41 (0,39; 0,42) p=0,045	0,38 (0,38; 0,40) P=0,049
MCV, мкм ³	78,8 (76,9; 79,9)	79,1 (76,3; 82,1)	81,3 (80,0; 83,1) p=0,049	79,0 (76,1; 82,2)	81,5 (80,3; 83,4) p=0,044	79,3 (77,0; 82,9) P=0,047
MCH, пкг	30,4 (29,8; 31,1)	29,8 (29,2; 30,6)	30,7 (29,7; 32,6)	30,5 (29,8; 31,6)	32,3 (31,4; 32,7) p=0,044	30,6 (29,9; 31,8) P=0,050
MCHC, г/л	318 (308; 335)	320 (310; 334)	322 (312; 341)	319 (302; 331)	338 (330; 347) p=0,040	320 (313; 330) P=0,044

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

К таковым относились: умеренная эритропения, сопровождающаяся определенным дефицитом концентрации гемоглобина, микроэритроцитоз, снижение гематокрита, цветового показателя и концентрации гемоглобина в эритроците. Важно, что указанные явления, главным образом, были характерны

для пациентов с более тяжелыми формами заболевания. По всей видимости, подобные гематологические отклонения являются одним из сопутствующих симптомов АтД, которые негативно сказываются на течении заболевания и общей эффективности терапии.

Анализ данных обследования, проведенного после окончания комплексного лечения, показал, что у лиц сравниваемых групп имели место значительные различия в динамике рассматриваемых параметров. В частности, у больных ОГ выявлены достоверные тенденции к оптимизации эритроцитарных показателей. Причем это касалось как количественных (число эритроцитов, содержание гемоглобина), так и качественных (средний объем эритроцитов) характеристик циркулирующих красных клеток крови. Примечательно, что наиболее существенные сдвиги исследуемых параметров отмечались, главным образом, у пациентов со среднетяжелыми формами АтД, у которых имела место исходно пониженная функция эритропоэза. Доказательство тому, что стимулятором эритропоэза явилась именно ПНГТ, было получено при сравнительном анализе результатов аналогичных гематологических исследований в СГ, где изменений к данному этапу наблюдения не отмечено.

Диагностика, выполненная через месяц после окончания терапии обострения АтД, выявила следующие факты. В ОГ имело место дальнейшее нарастание позитивных изменений в динамике всех регистрируемых эритроцитарных показателей, что привело к тому, что у большинства пациентов из этой группы эти параметры достигли рамок референтных значений, а у остальных больных существенно повысились по сравнению с первичным обследованием ($p=0,039-0,044$). В целом, относительный прирост количественных показателей циркулирующих эритроцитов у пациентов ОГ составлял в среднем 3,2-7,8%, качественных – 3,5-5,1% (рис. 4.2).

В СГ за весь период наблюдения существенных сдвигов исследуемых показателей не отмечено: их относительные колебания не превышали 1% от исходного уровня. Статистически значимые межгрупповые различия по всем

регистрируемыми параметрами красной крови при заключительном обследовании ($p=0,044-0,050$).

Таким образом, результаты данной серии исследования можно рассматривать как аргумент в пользу назначения ПНГТ больным АтД, особенно в случае исходно недостаточной эритропоэтической функции. Важно также подчеркнуть физиологичный, истинно адаптационный механизм стимуляции данной функции при таком варианте лечения, что, на наш взгляд, придает апробируемому методу особую ценность.

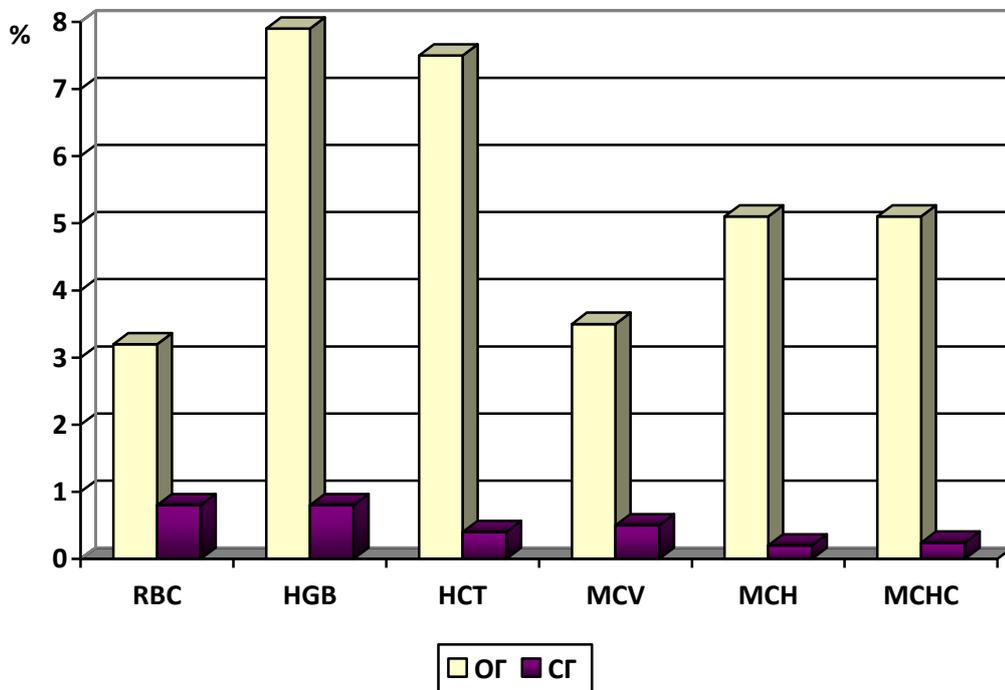


Рисунок 4.2. Изменения показателей эритроцитов циркулирующей крови у больных основной ($n=48$) и группы сравнения ($n=40$) к заключительному этапу наблюдения (в % по сравнению с исходным состоянием)

Следующим направлением исследований явилась оценка ряда показателей гуморального иммунитета обследованных больных, гиперреактивность которого, как хорошо известно, играет ключевую роль в развитии atopических заболеваний, в том числе АтД.

Проведенные в исходном состоянии исследования иммунного статуса больных показали наличие избыточной реактивности гуморального звена

иммунитета, о чем свидетельствовали существенно повышенные (по сравнению с референтными значениями) концентрации в крови иммуноглобулинов классов М, G, E, а также ЦИК у большинства пациентов обеих групп (табл. 4.3). Выраженность указанных отклонений напрямую определялась степенью тяжести течения АтД, подтверждая мнение многих исследователей о ключевой роли иммунной гиперфункции в генезе АтД.

Таблица 4.3

Показатели гуморального иммунитета у больных АтД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) на этапах наблюдения, Me (Q25; Q75)

Показатель, ед. изм.	Период обследования.					
	Группа больных					
	Исходное состояние		Окончание лечения		Через 1 месяц после окончания лечения	
	ОГ	СГ	ОГ	СГ	ОГ	СГ
IgM, г/л	1,90 (1,72; 2,19)	1,98 (1,69; 2,24)	1,65 (1,48; 1,97) p=0,041	1,75 (1,56; 2,12) p=0,049	1,18 (0,89; 1,31) p<0,001	1,44 (1,29; 1,60) p=0,011 P=0,017
IgG, г/л	10,0 (9,0; 11,1)	10,1 (9,2; 11,4)	9,1 (8,7; 10,2) p=0,038	9,7 (9,5; 10,6)	9,0 (8,5; 9,9) p=0,034	9,8 (9,4; 10,8)
IgE, кЕ/л	168 (127; 207)	156 (129; 195)	127 (108; 155) p=0,002	136 (117; 170) p=0,024	119 (99; 132) p<0,001	138 (115; 172) p=0,035 P=0,045
ЦИК, ед.	98 (92; 103)	97 (90; 108)	78 (66; 90) p=0,032	79 (68; 95) p=0,033	70 (59; 85) p<0,001	70 (63; 89) p=0,003

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

Важным показателем успешности проведенных лечебных мероприятий явилось статистически значимое (p=0,032-0,002) уменьшение концентраций в крови иммуноглобулинов М, G, E и ЦИК у больных обеих групп, что в целом свидетельствовало о снижении напряженности гуморального иммунитета в связи

с эффективной иммуносупрессивной терапией. Сравнительный анализ динамики исследованных параметров специфической защиты в выделенных группах больных на данном этапе наблюдения показал наличие более выраженных позитивных сдвигов всех показателей у пациентов ОГ, что, несмотря на отсутствие межгрупповых различий, рассматривалось нами как важный благоприятный эффект ГТ.

Об иммуномодулирующем влиянии данного метода сообщали многие авторы, апробировавшие его применение у других категорий пациентов [40, 73, 147, 148]. При этом в перечисленных и других работах особо указывалось, что подобные эффекты при всех вариантах ГТ, как правило, являются отсроченными, так как требуют развития в организме долговременных новых адаптационных программ, следствием чего является модуляция механизмов специфической и неспецифической защиты [44, 59, 82, 83].

Данное положение было подтверждено и в нашем исследовании, о чем свидетельствовали межгрупповые различия в динамике всех исследованных параметров гуморального иммунитета в отдаленном (через 1 месяц после окончания лечения) периоде наблюдения. В частности, выявленные положительные изменения в содержании иммуноглобулинов М, G, E и ЦИК у больных ОГ сохранялись и даже углублялись на протяжении периода отдаленного наблюдения, в то же время как в СГ имели место обратные тенденции. Данный факт позволяет сделать заключение о позитивном влиянии ПНГТ на скорость развития, стойкость и длительность иммуномодулирующих эффектов комплексного лечения обострения АтД.

Избыточная активация прооксидантных механизмов, направленная на массивную продукцию нейтрофилами агрессивных метаболитов кислорода, приводит к ослаблению антиоксидантной защиты клеток различных тканей и органов, в том числе – кожи и ее дериватов [98, 136, 210].

Для сдерживания свободнорадикальных процессов в организме имеются ферментативные и неферментативные звенья антиоксидантной системы (АОС) [173]. По сообщениям ряда исследователей [44, 73] при длительном или

периодическом воздействии гипоксической гипоксии в организме инициируются процессы стимуляции АОС при параллельном торможении прооксидантных механизмов. Учитывая важность подобных эффектов для больных АтД, нами была проведена специальная выборочная серия исследований, направленная на оценку данных процессов в организме обследованных пациентов в результате проведения ПНГТ.

Оценка показателей про- и АОС проводилась у репрезентативных выборок больных с разной степенью тяжести течения АтД из основной (20 человек) и группы сравнения (18 человек). Контрольные исследования выполнялись трехкратно: в исходном (перед началом лечения) состоянии, после окончания комплексной терапии обострения заболевания и затем через 1 месяц. В качестве маркеров активности прооксидантных механизмов использовали показатели концентрации МДАс и МДАи сыворотки. О состоянии АОС судили по уровню α -ТФ и γ -ТФ.

Результаты исследований представлены в табл. 4.4. Особенностью исходного функционального состояния большинства обследованных больных явилось умеренное повышение МДАс и МДАи на фоне дефицита обеих исследованных фракций ТФ, что расценивалось как снижение эффективности АОС, обусловленное избыточностью реакций пероксидации. Степень выраженности как гиперактивации ПОЛ, так и угнетения АОС коррелировала с тяжестью течения АтД, что, по всей видимости, свидетельствовало в пользу мнения об имеющейся роли данных процессов в патогенезе atopических заболеваний.

За период проведения комплексного лечения существенных сдвигов исследуемых параметров, характеризующих состояние ПОЛ и АОС, удалось добиться лишь у пациентов, которым были проведены курсы ПНГТ. В частности, на момент окончания терапии обострения АтД у лиц ОГ отмечено статистически значимое ($p=0,041$) снижение МДАс на фоне достоверного ($p=0,042-0,043$) прироста α -ТФ и γ -ТФ. В СГ больных существенных сдвигов уровня обеих фракций ТФ не зафиксировано. Поэтому, несмотря на то, что на момент

окончания лечения статистически значимых межгрупповых различий ни по одному из показателей не выявлено, тем не менее можно утверждать, что проведение больным с обострением АтД курса ГТ в предложенном нами варианте и режиме сопровождается повышением активности как антирадикальных, так и антиокислительных механизмов АОС на фоне снижения избыточной реактивности ПОЛ. Данный факт, на наш взгляд, дает возможность считать оправданным назначение ПНГТ данной категории больных, поскольку коррекция рассматриваемых механизмов является крайне сложной задачей, что и доказали исследования, выполненные в группе больных, которым проводилась традиционная терапия АтД.

Таблица 4.4

Показатели про- и антиоксидантной активности крови больных АтД основной (n=20) и группы сравнения (n=18) на этапах наблюдения, Me (Q25; Q75)

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

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

Результаты исследований, проведенных у пациентов сравнимых групп через месяц после выписки, показали наличие дальнейших благоприятных тенденций в динамике показателей ПОЛ и АОС у больных ОГ и начальные позитивные изменения у лиц СГ. При этом на данном этапе наблюдения были зарегистрированы достоверные межгрупповые различия по всем исследованным параметрам, что, по нашему мнению, подтверждает сформулированный выше вывод.

Таким образом, результаты функциональных исследований в целом доказали, что ПНГТ обладает нормализующим действием на состояние и регуляцию вегетативного обеспечения организма обследованных больных, снижает напряженность механизмов гуморального иммунитета. Кроме этого данный метод стимулирует механизмы комплексной защиты организма больных АтД от внутренних повреждающих факторов, выработка которых является патогенетически обусловленной. При этом активное воздействие на указанные процессы наблюдалось непосредственно в процессе проведения курса периодических гипоксических воздействий и продолжалось в отдаленном периоде, что дает возможность рассматривать ПНГТ как эффективное немедикаментозное средство повышения успешности лечения обострения АтД и закрепления его позитивных результатов.

По мнению многих специалистов АтД практически во всех случаях сопровождается выраженными отклонениями психоэмоционального фона пациентов [102, 109, 123, 130]. Подобные отклонения являются одним из вариантов психосоматических расстройств и определяются как «нозогении».

В связи с этим в наших исследованиях для проведения качественной психодиагностики пациентов были использованы как традиционные тесты-вопросники (СМИЛ, ШАС, ШТТ), так и новейшие сертифицированные методики (ОЭР, ТОИ), базирующиеся на регистрации объективных психофизиологических критериев и практически не зависящих от желания пациентов исказить информацию о своем реальном психоэмоциональном состоянии (см. раздел 2).

В качестве «базисного» инструмента определения личностных особенностей пациентов был использован СМИЛ. Данный тест мы проводили однократно при поступлении больных в клинику. Учитывая, что СМИЛ является весьма утомительным для пациента (необходимо ответить на 566 вопросов), на последующих этапах наблюдения он был заменен другими методиками, оценивающими те личностные качества, отклонения которых, как показали результаты обработки СМИЛ, оказались наиболее характерными для больных АтД.

На рис. 4.3 представлен усредненный профиль СМИЛ, полученный у всей выборки больных АтД, принявших участие в исследованиях. При анализе представленного профиля СМИЛ оказалось, что для большинства больных АтД характерным является значительный подъем шкал «невротической триады» (1-й – истерии, 2-й – депрессии, 3-й – ипохондрии), что свидетельствует о наличии тревожных психических реакций и нозогенных коморбидных расстройствах средней степени выраженности [41, 124].

Также заслуживают внимания редукция 9-й (гипомания) при повышении 7-й (психастения) и 10-й (социальная интроверсия) шкал профиля СМИЛ. Такой паттерн профиля можно расценить как социально-психологическую дезадаптацию больных, фиксацию пациента на здоровье и внешности, отказ от активного общения с окружением, трудности в налаживании контактов с медицинским персоналом.

Важно констатировать, что для обследованных больных нехарактерными оказались расстройства «психотического» круга, имеющие, как правило, органическую природу. Указанные особенности личностного профиля определили выбор методик для динамического контроля сравнительной успешности вариантов лечения в коррекции девиаций психоэмоционального фона обследованных больных. Учитывая, что нозогенные коморбидные расстройства трудно поддаются лечению, требуют длительного времени проведения психокорректирующих мероприятий, контрольные обследования выполнялись

трижды: до начала комплексной терапии обострения АД, непосредственно после выписки больных и затем через 1 месяц.

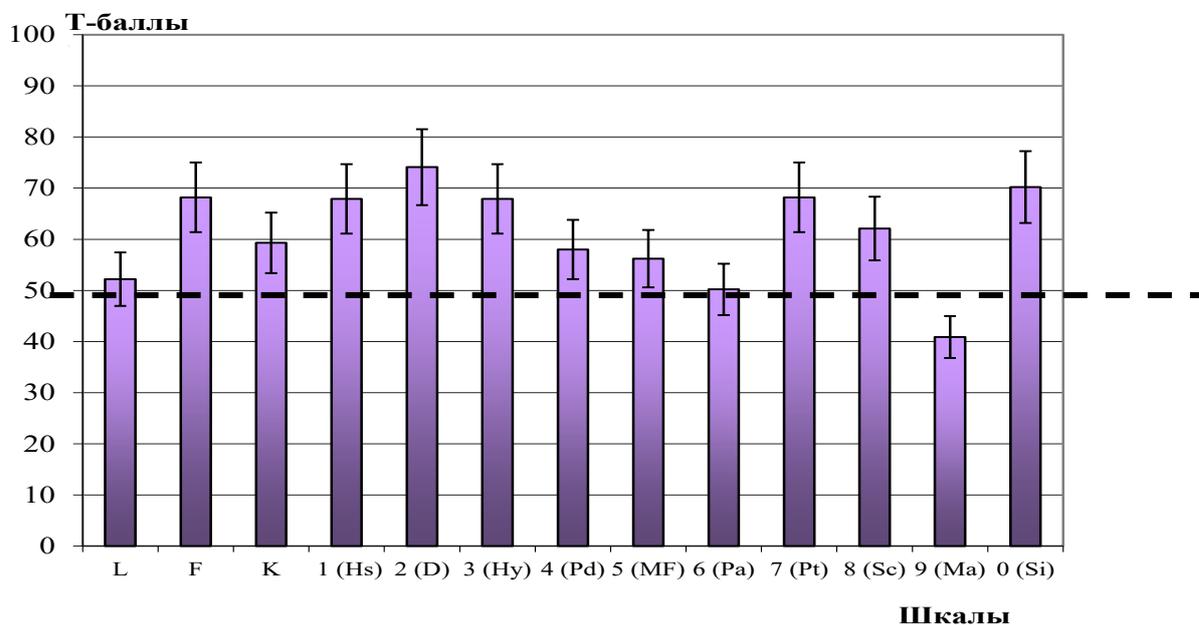
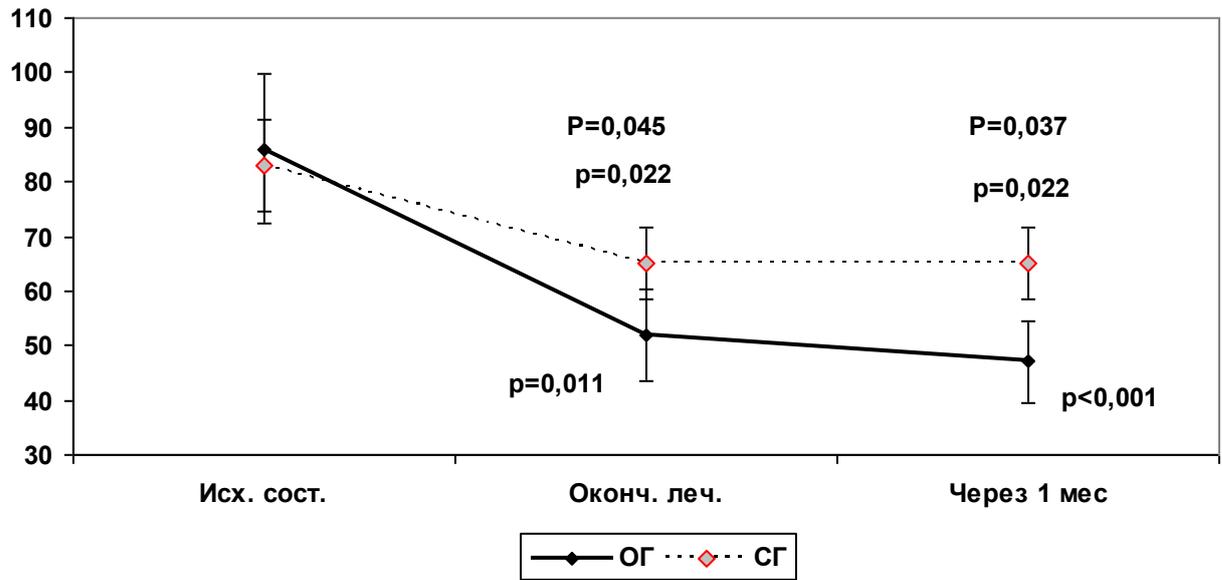


Рисунок 4.3. Значения шкал личностного профиля (СМИЛ) у больных АД на момент первичной психодиагностики (n=88; M±σ)

Примечание. Пунктирными линиями показаны границы референтных значений

Как указывалось в разделе 2, пациентам с выраженными отклонениями психоэмоционального фона, выявленным по результатам первичной психодиагностики, в состав базисной терапии включались медикаментозные препараты антидепрессивного (триптико, тразодон), седативного или стимулирующего действия в индивидуальных дозировках. Существенных различий в группах сравнения по числу таких больных, виду и объему психофармацевтической помощи не было, что позволяло корректно проводить сравнительную оценку влияния использованных вариантов лечения на психоэмоциональное состояние пациентов в динамике наблюдения.

А. ШАС



Б. ШТД

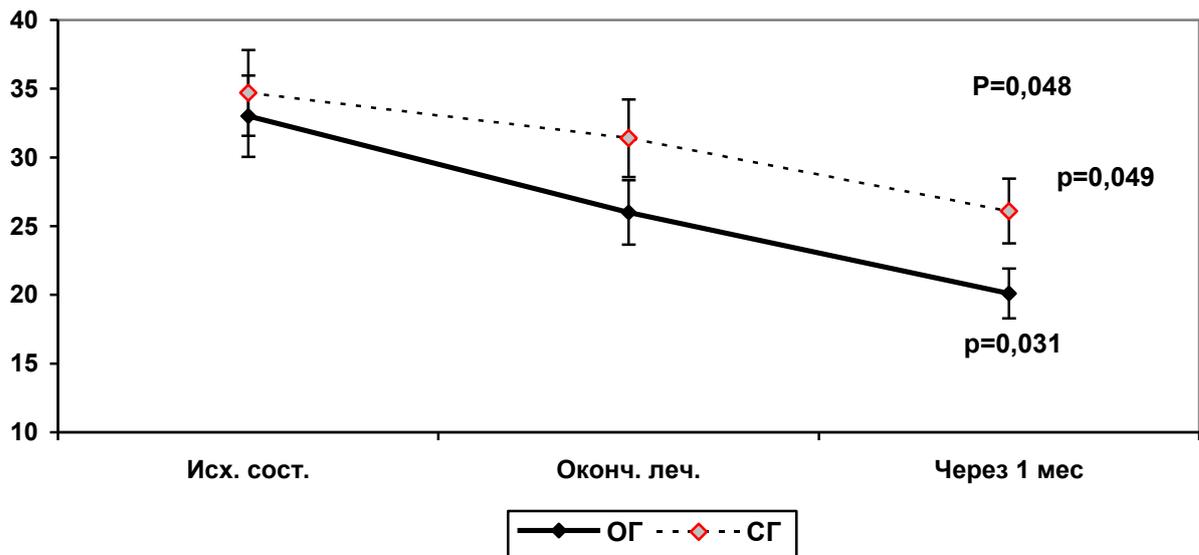


Рисунок 4.4. Динамика астенических (А) и тревожно-депрессивных (Б) проявлений у больных АтД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) на этапах наблюдения ($M \pm \sigma$)

Примечание. Уровень значимости различий: p – по сравнению с исходным состоянием; P – между группами больных (по критерию Стьюдента)

На рис. 4.4 показаны результаты до- и после лечения исследований, характеризующих уровень астенических (ШАС) и тревожно-депрессивных тенденций (ШТД) в психоэмоциональном состоянии обследованных больных.

Поскольку использованные шкалы являются производными СМИЛ, результаты первичной психодиагностики, проведенные у наших пациентов, коррелировали с уровнем соответствующих шкал (1, 2, 7, 9, 10) личностного профиля. Таким образом, при первичном обследовании с использованием данной шкалы повышенный уровень астенических и тревожно-депрессивных проявлений, имевший место у большинства больных АтД, был подтвержден.

Среднегрупповые значения показателя ШАС составили 89-95 баллов, что свидетельствовало о наличии умеренных астенических проявлений у большинства больных [107]. Средние значения показателя ШТД в исходном состоянии в группах сравнения находились в пределах 33-35 баллов, что соответствует диапазону «высоких значений» тревоги и депрессии. Характерно, что уровень обоих параметров зависел от степени тяжести течения заболевания.

Статистически значимых межгрупповых различий на этапе первичного обследования по показателям ШАС и ШТД не определялось, позволяя проводить в дальнейшем корректный анализ данных контрольных обследований.

В результате комплексной терапии у больных АтД обеих групп зарегистрировано статистически значимое снижение астенических проявлений, что подтвердило эффективность проведенного лечения обострения заболевания. Однако у лиц ОГ степень редукции показателя на момент окончания лечения была достоверно большей, чем в СГ ($p=0,045$), что свидетельствовало о лучшей эффективности лечения с использованием ПНГТ в отношении купирования астенической симптоматики – одного из наиболее частых и лабильных проявлений нозогенных расстройств [123]. При заключительном обследовании, когда был отмечен факт дальнейшего снижения показателя ШАС в ОГ при отсутствии подобных тенденций в СГ, вывод о повышении успешности комплексной терапии при включении в ее состав ПНГТ был подтвержден. При этом у большинства (26 человек, 54,2%) больных ОГ уровень астенических

проявлений соответствовал диапазону «слабая астения», в СГ – лишь у 19 человек (47,5%).

Следовательно, полученные данные позволяют рассматривать метод ПНГТ как эффективный и безопасный немедикаментозный способ повышения эффективности комплексного лечения в купировании астенических проявлений у больных АтД при обострении заболевания. Возможно, существенное ускорение редукции астенической симптоматики у больных АтД при использовании ПНГТ связано с ранним адаптирующим действием данного метода на состояние центров соматической и вегетативной регуляции функций организма, высших отделов коры головного мозга.

Анализ динамики другого параметра, характеризующего степень выраженности нозогенных коморбидных расстройств у обследованных больных, – уровня тревожно-депрессивных тенденций, показал, что данная негативная личностная акцентуация является очень стойкой и значительно труднее поддается коррекционному воздействию, чем астеническая симптоматика. Так, к окончанию периода лечения отмечено незначительное снижение показателя ШТД, не достигшее уровня достоверности в обеих группах, даже несмотря на проводимую интенсивную психотропную терапию. Однако на заключительном этапе наблюдения позитивные тенденции в динамике данного качества в обеих группах больных все-таки проявились, что подтверждалось статистически ($p < 0,05$). При этом степень выраженности редукции показателя ШАС по сравнению с исходным состоянием оказалась значимо большей в ОГ, чем в СГ ($p = 0,048$), что свидетельствовало о повышении эффективности комплексной антидепрессивной терапии больных АтД в случае включения в ее состав ПНГТ.

Исследование других значимых психических качеств, выявляемых с использованием объективных тестовых заданий (ОЭР, ТОИ) в процессе наблюдения, в целом, подтвердило сформулированные выше выводы.

На рис. 4.5 показана динамика показателя психоэмоциональной регуляции у больных обследованных групп в процессе динамического наблюдения. При проведении исходных (до начала лечения) обследований с использованием

методики ОЭР было отмечено, что для большинства больных АтД были характерными те или иные варианты снижения уровня стрессоустойчивости, что проявилось в снижении групповых медиан ПЭР до 0,78-0,81 отн. ед. При этом число пациентов, у которых на момент первичной диагностики ПЭР находился на уровне ниже 0,7 отн. ед. (что свидетельствовало о выраженной стрессонеустойчивости), составило в обеих группах около 40% пациентов.

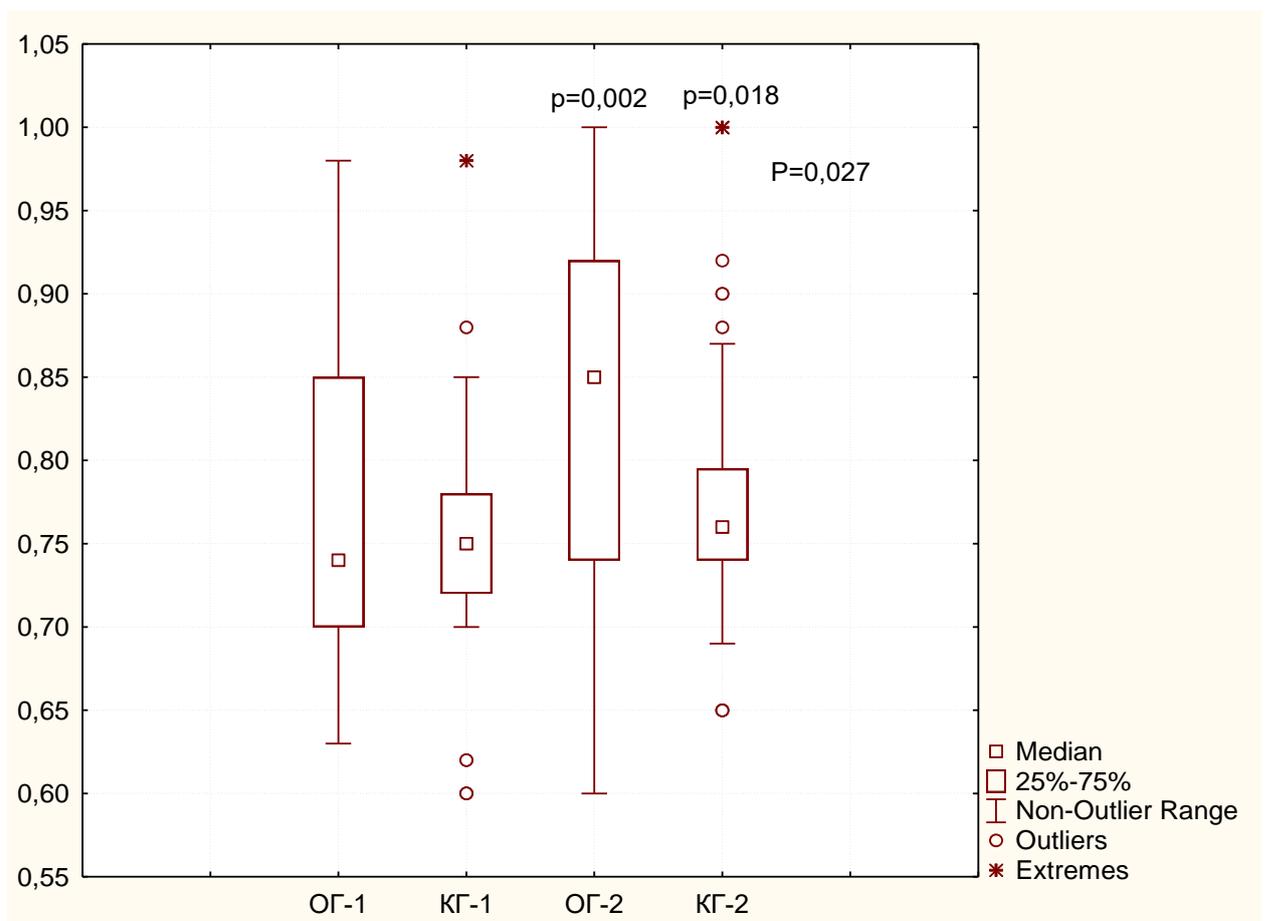


Рисунок 4.5. Динамика показателя эмоциональной регуляции (отн.ед.) у больных АтД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) перед началом (1) и через 1 месяц после окончания лечения (2)

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

Примерно у 35% больных уровень показателя составил 0,7-0,8 отн. ед. Лишь у 25% обследованных пациентов обеих групп (с преимущественно более

легким течением АтД) наблюдались относительно нормальные значения ПЭР (более 0,8 отн. ед.). Следовательно, низкая толерантность к стрессогенным факторам является важным проявлением нозогенных коморбидных расстройств у больных АтД и зависит от выраженности физического и косметического дефекта.

Как видно из представленного рисунка, одним из следствий проведенного лечения явился его нормализующий эффект на состояние стрессоустойчивости больных АтД. Об этом свидетельствовало высоко статистически значимое повышение ПЭР в обеих группах больных. Однако в ОГ степень этого прироста оказалась достоверно ($p=0,027$) большей, чем в СГ. Медиана показателя в ОГ при повторном обследовании составила 0,85 отн. ед, в СГ – лишь 0,77 отн. ед. При этом в группе, где в рамках комплексной терапии применялся курс ПНГТ, у 26 больных (54,2%) на момент заключительной диагностики выявлены нормальные значения ПЭР. В СГ число таких пациентов составило 60,0% (24 человека).

Следовательно, применение в лечении больных АтД ГТ в разработанном нами варианте и режиме способствовало повышению нервно-психической устойчивости – интегрального психического качества, напрямую определяющего интеграцию пациентов в социум и качество жизни.

К другой важной личностной акцентуации, характерной для нозогенных коморбидных расстройств, многие авторы [72, 101, 123] относят ипохондрические проявления и указывают на крайне негативное их влияние на образ жизни, социальную адаптацию, качество профессиональной деятельности, успешность комплексной терапии. При этом зачастую при проведении первичной психодиагностики пациенты крайне неохотно сообщают о переживаниях по поводу своего отношения к болезни, физическому и косметическому дефекту, препятствуют назначению незнакомых им терапевтических средств, что существенно затрудняет успешность лечения. Для объективной оценки выраженности ипохондрических акцентуаций в психоэмоциональном состоянии обследованных больных на этапах первичной диагностики и заключительного обследования (через 1 месяц после окончания лечения) были проведены

исследования с использованием объективной психофизиологической методики – ТОИ. Как указывалось в разделе 2, при проведении диагностики с использованием данного теста пациент не понимает основной задачи тестирования, поэтому не может произвольно исказить его результаты. Тест проводится в компьютерном варианте, не утомителен и даже интересен для многих обследуемых.

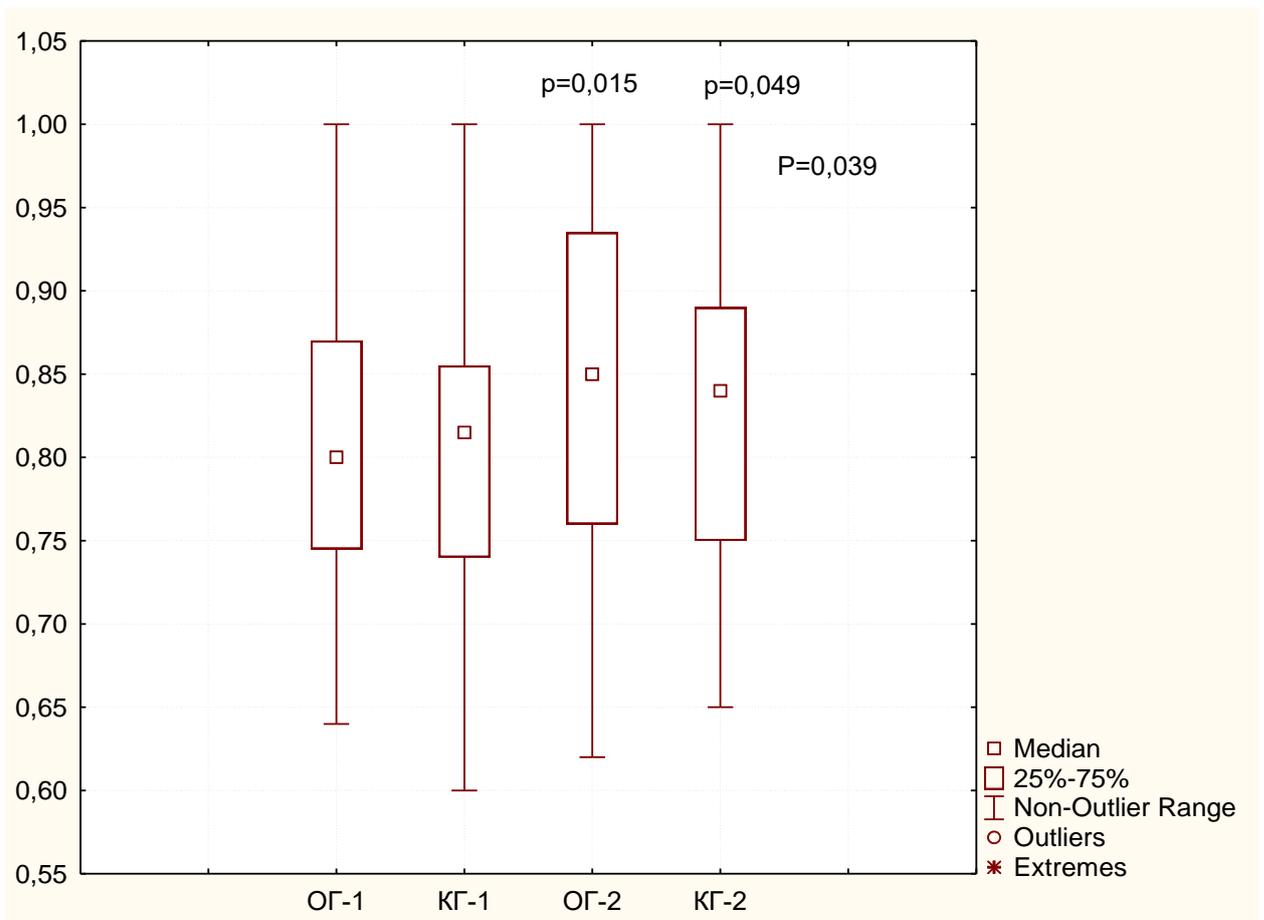


Рисунок 4.6. Динамика индекса ипохондрии (отн. ед.) у больных АД основной (n=48) и группы сравнения (n=40) перед началом (1) и через 1 месяц после окончания лечения (2)

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

Результаты первичной диагностики уровня ипохондрии обследованных больных показали, что примерно у 50% больных обеих сравниваемых групп

индекс ипохондрии находился в диапазоне 0,74-0,8 отн. ед. (медианы показателя составили 0,8 отн. ед. в ОГ и 0,82 отн. ед. – в СГ), свидетельствуя об умеренно повышенном уровне ипохондрических проявлений в психоэмоциональном состоянии этих пациентов (рис. 4.6).

Интересно, что снижение ИИ менее 0,7 отн. ед., свидетельствующее о значительной степени выраженности ипохондрии, было выявлено лишь у 6 пациентов (по 3 в каждой группе). По нашему мнению данный факт отражает характер структуры нозогений у больных АтД, в котором ведущую роль все-таки играет снижение стрессоустойчивости, как это продемонстрировали результаты исследования данного качества, представленные выше. Косвенно это подтвердил также факт меньшей зависимости выраженности ипохондрии от степени тяжести течения АтД по сравнению с аналогичной корреляцией стрессоустойчивости.

Тем не менее, проведенная комплексная терапия сопровождалась позитивными сдвигами в состоянии исследуемого качества: в ОГ медиана ИИ достигла 0,85 отн. ед. ($p=0,015$), в СГ 0,84 отн. ед. ($p=0,049$), что, в целом, свидетельствовало о наличии желаемых психокоррекционных эффектов комплексной терапии. Статистический анализ выявил, что в ОГ число больных, у которых значения ИИ достигли рамок нормальных значений (более 0,8 отн. ед.) на момент окончания наблюдения составило 28 человек (70%), в СГ – лишь 20 человек (50%), что обусловило наличие статистически значимых межгрупповых различий по уровню ипохондрических акцентуаций ($p=0,039$). Следовательно, нормализующий эффект комплексного лечения на психоэмоциональный статус больных АтД существенно усиливается в результате использования ГТ, позволяя снизить дозировки психотропных препаратов как на этапе обострения заболевания, так и в стадии ремиссии.

Подтверждением психокоррекционного эффекта ПНГТ могут также служить результаты наблюдения за пациентами во время проведения курса циклических гипоксических воздействий. Было заметно, что у них постепенно нарастают активность, интерес к жизни, оптимистические настроения, уверенность в обязательном улучшении состояния в результате проводимой

терапии. Указанные явления, на наш взгляд, существенно ускоряют редукцию астенических и тревожно-депрессивных тенденций, повышают нервно-психическую устойчивость и, в конечном итоге, КЖ больных.

Следовательно, включение в комплексное лечение больных АтД курсов ПНГТ сопровождается долгосрочной оптимизацией психоэмоционального состояния пациентов, повышением стойкости и длительности достигнутых психокоррекционных эффектов комплексной терапии. На наш взгляд, данный факт можно объяснить адаптационным «переходом» функционирования высших отделов ЦНС на новый, более совершенный и экономичный уровень.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполненное исследование принадлежит к направлению, мало изученному в современной практической дерматологии – использованию немедикаментозных факторов общестимулирующего действия в комплексной терапии больных АтД. Это связано с тем, что основное внимание исследователи уделяют местной терапии дерматозов, разработке наружных фармацевтических средств. Однако, учитывая этиологию и патогенез АтД, многовариантность и волнообразность течения, вовлеченность в патологический процесс дисфункции регуляторных, пластических, защитных механизмов, сопутствующий выраженный психосоматический компонент и другие расстройства «организменного» уровня, наружная терапия зачастую оказывается неэффективной, а системная медикаментозная терапия сопровождается значительным риском побочных реакций, которая может даже явиться провоцирующим обострение фактором. Поэтому ряд специалистов считают необходимым поиск и апробацию принципиально новых направлений патогенетической терапии атопий вообще и атопических дерматитов, в частности.

В качестве одного из перспективных альтернативных направлений в комплексном лечении атопических дерматитов может, на наш взгляд, рассматриваться использование различных немедикаментозных факторов, саногенные эффекты которых охватывают все уровни организации человека. К таким методам, в частности, относятся циклические воздействия на организм измененного состава газовой среды – гипоксическая терапия, механизм действия которой основан на активной стимуляции функционирующих клеток и тканей организма, повышении их толерантности к гипоксии и, следовательно, к другим возмущающим воздействиям. Кроме этого, известны такие эффекты ГТ, как расширение функциональных возможностей организма, оптимизация нейрогуморальной регуляции, нормализация пластических процессов, устранение дисбаланса иммунной системы [40, 44, 59, 110, 148, 149, 150, 151]. Данная концепция базируется на том, что атопический дерматит – нозология, которой

чаще страдают дети, лица молодого и среднего возраста, то-есть люди с сохранными резервами физиологических функций, которые, однако, необходимо активизировать и «направить» в нужное русло.

Таким образом, организм больного как бы вовлекается в «борьбу с болезнью», что значительно облегчает достижение целей лечения [33, 59, 60, 73]. Кроме этого, положительные результаты такой терапии заключаются в долговременном сохранении достигнутых позитивных эффектов, что продлевает в 2,25 раза процесс ремиссии, как это было показано в данной работе.

Проведенные нами физиологические и клинические исследования базировались на представленных ниже положениях.

Предварительный этап исследования заключался в разработке варианта и универсального режима нормобарической ГТ. При выполнении научного поиска нами были отвергнуты традиционные способы создания газовых сред с пониженным содержанием кислорода. Эти способы, главным образом, заключаются в воздействии гипоксического стимула путем вдыхания (через дыхательную маску) гипоксических смесей (из баллонов или создаваемым гипоксикатором). При таких способах из-за крайне выраженных неудобств масочного дыхания длительность процедуры, как правило, не может превышать 30-40 мин., что, как показали наши предварительные исследования, является недостаточным для формирования всего спектра желательных саногенных эффектов. Кроме этого, при вдыхании газовых смесей отсутствует прямой эффект гипоксического фактора на кожу и слизистые, поэтому часть клинического воздействия ГТ на организм теряется, что, естественно, особенно значимо для дерматологии. Возможно, эти факторы и объясняют тот факт, что до настоящего времени в лечении кожных заболеваний гипоксическая терапия практически не использовалась.

С учетом представленных аргументов в нашем исследовании применялся принципиально иной подход к созданию условий пониженного содержания кислорода в окружающей среде – для этого был использован нормобарический гипоксический комплекс, позволивший избежать указанных недостатков

«масочного» дыхания. Проведение пилотных исследований и изучение рекомендаций специалистов в области гипоксической медицины позволило разработать оптимальный, по нашему мнению, режим использования ГТ, который, являясь безопасным для пациентов, позволял добиться необходимых позитивных эффектов в организме больных АтД трудоспособного возраста с нетяжелыми формами течения заболевания.

Данный режим заключался в периодическом (через день) 2-часовом пребывании пациента в помещении (палате), где создавалась искусственная гипоксическая газовая среда, общее число процедур – 15. Содержание кислорода в НГГС ступенчато снижали в течение первых 5 процедур с 18% (1-я процедура), до 15% (5-я процедура), после чего состав газовой среды не меняли. Таким образом, нами был выбран так называемый периодический режим нормобарической ГТ со ступенчатым нарастанием интенсивности гипоксического стимула для формирования в организме пациентов начальных явлений адаптированности к недостатку кислорода, что давало возможность безопасно для пациента «выйти» на основной лечебный режим (15%-ое содержание кислорода в НГГС).

После разработки оптимального, на наш взгляд, и универсального для больных АтД режима были проведены основные исследования по теме диссертационной работы, в которых участвовали 88 больных эритематозно-сквамозной, эритематозно-сквамозной с лихенизацией и лихеноидной формами АтД, с легким или среднетяжелым его течением, в фазе обострения. Все пациенты получали стандартную комплексную терапию обострения АтД с использованием местных и системных фармацевтических средств, а также физиотерапию. Кроме этого, больным, рандомизированно распределенным в основную группу (n=48), дополнительно к стандартному лечению проведены курсы ПНГТ в выбранном режиме. В группе сравнения (СГ) процедуры ПНГТ имитировались: при работающем оборудовании НГК в помещении поддерживались нормальные параметры микроклимата и газовой среды.

Проведенная первичная диагностика показала, что у всех пациентов имели место явления обострения АтД с распространенностью поражения кожи от 15 до 50% поверхности тела. Кроме визуально определяемых очагов кожного поражения и их детальной характеристики при оценке дерматологического статуса пациентов нами учитывались сопутствующие субъективные симптомы (выраженность зуда, расстройства сна), а также объективные критерии состояния эпидермального барьера (индекс SCORAD, толщина липидной пленки кожи, ее увлажненность, рН кожи, объем трансэпидермальной потери жидкости). В качестве дополнительного критерия, также отражающего состояние кожи и ее защитных функций, рассматривали интегральный показатель микроциркуляции сосудов кожи. Сравнение полученных данных с референтными значениями исследуемых параметров показали, что у всех пациентов отмечены те или иные отклонения рассматриваемых параметров дерматологического статуса, многие из которых прямо коррелировали со степенью тяжести течения АтД и распространенностью кожного процесса. В качестве интегрального субъективного критерия выраженности нарушений функционального состояния обследованных больных рассматривали дерматологический индекс КЖ, значения которого у наших пациентов свидетельствовали о выраженных нарушениях их функционального состояния, работоспособности, социально-психологической адаптации, обусловленных основным заболеванием и его обострением.

Кроме собственно дерматологического обследования нами также выполнялись многочисленные функциональные исследования, направленные на выявление системных отклонений со стороны различных физиологических систем, регуляторных и защитных процессов. В результате этих исследований было установлено, что для многих больных АтД характерным является некоторое снижение кислородной емкости циркулирующей крови, дисбаланс нейрогуморальных механизмов регуляции вегетативных функций, выраженная гиперреактивность гуморального иммунитета, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов при угнетении АОС.

Важной особенностью функционального состояния обследованных больных АД явилось наличие практически у всех пациентов нозогенных коморбидных психических реакций, выраженность которых зависела от тяжести течения дерматоза. Наиболее характерными из них оказались значительное снижение стрессоустойчивости, тревожно-депрессивные и ипохондрические тенденции.

Все перечисленные отклонения мы рассматривали как обязательные направления коррекции, причем, как это известно из научных исследований многих авторов [28, 33, 44, 59, 60, 148], гипоксическую терапию можно рассматривать как немедикаментозное лечебное средство, механизмы саногенного воздействия которого во многом совпадают с характерными для больных АД отклонениями функционального состояния.

Проведение процедур ПНГТ в выбранном режиме в составе комплексного лечения оказалось допустимым для всех пациентов с сохранными механизмами компенсации гипоксии. Тем не менее, важно отметить, что, несмотря на то, что лиц с тяжелой сопутствующей патологией кровообращения, дыхания, эндокринной системы и т.д. мы из исследований исключали, по сведениям многих авторов [4, 33, 44, 73, 83, 149, 150, 151] данные состояния не являются абсолютным противопоказанием для проведения у них ГТ. В этих случаях необходим индивидуальный подход и использование щадящих режимов лечения.

Анализ эффективности проводимых вариантов комплексной терапии показал, что результатом лечения явились позитивные сдвиги всех исследуемых компонентов дерматологического статуса обследованных больных обеих сравниваемых групп. Об этом свидетельствовали достоверные изменения по сравнению с исходным состоянием таких важных показателей, как продукция кожного сала, увлажненность и pH кожи, трансэпидермальная потеря воды. Сравнительная оценка результатов выбранных вариантов лечения дала возможность заключить, что у пациентов ОГ успешность комплексной терапии в коррекции нарушений протекционной функции эпидермального барьера оказалась достоверно большей, чем в СГ. Данные факты мы рассматривали как доказательство целесообразности использования ПНГТ в комплексном лечении

больных АтД. Особенности саногенного воздействия данного метода оказалось, во-первых, наличие непосредственного эффекта пребывания в НГГС на ряд исследуемых параметров, как это наблюдалось, например, со стороны рН кожи. Во-вторых, важнейшим свойством данного метода лечения явились кумулятивные эффекты, проявляющиеся по мере формирования в организме пациентов необходимого объема адаптационных структурно-функциональных изменений, то-есть, как правило, к окончанию курса ПНГТ. По нашему мнению, именно на подобные эффекты данного метода следует главным образом ориентироваться при его назначении больным АтД и в меньшей степени ожидать непосредственного результата от проведенной отдельной процедуры. При этом формирование «структурно-функционального следа» адаптации как следствие курса ПНГТ закономерно обеспечивает пролонгирование позитивных эффектов комплексной терапии, обеспечивая их стойкость и длительность.

Указанные положения в отношении влияния ПНГТ на состояние эпидермального барьера больных АтД были доказаны в нашем исследовании: все оцениваемые параметры на момент окончания комплексного лечения в ОГ пациентов оказались на достоверно лучшем уровне, чем в СГ, а к моменту окончания наблюдения (через 1 месяц после выписки больных) имевшие место межгрупповые различия еще более углублялись.

Выраженным оказался оптимизирующий эффект разработанного метода ПНГТ на состояние микроциркуляции в сосудах кожи, причем этот эффект наблюдался как непосредственно при проведении процедур, так и отмечался в обычных условиях измерения к окончанию лечения и в отдаленном периоде.

Сформулированные выше заключения были подтверждены при анализе интегральных субъективных и объективных критериев функционального состояния больных АтД – индекса симптомов АтД (SCORAD) и дерматологического индекса КЖ (DSSL). В ОГ к моменту окончания комплексной терапии среднегрупповые значения индекса SCORAD снизились примерно вдвое по сравнению с исходным состоянием, в СГ – лишь на треть, что обусловило наличие достоверных межгрупповых различий ($p=0,048$),

углубившихся к последнему этапу диагностики (до $p=0,040$). Количество пациентов, у которых на заключительном этапе наблюдения значения индекса соответствовали минимальным или легким проявлениям АтД, в ОГ составило 92,5%, в СГ – 77,1%.

При исходно значительно повышенных значениях DSQL, свидетельствующих о выраженном снижении КЖ обследованных больных на момент обострения АтД, к окончанию периода наблюдения у пациентов обеих групп отмечалось высоко статистически значимая оптимизация показателя. Однако в ОГ степень редукции DSQL оказалась достоверно большей ($p=0,013$), чем в СГ. Для сравнения на момент заключительной диагностики: значения индекса выше 6 баллов в основной группе лишь у 5 (10,4%) пациентов, в СГ – у 13 человек (32,5%) (Fisher exact $p=0,042$).

Представленные результаты дали основание для вынесения общего заключения о том, что включение ПНГТ в использованном нами режиме в комплексное лечение больных АтД в стадии обострения является эффективным и безопасным немедикаментозным способом повышения успешности лечебно-восстановительных мероприятий по коррекции нарушений дерматологического статуса пациентов, их КЖ и функционального состояния в целом. Полученные данные позволили обосновать первое вынесенное на защиту основное научное положение.

Как указывалось выше, одним из важных, на наш взгляд, направлений патогенетической терапии больных АтД должна являться коррекция нарушений общеорганизменного уровня (дисфункции регуляторных, пластических, метаболических, защитных механизмов), которые, с одной стороны, способствуют развитию заболевания, с другой, существенно утяжеляют его течение и зачастую оформляются в качестве самостоятельных синдромов. Как показали проведенные исследования, ПНГТ можно рассматривать как средство выбора в комплексе немедикаментозных методов коррекции сопутствующих системных нарушений функционального состояния больных АтД.

Так, сравнение успешности проведенных вариантов лечения по коррекции дисбаланса нейрогуморальной регуляции вегетативных функций показало, что у пациентов, которым проведена ПНГТ, отмечалась значительно лучшая эффективность лечения, чем в СГ. Это проявлялось в достоверно большем ($p < 0,05$) снижении напряженности регуляторных механизмов у пациентов ОГ, формировании у большинства из них необходимого баланса активирующих и тормозных влияний на сердечный ритм и вегетативные функции организма в целом. Указанные тенденции наглядно можно было проследить по динамике интегрального показателя ВСР – ИН. При исходно повышенных значениях ИН у многих больных АтД обеих групп, проведенное лечение сопровождалось его закономерным снижением. Однако лишь в ОГ степень редукции показателя (составившая более 20% от исходного уровня) достигла уровня достоверности по сравнению с первичным обследованием, а стойкость коррекционного эффекта была достоверно большей, чем в группе сравнения ($p = 0,037$).

Одним из результатов проведенного лечения с использованием курса ПНГТ, отсутствовавшим в СГ больных, явилось достоверное повышение кислородной емкости крови, составившее в среднем около 5% от исходного уровня. Мы рассматривали данный феномен как следствие стимулирующего влияния циклических гипоксических воздействий на гемопоез, следствием чего явилось улучшение кислородного баланса целостного организма, что, несомненно, внесло существенный вклад в долговременную оптимизацию функционального состояния пациентов ОГ.

Как саногенный эффект комплексного лечения с включением курса ПНГТ мы рассматривали также его потенцирующее воздействие на нормализацию механизмов гуморального иммунитета. Поскольку иммунные нарушения лежат в основе атопических состояний, в том числе АтД, данный эффект ГТ мы считали одним из наиболее значимых. В частности, в ОГ на момент заключительного обследования содержание иммуноглобулинов исследуемых фракций (М, G, E), а также ЦИК было статистически значимо (или близко к таковому) меньшим, чем в СГ.

Оптимизирующее влияние апробированного метода лечения АтД на состояние системных защитных механизмов организма пациентов было также доказано при исследовании показателей, характеризующих активность про- и антиоксидантных процессов. Установлено, что в результате комплексного лечения с использованием ПНГТ у больных с исходно избыточной выраженностью прооксидантных реакций имеет место постепенная их нормализация, сочетающаяся с повышением активности АОС, причем как антирадикальных, так и антиокислительных ее компонентов. Несмотря на то, что подобные эффекты ГТ у различных категорий пациентов уже описаны [73, 44, 148], у больных АтД указанные позитивные следствия назначения данного метода выявлены впервые. По нашему мнению, повышение антиоксидантной активности вследствие ГТ можно рассматривать как одно из проявлений стимуляции механизмов защиты организма от внутренних повреждающих факторов, выработка которых при АтД является патогенетически обусловленной. Важно, что мобилизация указанных механизмов имела место уже непосредственно в процессе проведения периодических гипоксических воздействий, затем достигнутые позитивные изменения «закреплялись», являясь составной частью комплекса структурно-функциональных адаптационных сдвигов.

К одному из наиболее значимых эффектов ПНГТ у больных АтД, на наш взгляд, следует отнести выраженное психокоррекционное действие данного немедикаментозного метода. Так, в ОГ в результате комплексной терапии степень редукции показателей, отражающих выраженность астенических, тревожно-депрессивных, ипохондрических реакций, нервно-психической неустойчивости на момент окончания лечения была достоверно большей, чем в контроле ($p < 0,05$). При заключительном обследовании были отмечены факты дальнейшего снижения перечисленных показателей в ОГ при отсутствии подобных тенденций в СГ, что, на наш взгляд, является следствием адаптирующего, активного воздействия ПНГТ на организм, закрепляющего достигнутые эффекты комплексного лечения, в том числе и в отношении психоэмоционального состояния больных АтД.

Выявленное в нашем исследовании и отмеченное многими авторами [33, 44, 95, 147, 148] нормализующее воздействие циклических гипоксических воздействий на функционирование высших отделов ЦНС является безопасным для пациента, стойким и позволяет существенно снизить интенсивность психофармакокоррекции.

Следовательно, использование в комплексном лечении больных АД в стадии обострения ПНГТ представляет собой уникальный по возможностям немедикаментозный метод, поскольку механизмы его саногенных эффектов заключаются в органичном сочетании как непосредственных эффектов процедур на дерматологический статус, функциональные показатели, психоэмоциональное состояние пациентов, так и структурно-функциональных долговременных изменений, сопровождающих процесс адаптации к циклическим гипоксическим воздействиям.

Настоящее исследование представляет собой всего лишь один из первых шагов в обосновании использования ГТ в комплексном лечении дерматологических больных. К сожалению, рамки данной работы не позволили ответить на ряд интересовавших нас вопросов, но мы надеемся на продолжение работы в выбранном направлении, ожидаем повышение научного интереса специалистов-дерматологов к данной проблеме.

Таким образом, в результате проведенных исследований достигнуто существенное ($p < 0,001$) повышение эффективности лечения больных АД, увеличения межрецидивного периода в 2,25 раза за счет использования периодической нормобарической гипоксической терапии, изучены некоторые механизмы ее действия (тенденция к нормализации SCORAD, пруриנדекса, себо-, корнео-, pH- и TEWL-метрии, микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности, качества жизни и психосоциального статуса), динамика которых является показателем адекватности проводимой терапии дерматоза.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи путем разработки комплексного метода лечения больных АтД с использованием ПНГТ, направленного на оптимизацию лечения дерматоза с учетом выявленных нарушений функций эпидермального барьера, микроциркуляции в коже, вариабельности сердечного ритма, эритроцитарного звена циркулирующей крови, гуморального иммунитета, про- и антиоксидантной активности крови, качества жизни и психосоциального статуса, и их коррекции.

1. Разработан новый метод лечения больных атопическим дерматитом, представляющий комбинацию традиционного лечения и ПНГТ, проявивший большую эффективность ($p < 0,001$) воздействия на дерматологический статус, системные функциональные нарушения, качество жизни и психосоциальное состояние больных, по сравнению с традиционным лечением.

2. У больных АтД в сравниваемых группах до лечения не выявлено статистически значимых различий основных характеристик: эпидермального барьера (себометрии 40 мг/см² и 45 мг/см²; корнеометрии – 16,7 у.е. и 17,0 у.е.; рН-метрии – 5,77 ед. и 5,73 ед.; TEWL-метрии – 32,2 у.е. и 30,7 у.е.); выраженности зуда кожи (пруриндекс – 2,5 баллов и 2,6 баллов); микроциркуляции крови в коже (5,9 у.е. и 6,4 у.е.).

3. Уточнена сопоставимость изменений показателей в сравниваемых группах: вариабельности сердечного ритма (Мо – 0,76 с и 0,75 с; АМо – 40% и 43%; ВР – 0,29 мс и 0,31 мс; ИН – 90 у.е. и 92 у.е.; ОМС – 4325 мс² и 4656 мс²; Lf – 40% и 41%; Hf – 32% и 28%; Lf/Hf – 1,25 отн.ед. и 1,46 отн.ед.), эритроцитарного звена циркулирующей крови (RBC – 4,10 10¹²/л и 4,15 10¹²/л; HGB – 125 г/л и 127 г/л; HCT – 0,37 отн.ед. и 0,38 отн.ед.; MCV – 78,8 мкм³ и 79,1 мкм³; MCH – 30,4 пкг и 29,8 пкг; MCHC – 318 г/л и 320 г/л).

4. Установлена сопоставимость изменений показателей в исследуемых группах: гуморального иммунитета (IgM – 1,90 г/л и 1,91 г/л; IgG – 10,0 г/л и 10,1 г/л; IgE – 168 кЕ/л и 156 кЕ/л; ЦИК – 98 ед. и 97 ед.), про- и антиоксидантной

активности (МДАс – 5,6 нмоль/мл и 5,4 нмоль/мл; МДАи – 7,5 нмоль/мл и 7,2 нмоль/мл; α -ТФ – 0,59 мг% и 0,56 мг%; γ -ТФ – 0,59 мг% и 0,31 мг%); качества жизни (пруриндекс – 9,1 балла и 9,3 балла), значительный подъем шкал «невротической триады» (истерии, депрессии, ипохондрии).

5. Показана эффективность комплексного лечения с использованием ПНГТ в ОГ больных АД, по сравнению с группой традиционного лечения (показатели индекса SCORAD составили $13,9 \pm 1,9$ баллов и $17,5 \pm 2,2$ баллов соответственно; пруриндекса – $1,1 \pm 0,4$ баллов и $1,9 \pm 0,4$ баллов; себометрии – 55 нг/см² и 47 нг/см²; корнеометрии – 30,5 у.е. и 33,0 у.е.; рН-метрии – 5,54 ед. и 5,72 ед.; TEWL-метрии – 22,2 у.е. и 30,0 у.е.); вариабельности сердечного ритма (Мо – 0,82 с и 0,76 с; АМо – 38% и 42%; ВР – 0,32 мс и 0,29 мс; ИН – 72 у.е. и 95 у.е.; ОМС – 5508 мс² и 4456 мс²); эритроцитарного звена циркулирующей крови (RBC – $4,31 \cdot 10^{12}/л$ и $4,11 \cdot 10^{12}/л$; HGB – 139 г/л и 126 г/л; HCT – 0,41 отн.ед. и 0,38 отн.ед.; MCV – 81,5 мкм³ и 79,3 мкм³; MCH – 32,3 пкг и 30,6 пкг; MCHC – 338 г/л и 320 г/л); гуморального иммунитета (IgM – 1,18 г/л и 1,44 г/л; IgG – 9,0 г/л и 9,8 г/л; IgE – 119 кЕ/л и 138 кЕ/л; ЦИК – 70 ед. и 70 ед.); про- и антиоксидантной активности (МДАс – 4,7 нмоль/мл и 7,0 нмоль/мл; МДАи – 6,2 нмоль/мл и 0,68 нмоль/мл; α -ТФ – 0,90 мг% и 0,68 мг%; γ -ТФ – 0,90 мг% и 0,68 мг% соответственно); отмечено повышение качества жизни в ОГ ($p < 0,001$) и СГ ($p = 0,003$) и нормализующее влияние на психосоциальный статус больных, что сопровождалось увеличением продолжительности ремиссий в ОГ в 2,25 раза ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным АтД показано назначение курса ПНГТ, проводимой в виде периодического пребывания пациента в искусственной гипоксической среде. Начинать гипокситерапию целесообразно параллельно с проведением лечения обострения АтД. Во время начальных процедур необходимо убедиться в достаточной толерантности организма пациента к пониженному содержанию кислорода, в случае недостаточности механизмов компенсации гипоксии необходимо использование более «мягких» режимов лечения.

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

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

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

5. С целью поддержания и закрепления позитивных результатов лечения, профилактики развития рецидивов и осложнений заболевания целесообразно назначение повторных курсов ПНГТ.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АМо	– амплитуда моды, %
АОС	– антиоксидантная система
АПК	– аппаратно-программный комплекс
АтД	– атопический дерматит
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВР	– вариационный размах, с
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ГТ	– гипоксическая терапия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИГВС	– искусственная гипоксическая газовоздушная среда
ИИ	– индекс ипохондрии
ИН	– индекс напряжения, у.е.
ИНГТ	– интервальная нормобарическая гипоксическая терапия
ИПМ	– интегральный показатель микроциркуляции
КЖ	– качество жизни
ЛВПСМР	– латентное время простой сенсомоторной реакции
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия
МАДК	– мультифункциональный автоматизированный дерматологический комплекс
МДАи	– малоновый диальдегид индуцированный
МДАс	– малоновый диальдегид спонтанный
Мо	– мода, с
НГГС	– нормобарическая гипоксическая газовая среда
НГК	– нормобарический гипоксический комплекс
ОГ	– основная группа
ОМС	– общая мощность спектра, с ²
ОЭР	– оценка эмоциональной регуляции

ПНГТ	– периодическая нормобарическая гипоксическая терапия
ПОЛ	– избыточная активация ПОЛ
ПЭР	– показатель эмоциональной регуляции
РКГ	– ритмокардиограмма
СГ	– группа сравнения
СКО	– среднее квадратичное отклонение
СМИЛ	– стандартизированный метод исследования личности
ТОИ	– тест обнаружения изменений
ТОЭР	– теоретические основы электроники и радиотехники
ТФ	– токоферол
ЦИК	– циркулирующий иммунный комплекс
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШАС	– шкала астенического состояния
ШТД	– шкала тревоги-депрессии
DSQL	– Dermatology Specific Quality of Life
НСТ	– гематокрит
НGB	– гемоглобин
МСН	– среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС	– средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin concentration), %
МСV	– средний объем эритроцитов
ММPI	– Minnesota Multiphasic Personality Inventory
RBC	– число эритроцитов
TEWL	– Transepidermal water loss

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н. А. Горы и резистентность организма [Текст] / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – Москва: Наука, 1970. – 184 с.
2. Адельман, Д. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Д. Адельман. – Москва: Практика, 2000. – 806 с.
3. Айдаралиев, А. А. Физиологические механизмы адаптации и пути повышения резистентности организма к гипоксии [Текст] / А. А. Айдаралиев. – Фрунзе: Илым, 1978. – 191 с.
4. Акимов, А. Г. Клинические аспекты использования гипокситерапии в комплексном лечении больных ИБС [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук / А. Г. Акимов. – СПб., 2002. – 48 с.
5. Акулов, Ю. С. Эссенциале-форте в комплексной терапии atopического дерматита и хронического фурункулеза [Текст] / Ю. С. Акулов, Т. Ф. Быстрицкая, Н. С. Гущина // Материалы совещания проблемного научного кожно-венерологического центра МЗ РСФСР. – Уфа, 1989. – С. 16 – 17.
6. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой [Текст] / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
7. Антибиотикорезистентность *Staphylococcus aureus*, колонизирующего кожу и кишечник, у больных atopическим дерматитом [Текст] / Р. С. Фассахов [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 3 (35). – С. 66 – 69.
8. Atopический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа Союза педиатров России [Текст] / Председатель СПР А. А. Баранов. – Москва: Союз педиатров России, 2000. – 76 с.
9. Atopический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по atopическому дерматиту [Текст] / Под ред. Р. М. Хайтова, А. А. Кубановой. – Москва: Фармарус Принт, 2002. – 176 с.
10. Бабушкин, Б. А. Концентрация иммуноглобулина Е в сыворотке крови у детей с аллергическим диатезом в динамике патологического процесса [Текст]:

автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.36 / Б. А. Бабушкин. – Свердловск, 1984. – 19 с.

11. Баевский, Р. М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом [Текст] / Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения // М.: Медицина, 1976. – С. 161 – 175.

12. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии [Текст] / Р. М. Баевский. – Москва: Медицина, 1991. – 296 с.

13. Базаев, В. Т. Влияние загрязненности окружающей среды на заболеваемость атопическим дерматитом у детей Северо-Кавказского региона [Текст] / В. Т. Базаев, М. Б. Цебоева, М. С. Царуева // Вестник МАНЭБ. – 2010. – Т. 15, № 4 (доп. выпуск). – С. 129 – 132.

14. Балаболкин, И. И. Современная концепция патогенеза и терапии атопического дерматита у детей [Текст] / И. И. Балаболкин // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: материалы научной конференции». – Москва, 1998. – С. 113 – 119.

15. Балаболкин, И. И. Наружное лечение детей с атопическим дерматитом [Текст] / И. И. Балаболкин, В. Н. Гребенюк, Е. Ю. Капустина // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 88 – 91.

16. Баранов, А. В. Обоснование использования гипербарической переспирации в комплексной терапии больных бронхиальной астмой [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / А. В. Баранов. – Москва, 2014. – 22 с.

17. Белоусова, Т. А. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений [Текст] / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 18. – С. 14 – 18.

18. Березовский, В. А. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата [Текст] / В. А. Березовский, В. Г. Дейнега. – Киев: Наукова думка, 1988. – 224 с.

19. Блинков, И. Л. Структурно-резонансная терапия (экзогенная биорезонансная терапия) [Текст] / И. Л. Блинков. – Москва: ИМЕДИС, 1998. – 208 с.
20. Бободжанов, Ю. Р. К вопросу об адаптации кроветворного аппарата к условиям высокогорья Памира [Текст] / Ю. Р. Бободжанов // Здравоохранение Таджикистана. – 1966. – № 4. – С. 83 – 84.
21. Богомолец, О. В. Эпидермис аванпост иммунной системы. Клеточные и гуморальные механизмы защиты [Текст] / О. В. Богомолец // Медичний вісник. – 2003. – № 1. – С. 24 – 25.
22. Борукаева, И. Х. Особенности омега-потенциала и биоэлектрической активности коры больших полушарий у больных бронхиальной астмой [Текст] / И. Х. Борукаева, А. А. Хожева // Вестник РУДН (сер. Медицина). – 2007. – № 6. – С. 96 – 101.
23. Буянов, П. В. Изменения дыхания, кровообращения и периферической крови у человека после длительного пребывания на больших высотах [Текст] / П. В. Буянов // Военно-медицинский журнал. – 1978. – № 3. – С. 25 – 29.
24. Ван Лир, Э. Гипоксия [Текст] / Э. Ван Лир, К. Стикней; пер. с англ. – Москва: Медицина, 1967. – 368 с.
25. Васильев-Ступальский, Е. А. Атопический дерматит взрослых: клинико-иммунологические показатели при коморбидности, дифференцированная терапия с учетом фармакоэкономических показателей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Е. А. Васильев-Ступальский. – Москва, 2011. – 23 с.
26. Влияние искусственной адаптации человека к условиям периодической нормобарической гипоксии на показатели эритроцитарного звена циркулирующей крови [Текст] / Т. Ю. Быковская [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 31 – 34.
27. Влияние пребывания в нормобарической гипоксической среде на гемостазиологические параметры человека [Текст] / Е. С. Загаров [и др.] // Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых больных и

пораженных: материалы IX всеармейской научно-практической конф. с международным участием. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 87 – 88.

28. Влияние циклических гипоксически-гиперкапнических воздействий на состояние микроциркуляторного кровотока человека [Текст] / А. О. Иванов [и др.] // Кораблестроение в XXI веке: состояние проблемы, перспективы (ВОКОР-14): материалы Межотраслевой научно-практической конф. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 123 – 124.

29. Гемостазиологические параметры человека в условиях острой нормобарической гипоксии [Текст] / В. Ф. Беляев [и др.] // Военная и экстремальная медицина: перспективы развития и проблемы преподавания: материалы II Республиканской научно-практической конф. с международным участием. – Гомель, 2015. – С. 11 – 14.

30. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности [Текст] / В. А. Березовский [и др.]. – Киев: Наукова думка, 1978. – 216 с.

31. Глухенький, Б. Т. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоид [Текст] / Б. Т. Глухенький, С. А. Грандо. – Киев: Здоровье, 1990. – 477 с.

32. Горанчук, В. В. Изменение иммунного статуса при гипоксической гипоксии [Текст] / В. В. Горанчук // Теоретические и прикладные основы повышения устойчивости организма к факторам полета. – Санкт-Петербург, 1993. – С. 28.

33. Горанчук, В. В. Гипокситерапия [Текст] / В. В. Горанчук, Н. И. Сапова, А. О. Иванов. – Санкт-Петербург: ООО «ОЛБИ-СПб», 2003. – 536 с.

34. Готовский, Ю. В. Экзогенная биорезонансная терапия фиксированными частотами [Текст] / Ю. В. Готовский, Л. Б. Косарева, А. В. Самохин. – Москва: ИМЕДИС, 2000. – 96 с.

35. Гущин, И. С. Антигистаминные препараты [Текст] / И. С. Гущин. – Москва: Алмаз-Пресс, 2000. – 253 с.

36. Гущина, Н. С. Совершенствование лечения и реабилитации детей младшего школьного возраста, больных атопическим дерматитом, в условиях

санаторно-лесной школы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Н. С. Гущина. – Москва, 1996. – 24 с.

37. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3-х томах. Том 1. [Текст] / Л. А. Голдсмит [и др.]; под. ред. Л. А. Голдсмита. – Москва: Панфилова, 2015. – 1168 с.

38. Дерябин, Д. Г. Стафилококки: экология и патогенность [Текст] / Д. Г. Дерябин. – Екатеринбург: УрО РАН, 2014. – 239 с.

39. Диагностика, лечение и реабилитация больных хроническим абактериальным простатитом: учебно-методическое пособие [Текст] / А. В. Есипов [и др.]. – Красногорск: ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» МО РФ, 2014. – 27 с.

40. Дмитриев, Г. В. Применение факторов физической природы в комплексном лечении больных нейроциркуляторной астенией [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.04 / Г. В. Дмитриев. – Москва, 2012. – 20 с.

41. Дробижев, М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.06 / М. Ю. Дробижев. – Москва, 2000. – 19 с.

42. Евдокимова, Л. Н. Эффективность интервальной нормобарической гипоксической тренировки/терапии при бронхолегочной патологии у жителей промышленного города [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.16 / Л. Н. Евдокимова. – Санкт-Петербург, 2003. – 20 с.

43. Елизаров, А. Н. Эффективность интервальных гипоксических тренировок при санаторно-курортной реабилитации больных артериальной гипертонией [Текст] / А. Н. Елизаров, В. К. Водяча, А. С. Тарасова // Клин. вестник. – 2014. – № 4. – С. 48 – 50.

44. Елисеев, Д. Н. Клинико-физиологическое обоснование использования факторов физической природы и их комбинаций в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.05 / Д. Н. Елисеев. – Ростов-на-Дону, 2007. – 40 с.

45. Елисютина, О. Г. Возможности фармакологического контроля нарушений микробиоценоза кожи и слизистых у больных осложненными формами атопического дерматита [Текст] / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 59 – 75.

46. Еханин, С. Г. Создание экспериментальных и научных основ бесконтактной системы биологической обратной связи [Текст] / С. Г. Еханин, В. А. Молошников, И. А. Ярымова. – Томск: ТУСУР, 2006. – 205 с.

47. Желтаков, М. М. Электросон и гипноз в дерматологии [Текст] / М. М. Желтаков, Ю. К. Скрипкин, Б. А. Сомов. – Москва: Медгиз, 1963. – 303 с.

48. Загородникова, С. И. Влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / С. И. Загородникова. – Барнаул, 2006. – 24 с.

49. Зотов, М. В. Психофизиологические подходы к изучению, оценке и коррекции суицидальной настроенности при депрессивных и субдепрессивных состояниях [Текст] / М. В. Зотов // Материалы Всеармейской научной конф. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 24 – 26.

50. Зотов, М. В. Реализация психофизиологического подхода к оценке стрессоустойчивости [Текст] / М. В. Зотов, В. М. Петрукович // Психофизиология профессиональной деятельности человека: материалы Всероссийской научной конференции. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 96 – 97.

51. Иванов О. Л. Атопический дерматит: современные представления [Текст] / О. Л. Иванов, А. Н. Львов, А. В. Миченко // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 19. – С. 16 – 20.

52. Иващенко, О. И. Перспективы использования метода биологической обратной связи в нейротерапии хронических заболеваний [Текст] / О. И. Иващенко // Опыт лечения и диагностики: материалы научно-практической конф. – Москва, 2001. – С. 66 – 69.

53. Катунина, О. Р. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах [Текст] / О. Р. Катунина, А. В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39 – 46.
54. Кацамбас, А. Д. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний [Текст] / А. Д. Кацамбас; под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.
55. Кислородно-гелиевые дыхательные смеси [Текст] / В. И. Гришин [и др.]. – Москва: Нептун XXI, 2013. – 136 с.
56. Классификация топических кортикостероидов по степени активности / Детские болезни. Полный справочник [Текст] / Ю. С. Смолкин – 2003. – 287 с.
57. Клиническая оценка содержания киллерных клеток и $\gamma\delta$ T-клеток при атопическом дерматите [Текст] / А. А. Денисов [и др.] // Энергетика: экология, надежность, безопасность: материалы XII Всероссийской научно-технической конференции. – Томск, 2006. – С. 411 – 412.
58. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 0,1% мази такролимуса при лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени тяжести [Текст] / А. В. Самцов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 2. – С. 71 – 77.
59. Колчинская, А. З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия [Текст] / А. З. Колчинская // Киев: Елта, 2011. – 159 с.
60. Колчинская, А. З. Дыхание при гипоксии / А. З. Колчинская // Физиология дыхания. – СПб: Наука, 1994. – С. 589 – 624.
61. Колчинская, А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте [Текст] / А. З. Колчинская, Т. Н. Цыганова, О. А. Остапенко. – М.: Медицина, 2003. – 403 с.
62. Короткий, Н. Г. Патогенетическая роль нарушений гормональной регуляции полостного пищеварения и всасывания при АтД и коррекция энзимными препаратами [Текст] / Н. Г. Короткий // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 1. – С. 162 – 171.

63. Кочергин, Н. Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии [Текст] / Н. Г. Кочергин // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 18. – С. 1076 – 1081.

64. Кочергин, Н. Г. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза [Текст] / Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 29 – 31.

65. Кочетов, А. Г. Влияние нормобарической гипокситерапии на состояние микроциркуляции у больных хроническим простатитом / А. Г. Кочетов // Материалы Пленума Российского общества урологов. – 2012. – С. 438 – 439.

66. Круглова, Л. С. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных атопическим дерматитом [Текст] / Л. С. Круглова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 1. – С. 44 – 46.

67. Круглова, Л. С. Применение естественных физических факторов в лечении и реабилитации больных атопическим дерматитом [Текст] / Л. С. Круглова // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 2 (24). – С. 85 – 89.

68. Круглова, Л. С. Электромагнитные поля оптического диапазона в восстановительной коррекции функциональных систем организма при атопическом дерматите [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.51 / Л. С. Круглова. – Москва, 2009. – 46 с.

69. Кулагин, В. И. Нестероидная наружная терапия активированным цинк пиритионом атопического дерматита и псориаза у детей [Текст] / В. И. Кулагин // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2005. – № 6. – С. 57 – 61.

70. Кулешов, В. И. Выбор метода баротерапии – периодической гипобарической или гипербарической оксигенации [Текст] / В. И. Кулешов, И. В. Левшин. – СПб., 2002. – 208 с.

71. Кунгуров, Н. В. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии [Текст] / Н. В. Кунгуров, Н. В. Герасимова, М. М. Кохан. – Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2003. – 266 с.

72. Львов, А. Н. Особенности психосоматического статуса больных атопическим дерматитом [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / А. Н. Львов. – Москва, 2001. – 22 с.

73. Мазур, М. В. Использование нормобарических гипоксических газовых сред в комплексном лечении больных, перенесших операции по поводу гнойно-деструктивных заболеваний легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / М. В. Мазур. – Москва, 2015. – 23 с.

74. Максимова, А. Е. Особенности микрофлоры кожи и желудочно-кишечного тракта у больных атопическим дерматитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36, 03.00.07 / А. Е. Максимова. – Москва, 1997. – 23 с.

75. Малишевская, Л. И. Лазеропунктура в комплексе профилактических мер при экземе и атопическом дерматите [Текст]: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Л. И. Малишевская. – Москва, 1999. – 24 с.

76. Малишевская, Н. П. Состояние заболеваемости и диспансерного наблюдения больных хроническими дерматозам населения Свердловской области [Текст] / Н. П. Малишевская // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 6. – С. 62 – 68.

77. Малкин, В. Б. Острая и хроническая гипоксия [Текст] / В. Б. Малкин, Е. Б. Гиппенрейтер. – Москва: Наука, 1977. – 319 с.

78. Мартынов, А. А. Оценка качества жизни как критерий эффективности медицинского вмешательства у больных атопическим дерматитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / А. А. Мартынов. – Москва, 2003. – 25 с.

79. Матушевская, Е. В. Анализ аллергенспецифических IgE у больных атопическим дерматитом [Текст] / Е. В. Матушевская, П. Г. Богуш, И. С. Попова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С. 4 – 8.

80. Машкиллейсон, А. Л. Эмоционально-личностные аспекты патогенеза атопического дерматита [Текст] / А. Л. Машкиллейсон, О. А. Колосова, Н. В. Лесик // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 3. – С. 8 – 12.

81. Медведев, В. И. Адаптация человека. – СПб.: Инст-т мозга чел. РАН [Текст] / 2003. – 584 с.

82. Меерсон, Ф. З. Предупреждение депрессии активности естественных киллеров и сократительной функции миокарда при длительном стрессе с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям [Текст] / Ф. З. Меерсон, Г. Г. Сухих, Л. С. Каткова // Докл. АН СССР. – 1984. – Т. 247, № 1. – С. 241 – 243.

83. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации [Текст] / Ф. З. Меерсон. – Москва: Медицина, 1993. – 331 с.

84. Методы исследования в психологии [Текст] / под ред. Л. И. Вассермана. – Санкт-Петербург: ОЛБИ, 2001. – Т. 2 – 334 с.

85. Микробиоценоз кожи больных хроническими дерматозами [Текст] / В. К. Солнцева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2000. – № 6. – С. 51 – 55.

86. Минкина, О. В. Реабилитация и профилактика обострений у пациентов с атопическим дерматитом [Текст] / О. В. Минкина, А. С. Дворников, Л. С. Круглова // Вестник Рос. ГМУ. – 2008. – № 2 (61). – С. 244 – 248.

87. Миррахимов, М. М. О сроках сохранения повышенной резистентности организма при различных режимах акклиматизации к высокогорью [Текст] / М. М. Миррахимов, А. А. Айдаралиев, М. Д. Джунушев // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1972. – № 4. – С. 14 – 18.

88. Миченко, А. В. Атопический дерматит: аспекты психосоматических расстройств. Обзор литературы [Текст] / А. В. Миченко, А. Н. Львов // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – № 1. – С. 47 – 52.

89. Мнацаканова, Б. Ю. Совершенствование вторичной профилактики атопического дерматита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 11.01.10 / Б. Ю. Мнацаканова. – Москва, 2010. – 22 с.

90. Мутации в гене филагрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита [Текст] / Т. И. Саликова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 3. – С. 4 – 8.

91. Назаров, Р. Н. Коррекция психосоматических расстройств при комплексном лечении атопического дерматита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11; 03.00.13 / Р. Н. Назаров. – Санкт-Петербург, 2004. – 23 с.

92. Научное обоснование компонентного состава наружного средства для больных хроническими дерматозами в межрецидивный период [Текст] / Н. В. Кунгуров [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 1 – С. 65 – 72.

93. Оксигенометрия. Техника, применение в физиологии и медицине [Текст] / Е.М. Крепс– 1959 – 222 с.

94. Орехова, Э. М. Использование физиотерапевтических методов на различных этапах реабилитации больных атопическим дерматитом [Текст] / Э. М. Орехова // Вестник восстановительной медицины. – 2007. – № 3 (21). – С. 78 – 80.

95. Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами [Текст] / Б. Н. Павлов [и др.]; под. ред. А. И. Григорьева. – Москва: Гранп Полиграф, 2008. – 496 с.

96. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева [Текст] / В. Г. Арзуманян [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 3 – 6.

97. Павлов, С. Т. А. Г. Полотебнов (1838-1907) [Текст] / С. Т. Павлов. – Ленинград: Биомедгиз, 1955. – 82 с.

98. Павлова, О. В. Новые аспекты патогенеза атопического дерматита: психонейроиммунные взаимодействия [Текст] / О. В. Павлова, Ю. К. Скрипкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 38 – 41.

99. Перламутров, Ю. Н. Преимущества применения современных эмолиентов в комплексной терапии атопического дерматита [Текст] / Ю. Н.

Перламутров, Б. Ю. Мнацаканова, К. Б. Ольховская // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 54 – 60.

100. Петрова, Н. А. Внимание к мотивационно значимым стимулам у больных алкоголизмом [Текст] / Н. А. Петрова, М. В. Зотов, В. М. Петрукович // Психофизиология профессиональной деятельности человека. – Санкт-Петербург: ВМедА, 2006. – С. 128 – 136.

101. Психодерматология: история, проблемы, перспективы [Текст] / О. Л. Иванов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 1. – С. 28 – 38.

102. Психологические аспекты патогенеза хронических дерматозов [Текст] / А. В. Сухарев [и др.] // Эстетическая медицина. – 2005. – № 1. – С. 68 – 72.

103. Разнатовский, К. И. Динамика показателей системы гипофиз-гонады-надпочечники больных дерматозами ладонно-подошвенной локализации при транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга [Текст] / К. И. Разнатовский, В. П. Лебедев // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 468 – 472.

104. Разработка и внедрение русской версии опросника «Dermatology Specific Quality of Life (DSQL)» для исследования качества жизни больных атопическим дерматитом [Текст] / Н. Г. Астафьева [и др.] // Аллергология. – 2000. – № 3. – С. 44 – 46.

105. Ревякина, В. А. Атопическая болезнь: диагностика, терапия, профилактика [Текст] / В. А. Ревякина // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 55 – 58.

106. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей [Текст] / В. А. Ревякина [и др.] // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 3 – 6.

107. Рогов, Е. И. Настольная книга практического психолога. Книга 2 [Текст] / Е. И. Рогов. – Москва: ВЛАДОС, 1999. – С. 339 – 341.

108. Рыгзынова, Т. Б. Средне-длинноволновая фототерапия больных атопическим дерматитом с учетом показателей уровня естественных антител к биологически активным веществам [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Т. Б. Рыгзынова. – Москва, 2006. – 20 с.

109. Савченко, Е. С. Комплексное лечение больных психосоматическими дерматозами с учетом психовегетативных нарушений [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Е. С. Савченко. – Санкт-Петербург, 2012. – 22 с.

110. Симоненко, В. Б. Практикум по вопросам клинической токсикологии для врачей общей практики [Текст] / В. Б. Симоненко, С. Х. Сарманаев // М.: «Эко-Пресс», 2009. – 116 с.

111. Самцов, А. В. Кожные и венерические болезни [Текст] / А. В. Самцов, В. В. Барбинов. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2002. – 314 с.

112. Самцов, А. В. Дерматовенерология: учебник для медицинских вузов [Текст] / А. В. Самцов, В. В. Барбинов. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. – 352 с.

113. Сапов, И. А. Неспецифические механизмы адаптации человека [Текст] / И. А. Сапов, В. С. Новиков // – Л.: Наука, 1984. – 146 с.

114. Сергеев, Ю. В. Иммунные механизмы патогенеза и обоснование дифференцированных подходов к иммунокорригирующему лечению и профилактике атопического дерматита [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.11; 14.00.36 / Ю. В. Сергеев. – Москва, 1990. – 48 с.

115. Сиротин, Н. Н. Жизнь на высоте и горная болезнь [Текст] / Н. Н. Сиротин. – Киев: Изд-во АН СССР, 1939. – 225 с.

116. Сиротин, Н. Н. Эволюция адаптации к гипоксии [Текст] / Н. Н. Сиротин // Медицинский журнал АН СССР. – 1951. – Т. 20, № 6. – С. 82 – 89.

117. Скрипкин, Ю. К. Характеристика адренергической функции надпочечников и адренотропной активности гипофиза у больных экземой и нейродермитом [Текст] / Ю. К. Скрипкин, Г. Я. Шарапова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1971. – № 10. – С. 17 – 21.

118. Скрипкин, Ю. К. Иммунология в дерматологии [Текст] / Ю. К. Скрипкин, Г. Я. Шарапова, А. В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – № 4. – С. 4 – 13.

119. Скрипкин, Ю. К. Дерматовенерология. Национальное руководство [Текст] / Ю. К. Скрипкин, Ю. С. Бутов, А. О. Иванов – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1021 с.

120. Смирнова, Г. И. Современные подходы к лечению, реабилитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией [Текст] / Г. И. Смирнова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 34 – 39.

121. Смирнова, Г. И. Современная концепция атопического дерматита у детей [Текст] / Г. И. Смирнова. – Москва, 2006. – 132 с.

122. Смулевич, А. Б. Депрессии в клинике дерматологии [Текст] / А. Б. Смулевич, И. Ю. Дороженков, Т. А. Белоусова // Депрессии при психических и соматических заболеваниях. – Москва, 2003. – С. 35 – 41.

123. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях [Текст] / А. Б. Смулевич. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 432 с.

124. Собчик, Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности (СМИЛ): методическое руководство [Текст] / Л. Н. Собчик. – Москва: НИИИ МТ, 1990. – 72 с.

125. Советов, В. И. О новых способах повышения физической работоспособности и выносливости спортсменов [Текст] / В. И. Советов, И. Х. Борукаева // Санкт-Петербург – 2009. – 12 с.

126. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита [Текст] / Ю. К. Скрипкин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 4. – С. 35 – 40.

127. Сороко, С. И. Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию [Текст] / С. И. Сороко, Э. А. Бурых // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 3. – С. 63 – 74.

128. Стрелков, Р. Б. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении, реабилитации [Текст] / Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 2000. – 400 с.
129. Суворова, К. Н. Атопический дерматит [Текст] / К. Н. Суворова // Кожные и венерические болезни. – Москва: Медицина, 1995. – Т. 1. – С. 547 – 558.
130. Сухарев, А. В. Медико-психологическая коррекция в условиях дерматологического стационара [Текст] / А. В. Сухарев, Р. Н. Назаров // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 25 – 27.
131. Сычев, С. Н. Высокоэффективная жидкостная хроматография: аналитика, физическая химия, распознавание многокомпонентных систем [Текст] / С. Н. Сычев, В. А. Гаврилина. – Москва: Лань, 2013. – 256 с.
132. Текучева, Л. В. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии аллергических дерматозов у детей [Текст] / Л. В. Текучева, Л. П. Мазитова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 80 – 84.
133. Тищенко, А. Л. Рациональная витаминотерапия больных атопическим дерматитом [Текст] / А. Л. Тищенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 6. – С. 18 – 21.
134. Торопова, Н. П. Основные этапы терапии детей, страдающих атопическим дерматитом [Текст] / Н. П. Торопова // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 41 – 43.
135. Трубецкая, Е. А. Комплексное лечение атопического дерматита с использованием методики краткосрочной многофакторной психотерапии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11; 14.00.18 / Е. А. Трубецкая. – Москва, 2003. – 24 с.
136. Тюрин, Ю. А. Роль факторов патогенности золотистых стафилококков в развитии атопического дерматита [Текст] / Ю. А. Тюрин, Д. А. Долбин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 4. – С. 105 – 110.

137. Фартух, Д. А. Структурно-резонансная терапия в лечении атопического дерматита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11; 14.01.10 / Д. А. Фартух. – Москва, 2011. – 23 с.

138. Феденко, Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии [Текст] / Е. С. Феденко // Consilium-medicum. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 30 – 41.

139. Фенотипические особенности кокковой микрофлоры кожи в норме и при атопическом дерматите [Текст] / Л. Т. Баязитова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 48 – 52.

140. Хаитов, Р. М. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей [Текст] / Р. М. Хаитов, А. А. Кубанова. – Москва, 2002. – 208 с.

141. Ходкевич, Л. В. Структура и функции поверхностной липидной пленки кожи при атопическом дерматите у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 ; 14.00.16 / Л. В. Ходкевич. – Томск, 2003. – 22 с.

142. Царуева, М. С. Влияние климатогеографических факторов на заболеваемость атопическим дерматитом у детей в Республике Северная Осетия – Алания [Текст] / М. С. Царуева, М. Б. Цебоева, В. Т. Базаев // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и косметологии. – 2010. – № 3. – С. 14 – 18.

143. Цебоева, М. Б. Клинико-иммунологические критерии атопического дерматита у детей, осложненного бактериальной инфекцией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / М. Б. Цебоева. – Москва, 2012. – 23 с.

144. Чурина, Е. Г. Клинико-иммунологический статус при атопическом дерматите [Текст] / Е. Г. Чурина // Здоровье и образование в XXI веке: труды международной конференции. – Москва, 2005. – С. 257 – 258.

145. Чурина, Е. Г. Клинико-иммунологический статус при атопическом дерматите [Текст] / Е. Г. Чурина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2 (49). – С. 51.

146. Чурина, Е. Г. Особенности иммунопатологических проявлений атопического дерматита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16: 14.00.36 / Е. Г. Чурина. – Томск, 2012. – 23 с.

147. Шатов, Д. В. Коррекция отклонений психофизиологического статуса лиц опасных профессий путём использования гипоксических газоздушных сред [Текст] / Д. В. Шатов, В. С. Грошили, А. О. Иванов // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 3 – 7.

148. Шатов, Д. В. Обоснование и организация применения искусственной адаптации к нормобарической гипоксии в системе мероприятий медицинского обеспечения деятельности специалистов опасных профессий [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 05.26.02 / Д. В. Шатов. – Архангельск, 2015. – 25 с.

149. Шевченко, Ю. Л. Использование нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении у больных кардиохирургического профиля / Ю. Л. Шевченко, Л. А. Новиков, В. В. Горанчук // Настоящее и будущее анестезиологии и реаниматологии. – СПб., 1997. – С. 120 – 122.

150. Шевченко, Ю. Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Ю. Л. Шевченко. – СПб, ООО «Элби-СПб», 2000. – 384 с.

151. Шевченко, Ю. Л., Философия медицины Под редакцией академика РАМН Ю. Л. Шевченко – Москва: 2004 – 480 с.

152. Шуленина, А. В. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом с учетом нейро-вегетативных и метаболических нарушений [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / А. В. Шуленина. – Харьков, 2010. – 24 с.

153. Эрнандес, Е. И. Липидный барьер кожи и косметические средства (дополненное издание) [Текст] / Е. И. Эрнандес, А. А. Марголина, А. О. Петрухина. – Москва: Изд. дом «Косметика и медицина», 2005. – 354 с.

154. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) [Текст] / Р. С. Фассахов [и др.] // Вестник педиатрии, фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 3 (6). – С. 28 – 31.

155. Юрьев, Ю. Ю. Практическое пособие по статистической обработке материала: учебно-методическая разработка для специалистов нематематического профиля [Текст] / Ю. Ю. Юрьев, Е. В. Тилисова. – Архангельск, 2009. – 34 с.

156. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients [Text] / M. A. Gupta [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry*. – 1989. – Vol. 11, N 3. – P. 166 – 173.

157 Abdemalki, A. Aerobic capacity and skeletal muscle properties of normoxic and hypoxic rate to training [Text] / A. Abdemalki, S. Fimbel // *Pf. Arch.* – 2012. – Vol. 431, № 5. – P. 71 – 79.

158. Abe, T. Studies on skin surface barrier functions. Skin surface lipids and transepidermal water loss in atopic children during childhood [Text] / T. Abe, M. Ohkido, K. Yamamoto // *J. Dermatol.* – 1978. – Vol. 5. – P. 223 – 227.

159. Akdis, C. A. Diagnostic and treatment of atopic dermatitis in children and adults [Text] / C. A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber // *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // Allergy*. – 2006. – Vol. 61. – P. 969 – 987.

160. Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice [Text] / W. Lin [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 1106 – 1115.

161. Anderson, R. T. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases [Text] / R. T. Anderson // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 52. – P. 45 – 52.

162. Anion, E. U. Immunopathologie der atopischen Dermatic [Text] / E. U. Anion // *Deisch. Med. Wschr.* – 2001. – Bd. 116. – S. 120 – 207.

163. Anstey, A. V. British Association of Dermatologists Therapy, Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology [Text] / A. V. Anstey, S. Wakelin, N. J. Reynolds // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 151. – P. 1123 – 1132.

164 Archer, C. B. Cyclic nucleotide metabolism in atopic dermatitis [Text] / C. B. Archer // *Z. Hautkrankh.* – 1989. – Bd. 62, N 6. – S. 444 – 454.

165. Association study of mast cell chemise polymorphisms with atopy [Text] / S. Weidinger [et al.] // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – P. 1256 – 1261.
166. Atopic dermatitis a total genome-scan for susceptibility genes [Text] / A. Haagerup [et al.] // *Acta Derm. & Venerol.* – 2004. – Vol. 84. – P. 346 – 352.
167. Atopic dermatitis: from the genes the scin lesions [Text] / T. Bieber [et al.] // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55. – P. 205 – 213.
168. Bellinghausen, I. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses [Text] / I. Bellinghausen, J. Knop, J. Saloga // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 126. – P. 97 – 101.
169. Bieber, T. IgE-beening Langerhans cells are not specific to atopic exzema but are bound in inflammatory skin diseases [Text] / T. Bieber, O. Braun-Falco // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1991. – Vol. 24, N 4. – P. 658 – 959.
170. Bieber, T. Hyper-IgE syndrome revisited [Text] / T. Bieber, M. V. Dahl // *Int. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 41, N 9. – P. 618 – 619.
171. Bieber, T. Atopic Dermatitis [Text] / T. Bieber // *Ann. Dermatol.* – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 125 – 137.
172. Bollinger, A. Is high-frequency flux motion due to respiration or vasomotor activity? [Text] / A. Bollinger, A. Yanar, U. Hoffman // *Prog. Appl. Microcirculation.* – 1993. – Vol. 20. – P. 52 – 58.
173. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS [Text] / R. C. Bone // *Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 24, № 7. – P. 1125 – 1128.
174. Bos, J. D. Atopic dermatitis [Text] / J. D. Bos, J. H. Sillevius // *JEADV.* – 1996. – Vol. 7. – P. 101 – 114.
175. Brindicci, C. Effect of an inducible nitric oxide synthase inhibitor on differential flow-exhaled nitric oxide in asthmatic patients and healthy volunteers [Text] / C. Brindicci, K. Ito, P. J. Barnes, S. A. Kharitonov // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 581 – 588.
176. Breuer, K. Safety and efficacy of topical calci-neurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis [Text] / K. Breuer, T. Werfel, A. Kapp // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 65 – 77.

177. Carroll, C. L. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society [Text] / C. L. Carroll // *Pediatr. Dermatol.* – 2005. – N 22. – P. 192 – 199.
178. CD4+ and CD8+ anergic T cells induced; by interleukin-10-treated human dendritic cells display antigen-specific suppressor activity [Text] / K. Steinbrink [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 2468 – 2476.
179. Chen, V. Effect of hypoxia on myoglobin and antioxidant enzymes in rat myocardium [Text] / V. Chen, Z. N. Zhou. // *Exp. Clin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 2, № 3. – P. 179 – 183.
180. Colonisation with superantigen producing *Staphylococcus aureus* associated with increased severity of atopic dermatitis [Text] / T. M. Zollner [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – Vol. 30, N 7. – P. 994 – 1000.
181. Comparative study of *Staphylococcus aureus* isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients [Text] / K. Matsui [et al.] // *Microbiol. & Immunol.* – 2000. – Vol. 441, N 11. – P. 945 – 947.
182. Cooper, K. D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy [Text] / K. D. Cooper // *Invest. Dermatol.* – 1994. – Vol. 102, N 1. – P. 128 – 137.
183. Corcuff, P. Ultrastructure of the human stratum corneum [Text] / P. Corcuff, F. Fiat, A. M. Minondo // *Skin Pharmacol. & Appl. Skin Physiol.* – 2001. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 4 – 9.
184. Danby, S. G. A New Understanding of Atopic Dermatitis: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Subclinical Inflammation [Text] / S. G. Danby // *DERMA.* – 2010. – Vol.1, № 2. – P. 33 – 46.
185. Ebertz, J. M. Substance P-induced histamine release in human cutaneous mast cells [Text] / J. M. Ebertz // *J. Invest. Dermatol.* – 1987. – Vol. 88. – P. 682 – 685.
186. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / D. M. Ashcroft [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330. – P. 516 – 522.
187. Emerson, R. M. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral [Text] / R. M. Emerson, H. C. Williams, B. R. Allen // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139, № 1. – P. 73 – 76.

188. Engelman, D.T. Improved 4- and 6-hour myocardial preservation by hypoxic preconditioning [Text] / D. T. Engelman [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 122, № 9 (Suppl.). – P. 417 – 422.

189. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index [Text] // *Dermatology*. – 1993. – Suppl. 186. – P. 23 – 31.

190. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy [Text] / A. Morita [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 186. – P. 1763 – 1768.

191. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis [Text] / A. Takaoka [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 516. – P. 180 – 181.

192. Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine transcription canine atopic dermatitis [Text] / T. J. Nuttall [et al.] // *Gl. Exp. Allergy*. – 2002. – Vol. 32. – P. 789 – 795.

193. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use [Text] / A. Y. Finlay, G. K. Khan // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 210 – 216.

194. Finlay, A. Y. Measures of the effect of severe atopic eczema on quality of life [Text] / A. Y. Finlay // *J. Europ. Acad. Dermatol. & Venerol.* – 1996. – Suppl. 7. – P. 149 – 154.

195. Garg, A. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders [Text] / A. Garg, M. M. Chren, L. P. Sands // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137, N 1. – P. 53 – 59.

196. Giannella, E. Ischemic preconditioning prevents the impairment of hypoxic coronary vasodilatation caused by ischemia/reperfusion: role of adenosine A1/A3 and bradykinin B2 receptor activation [Text] / E. Giannella, H. C. Mochmann, R. Levi // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 81, № 3 – P. 415.

197. Gieler, U. Hanterkranklingen in psychologischer Sicht [Text] / U. Gieler, U. Slangier, E. Braehler. – Gottingen, 1995. – P. 112 – 118.

198. Gupta, M. A. Psychosomatic dermatology. Is it relevant [Text] / M. A. Gupta, J. J. Voorhees // Arch. Dermatol. – 1990. – Vol. 126, N 1. – P. 90 – 93.
199. Gupta, M. A. Psychodermatology: an update [Text] / M. A. Gupta, A. K. Gupta // J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – Vol. 34. – P. 1030 – 1046.
200. Harter, M. Etiology of mental disorders in chronic somatic illness [Text] / M. Harter // Rehabilitation (Stuttg). – 2002. – Vol. 41, N 6. – P. 357 – 366.
201. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretations, & Clinical Use / Task Force of the European of Cardiology & the North American Society of Pacing & Electrophysiology [Text] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043 – 1065.
202. Herd, R. M. Comparative clinical statistical analysis of children and teenagers with atopic dermatitis [Text] / R. M. Herd, M. J. Tidtnan, R. J. Prescott // Br. J. Dermatol. – 1996. – Vol. 135. – P. 18 – 19.
203. Herz, U. Role of T-cells in atopic dermatitis [Text] / U. Herz, R. Bunikowski, H. Renz // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 115. – P. 179 – 190.
204. Hoare, C. Systematic review of treatments for atopic dermatitis [Text] / C. Hoare, A. Li Wan Po, H. Williams // Health. Technol. Assess. – 2000. – Vol. 4. – P. 1 – 19.
205. Hydrocortisone butyrate 0,1% cream in the treatment of chronic dermatitis [Text] / J. F. Jr. Fowler [et al.] // Cutis. – 2005. – Vol. 75, N 2. – P. 125 – 131.
206. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis [Text] / J. Bilsborough [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117. – P. 418 – 425.
207. Inhibition of Staphylococcus aureus by oleuropein is mediated by hydrogen peroxides [Text] / D. Zanichelli [et al.] // J. Food Prot. – 2015. – Vol. 68, N 7. – P. 1492 – 1496.
208. Human epidermal Langerhans cells express the tight function protein claudin-1 and are present in human genetic claudin-1 deficiency (NISCH Syndrome) [Text] / S. C. Zimmerli [et al.] // Exp. Dermatol. – 2008. – Vol. 17, N 1. – P. 20 – 23.

209. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies [Text] / C. Ellis [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148, suppl. 63. – P. 3 – 10.
210. Kanafani, H. Catalase and superoxide dismutase activities in virulent and nonvirulent *Staphylococcus aureus* isolates [Text] / H. Kanafani, S. Martin // *J. Clin. Microbiology.* – 1985. – N 4. – P. 607 – 610.
211. Kim, K. H. Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas [Text] / K. H. Kim, T. Kono // *Int. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 50, N 9. – P. 1153 – 1161.
212. Klein, P. A. An evidence based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis [Text] / P. A. Klein, R. A. Clark // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 135. – P. 1522 – 1525.
213. Kourembanas, S. Hypoxia and endothelial-smooth muscle cell interactions in the lung [Text] / S. Kourembanas, M. Bernfield // *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 11, N 4. – P. 373 – 374.
214. Krutmann, J. Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy [Text] / J. Krutmann, A. Morita // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. 70 – 72.
215. Leung, D. Y. Atopic dermatitis [Text] / D. Y. Leung, T. Bieber // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 151 – 160.
216. Leung, D. Y. Infection in atopic dermatitis [Text] / D. Y. Leung // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2003. – Vol. 15. – P. 399 – 404.
217. Linnet, J. Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients [Text] / J. Linnet, G. B. Jemec // *Int. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 40. – P. 632 – 636.
218. Loden, M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders [Text] / M. Loden // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – N 4. – P. 771 – 788.
219. Longterm efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis [Text] / D. Abeck [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 42. – P. 254 – 257.

220. Meissner, N. A subset of CD8+ T-cell from allergic patients produce IL-4 and stimulate IgE production in vito [Text] / N. Meissner [et. al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 1997. – Vol. 104. – P. 432 – 437.

221. Micera, A. The role of neuromediators in allergy [Text] / A. Micera, A. Lambiase, S. Bonini // *Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, N 5. – P. 466 – 471.

222. Mimura, Y. Mechanisms of adaptation to hypoxia in energy metabolism in rats [Text] / Y. Mimura, K. Furuya // *J. Am. College Surg.* – 2005. – Vol. 181, N 5. – P. 437 – 443.

223. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial [Text] / N. J. Reynolds [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 2012 – 2016.

224. Nebus, J. A daily oat-based skin care regimen for atopic skin [Text] / J. Nebus // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 60, N 1-3. – P. 67 – 74.

225. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis [Text] / M. Toyoda [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 71 – 79.

226. Neuroimmunogy of atopic dermatitis: expression of brain-derived neurotrophic factor and receptors in chronic inflammatory skin [Text] / K. Rössing [et al.] // *Allergy.* – 1988. – Vol. 63, suppl. 88. – P. 158 – 211.

227. New aspects of the skin barrier organization [Text] / J. Bouwstra [et al.] // *Skin Pharmacol. & Appl. Skin Physiol.* – 2001. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 52 – 62.

228. Panconesi, E. Stress and Emotions in Skin Diseases [Text] / E. Panconesi, G. Hautmann // *Psychocutaneous Medicine* / ed.: J. Y. M. Koo, C. S. Lee. – New York: Marcel Dekker, Inc., 2003. – Vol. 477. – P. 41 – 65.

229. Pastore, S. The contribution of keratino-cytes to the pathogenesis of atopic dermatitis [Text] / S. Pastore, F. Mascia, G. Girolomoni // *Eur. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 125-131.

230. Patient education in chronic skin diseases: a systematic review [Text] / J. de Bes [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 12 – 17.

231. Phototherapy of atopic dermatitis [Text] / N. S. Scheinfeld [et al.] // Clin. Dermatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 241 – 248.
232. Pivarcsi, A. Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens [Text] / A. Pivarcsi, I. Nagy, L. Kemeny // Curr. Immunol. Rev. – 2005. – Vol. 1. – P. 29 – 42.
233. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological tests [Text] / M. Arima [et al.] // J. Dermatol. – 2005. – Vol. 32, N 3. – P. 160 – 168.
234. Rajagopalan, R. A profile of patients with contact dermatitis with suspected allergy (history, physical characteristics and quality of life) [Text] / R. Rajagopalan // Am. J. of Contact Dermatitis. – 2007. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 35 – 39.
235. Raviola, E. The immune system: Bloom and Fawcett Text Book of Histology [Text] / E. Raviola. – Philadelphia: P. A. Saunders Co., 1986. – 534 p.
236. Reciprocal regulatory effects of IFN and IL-4 on the in-vitro development of human Th-1 and Th-2 clones [Text] / E. Maggi [et al.] // J. Immunol. – 1992. – Vol. 148. – P. 2142 – 2147.
237. Recombinant Interferone Gamma Therapy for Atopic Dermatitis [Text] / J. M. Hanifin [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – Vol. 28. – P. 189 – 197.
238. Role and regulation of the superoxide dismutases of Staphylococcus aureus [Text] / M. N. Karavolos [et al.] // Microbiology. – 2003. – Vol. 149. – P. 2749 – 2758.
239. Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis [Text] / I. H. Ginsburg [et al.] // Int. J. Dermatol. – 1993. – Vol. 32, N 9. – P. 656 – 660.
240. Role of variants within genes regulating the skin barrier in pathogenesis atopic eczema [Text] / R. Tazi-Ahnini [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 149, Suppl. 64. – P. 1 – 8.
241. Roll, A. Microbial colonization and atopic dermatitis [Text] / A. Roll // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 4, N 5 – P. 373 – 378.
242. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years [Text] / C. Paul [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 118 – 128.

243. Sampogna, F. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis [Text] / F. Sampogna, F. Sera, D. Abeni // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 122, N 3. – P. 602 – 607.

244. Schultz-Larsen, F. Epidemiology of atopic dermatitis [Text] / F. Schultz-Larsen, J. M. Hanifin // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1 – 24.

245. Shaul, P. W. Oxygen modulates nitric oxide production selectively in fetal pulmonary endothelial cells [Text] / P. W. Shaul, L. B. Wells // *Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 432 – 438.

246. Slaughter, R. Psychological approach to atopic skin diseases [Text] / R. Slaughter // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 60. – P. 53 – 54.

247. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic and epinephrine stromallymphopoietin transgene specifically in the skin [Text] / J. Yoo [et al.] // *Exp. Med.* – 2005. – Vol. 202. – P. 541 – 549.

248. Staphylococcus aureus surface protein SasG contributes to intercellular autoaggregation of Staphylococcus aureus [Text] / M. Kuroda [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 377, N 4. – P. 1102 – 1126.

249. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis [Text] / K. Breuer [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 55 – 61.

250. Subramanyan, K. Role of mild cleansing in the management of patient skin [Text] / K. Subramanyan // *Dermatol. Ther.* – 2011. – Vol. 17. – P. 26 – 34.

251. Kikuchi, K. The winter season affects more severely the facial skin than the forearm skin: comparative biophysical studies conducted in the same Japanese females in later summer and winter [Text] / K. Kikuchi // *Exog Dermatol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 32 – 38.

252. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study [Text] / J. Berth-Jones [et al.] // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 1367 – 1373.

253. Wang, B. Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via FcεRI [Text] / B. Wang, A. Reiger, O. Kilgus // J. Exp. Med. – 1992. – Vol. 175. – P. 1353 – 1365.

254. Williams, H. S. New treatments for atopic dermatitis [Text] / H. S. Williams // Br. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 1533 – 1534.

255. Williams, H. S. Atopic Dermatitis [Text] / H. S. Williams // NEJM. – 2005. – Vol. 352. – P. 2314– 2324.