

На правах рукописи

Сорокина Наталия Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ЛОКАЛИЗОВАННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Тлиш Марина Моссовна

Официальные оппоненты: Снарская Елена Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
профессор кафедры кожных и венерических
болезней имени В.А. Рахманова

Юсупова Луиза Афгатовна
доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой дерматовенерологии и
косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России

Ведущее научное учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2019 года в __ час. __ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «__»_____2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета:
кандидат медицинских наук

Карамова Арфеня Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Локализованная склеродермия (ЛС) представляет собой хронический дерматоз, характеризующийся поражением соединительной ткани, ввиду которого возникают очаги местного воспаления с формирующейся впоследствии в них индурации и/или атрофии кожи и нижележащих тканей (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А., 2016).

В последнее время наблюдается увеличение общего количества больных ЛС (Коробейникова Э.А., 2004; Юсупова Л.А., Филатова М.А., 2015). Заболеваемость ЛС составляет 20-27 новых случаев на 1 млн. популяции в год (Peterson L.S., 1997; Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А., 2016). В структуре дерматологической патологии данное заболевание составляет от 0,1 до 3,4% всей выявленной патологии (Угнич К.А., 2006). В 2016 г. в Российской Федерации заболеваемость ЛС среди всего населения составила 3,7 на 100 тыс. населения, среди детей 0–14 лет — 1,9 на 100 тыс. детского населения (0–14 лет) и среди подростков — 5,1 на 100 тыс. детей 15–17 лет (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., 2017). Данной патологией страдают чаще женщины, чем мужчины (2,6:1) и представители любой расы (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А., 2016). ЛС остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как поражает лиц трудоспособного возраста, сопровождается косметическими дефектами, что может влиять на психическое состояние и качество жизни пациента.

Согласно современным представлениям о патогенезе ЛС, одним из ключевых механизмов развития данного заболевания является сосудистая дисфункция. В ее основе лежит нарушение микроциркуляции с активацией и пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток, редупликацией базальных мембран, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и

редукцией капиллярной сети (облитерирующая микроангиопатия) (Гусева Н.Г., 2002; Гурский Г.Э., 2012; Юсупова Л.А., Филатова М.А., 2014).

К настоящему времени вскрыты некоторые аспекты взаимосвязи иммунной системы и процессов коллагенообразования на субклеточном и молекулярном уровнях (Fett N., 2013; Distler O., Cozzio A., 2016). В развитии ЛС как заболевания, характеризующегося склерозом кожи (Leitenberger J.J., 2009), большое значение имеют цитокины, участвующие в инициации и/или поддержании/усилении регулирования фибробластов (Chizzolini C., 2011), а также в индукции хронического воспалительного заболевания и развитии фиброза (Badea I., 2009; Юсупова Л.А., Филатова М.А., 2015). Изменение структуры фибробластов приводит к росту их синтетической активности, активации лимфоцитов и сужению капилляров. А избыточное содержание коллагена, в свою очередь, стимулирует запуск аутоиммунной реакции (Волнухин В.А., 2009; Семенчук Ю., Снарская Е.С., 2018).

Степень разработанности темы

В патогенезе ЛС большое значение также имеет оксидативный стресс, который представляет собой дисбаланс между активными формами кислорода/азота (АФК/АФА) и антиоксидантами, воздействующими на липиды, дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), углеводы и белки.

АФК, источником которых может быть сама иммунная система, являются важными факторами пролиферации фибробластов кожи и образования коллагена при склеродермии (Sambo P., 2001; Юсупова Л.А., Филатова М.А., 2014). При наличии инфекции, хронической травмы или воспаления образование АФК приобретает патологический характер и инициирует фиброз и сосудистые поражения (Bohm F., 2001; Mavrikakis M.E., 2003; Mahoney J.A., 2005; Yamamoto T., 2009; 2011; Rezvani H.R., 2011; Dooley A., 2012; Aoyama T., 2012; Филатова М.А., Юсупова Л.А., 2015).

Таким образом, патогенез ЛС, с одной стороны, определяется характерными микроциркуляторными нарушениями, а с другой – аутоиммунными изменениями цитокинового профиля. При этом иммунная

система является источником АФК и вносит свой вклад в развитие окислительного стресса (Yamamoto T., 2011; Bohm F., Edge R., Foley S. et al., 2011; Aoyama T., Paik Y.H., Watanabe S. et al., 2012; Филатова М.А., Юсупова Л.А., 2015; Семенчук Ю., Снарская Е.С., 2018). В свою очередь, это является обоснованием использования в лечении ЛС антиоксидантной терапии, приводящей к снижению внутриклеточной продукции АФК (Dooley A., Shi-wen X., Aden N. et al., 2010), и коррекции микроциркуляторных расстройств.

В этой связи представляет интерес метаболическое средство, в состав которого входят инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарная кислота. Данные компоненты препарата, являясь естественными метаболитами цикла Кребса, оказывают положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшают продукцию свободных радикалов и восстанавливают активность ферментов антиоксидантной защиты, что объясняет их антигипоксическое и антиоксидантное действие (Коваленко А.Л., Алексева Л.Е., 2001; Коваленко А.Л., 2005). А возможным методом коррекции микроциркуляторных нарушений у больных ЛС является физиотерапевтический метод, заключающийся в местном воздействии высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Этот электротерапевтический метод способствует расширению артериол и капилляров, усилению тонуса вен, слабовыраженной локальной гипертермии и улучшению крово- и лимфообращения, за счет возникающей при его применении вегетососудистой реакции (Пономаренко Г.Н., 2009).

Предполагается, что дополнительное сочетанное применение двух вышеупомянутых разноплановых методов обеспечит синергизм в лечении ЛС.

До настоящего времени в современной зарубежной и отечественной литературе встречаются лишь единичные сообщения, рассматривающие роль оксидативного стресса в патогенезе ЛС. Неизученными остаются вопросы

гипоксии и нарушений антиоксидантной системы. Не нашли должного патогенетического обоснования вопросы коррекции этих состояний.

Изложенное является обоснованием для исследования оксидативных и микроциркуляторных расстройств у больных ЛС и оптимизации комплексной терапии с учетом выявленных нарушений.

Цель исследования

Совершенствование терапии больных локализованной склеродермией с помощью коррекции оксидативных и микроциркуляторных нарушений.

Задачи исследования

1. Определить у больных локализованной склеродермией уровень концентрации общих антиоксидантов крови, состояние микроциркуляции в очагах поражения, а также содержание цитокинов (провоспалительных – TNF- α , IFN- γ , IL-1, 2, 6, 17 и противовоспалительных – IL-4, 10) в крови.

2. Разработать способ комплексного лечения локализованной склеродермии, включающий, наряду с терапией в соответствии с клиническими рекомендациями, метаболический препарат и местное применение на очаги поражения высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы.

3. Оценить влияние разработанного комплексного лечения больных локализованной склеродермией на состояние антиоксидантного статуса крови, микроциркуляции в очагах поражения и содержание цитокинов крови.

4. Изучить клиническую эффективность разработанной комплексной терапии больных локализованной склеродермией с учетом предложенного способа оценки кожного патологического процесса.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

1) проведено одновременное исследование уровня концентрации общих антиоксидантов и цитокинового баланса у пациентов ЛС, в результате чего выявлено значительное снижение общей активности антиоксидантной системы на фоне характерного для заболевания нарушения соотношения

провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1, 2, 6, 17) и противовоспалительных (IL-4, 10) цитокинов в сторону провоспалительного компонента;

2) установлено статистически значимое увеличение общей антиоксидантной активности относительно исходного уровня, а также тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, 2, 6, 17) и усилению продукции противовоспалительных цитокинов (IL-4, 10) в крови больных ЛС в результате проведенного предложенного способа комплексного лечения;

3) получены данные о достоверном улучшении состояния микроциркуляции в очагах поражения у больных ЛС после комплексного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями в сочетании с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы.

Теоретическая значимость

Полученные результаты доказывают, что при ЛС концентрация общих антиоксидантов в плазме крови оказалась значительно сниженной, что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК у обследованных больных. При этом отмечался значительный сдвиг баланса провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1, 2, 6, 17) и противовоспалительных (IL-4, 10) цитокинов в сторону провоспалительного компонента.

Практическая значимость

Разработан способ комплексного лечения ЛС, включающий, наряду с терапией в соответствии с клиническими рекомендациями, метаболический препарат и местное применение на очаги поражения высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы (патент на изобретение РФ «Способ лечения ограниченной склеродермии» № 2573986).

Предложен способ оценки кожного патологического процесса при локализованной склеродермии с учетом клинических показателей (окраска,

индурация, изменение размера патологического очага и субъективные ощущения) по 12-бальной системе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В результате комплексного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями в сочетании с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы отмечается увеличение общей антиоксидантной активности ($p \leq 0,05$) и тенденция к снижению уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, 2, 6, 17,) и усилению продукции противовоспалительных цитокинов (IL-4, 10) в крови больных ЛС.

2. Предложенное комплексное лечение, дополнительно включающее применение метаболического средства и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы, улучшает микроциркуляцию в очагах поражения у больных ЛС ($p \leq 0,05$).

3. Комплексное лечение, включающее терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, метаболический препарат и местное применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы, является высокоэффективным методом лечения больных ЛС.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный способ комплексного лечения больных ЛС с дополнительным применением метаболического препарата и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы внедрен в практическую деятельность: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Государственное учреждение здравоохранения «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер».

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены на Конференции дерматовенерологов и косметологов Крымского федерального округа (Ялта, сентябрь, 2015 г.), VI Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа (Краснодар, март, 2016 г.).

Апробация диссертации проведена 25 октября 2018 года на совместном заседании кафедры дерматовенерологии, кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедры хирургии педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 4 из них в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, патент на изобретение «Способ лечения ограниченной склеродермии» № 2573986 (зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 23 декабря 2015 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автором подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования, проведен набор пациентов с ЛС, их обследование и лечение. Дана оценка эффективности проведенной терапии в зависимости от ее варианта. Проанализированы и обработаны полученные данные. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования,

результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 140 источников, в том числе 42 отечественных и 109 зарубежных. Текст иллюстрирован 20 рисунками и 9 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с 2013 по 2016 годы. Всего под наблюдением находилось 90 больных ЛС, бляшечная форма. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Была установлена единая схема обследования больных. Сбор анамнеза включал данные о длительности и причине заболевания, наличии сопутствующей патологии, проводимом ранее лечении.

Критерии включения в исследование были следующие:

- больные с подтвержденным диагнозом ЛС, бляшечная форма, с признаками активности патологического процесса – появление в течение месяца двух и более новых очагов поражения на стадии «эритемы» и/или формирование воспалительного венчика вокруг ранее существовавших очагов ЛС;
- неэффективность проводимого ранее лечения без применения глюкокортикостероидных препаратов системного действия;
- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 67 лет;
- добровольное согласие и возможность соответствовать всем требованиям, предъявляемым в данном исследовании и рекомендациям лечащего врача, а

также подписание информированного согласия перед проведением каких либо процедур;

- отсутствие тяжелой соматической патологии, инфекционно-воспалительного процесса, злокачественных новообразований, беременности на момент исследования;
- отсутствие индивидуальной непереносимости используемых препаратов.

Диагноз ЛС, бляшечная форма устанавливался на основании клинической картины больного, характеризующейся наличием на коже розовых, розовато-сиреневых пятен округлой формы с явлениями отека или очагов уплотнения кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском, с воспалительным венчиком лилового или розовато-сиреневого цвета по периферии и наличия субъективных ощущений у больных (чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий в очагах поражения).

При установке диагноза использовалась 48 Международная классификация болезней X пересмотра, в которой основные клинические формы ЛС представлены в классе XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки»: шифр L 94.0 – локализованная склеродермия [morphea]. При этом у всех наблюдаемых больных выявлено появление в течение месяца двух и более новых очагов поражения на стадии «эритемы» и/или формирование воспалительного венчика вокруг ранее существовавших очагов ЛС, что свидетельствует об активности патологического процесса.

Все больные ЛС были консультированы терапевтом, женщины — акушером-гинекологом на наличие или отсутствие сопутствующей патологии.

Исходя из используемых методов лечения, все пациенты были разделены на три группы: группа I (n=30), группа II (n=30), группа III (n=30).

В группе I проводилось лечение согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных ЛС: глюкокортикостероидные препараты (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки);

ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно); вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки); топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций).

А также, сочетали его с антиоксидантной терапией – метаболическим препаратом (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) в режиме дозирования по 760 мг двукратно – утром и вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой. Регистрационный номер лекарственного средства – 001767 от 13.09.11.

В группе II пациенты получали такую же медикаментозную терапию, как и в группе I. Дополнительно больным проводилось электротерапевтическое лечение, основанное на применении высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы. Метод осуществляли с помощью аппарата «Ультратон – 03 - АМП» в режиме 22 кГц с выходным напряжением 3,0 кВ. Воздействие оказывали на каждый патологический очаг предварительно осушенный, свободный от металлических предметов, через марлевую салфетку с зазором над очагом 1-2 мм, путем плавного перемещения электрода, с экспозицией 10-20 секунд на 1 см² площади очага, однократно и ежедневно.

В группе III терапия проводилась согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных ЛС так же, как и в других исследуемых группах.

Курс лечения во всех группах составил 21 день.

Данное исследование было согласовано с этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Кожный патологический процесс оценивали до лечения и на 7-е, 14-е, 21-е сутки после лечения по предложенной нами 12-балльной системе с учетом следующих показателей: окраска, индурация, изменение размера

патологического очага и субъективные ощущения (парестезии, чувство покалывания, жжения или дискомфорта в очаге) (табл.1).

Таблица 1 - Клинические показатели кожного патологического процесса у больных ЛС

Баллы	Окраска	Индурация	Изменение размера	Субъективные ощущения
0	Лиловая	Сильно выраженная	Увеличение	Появление
1	Розовая	Умеренно выраженная	Без изменений	Сохранение
2	Бледно-розовая	Слабо выраженная	Уменьшение	Уменьшение
3	Нет	Нет	Нет	Нет

Система осуществляет оценку кожного патологического процесса на определенном этапе лечения и включает:

- качественную оценку выраженности эритемы (0 – лиловая, 1 – розовая, 2 — бледно-розовая, 3 – осязаемой нет;
- степень индурации (0 — сильно выраженная; 1 — умеренно выраженная; 2 — слабо выраженная; 3 — отсутствие индурации);
- изменение размера (0 — увеличение, 1 — без изменений, 2 — уменьшение; 3 — полный регресс высыпаний).

Оценка вторичных признаков проводилась по субъективным ощущениям (0 — появление; 1 — сохранение; 2 — уменьшение; 3 — отсутствие).

Количество баллов от 0 до 3 соответствовало клиническим проявлениям бляшечной формы ЛС с признаками активности патологического процесса, от 4 до 12 баллов – клиническим проявлениям бляшечной формы ЛС с признаками менее выраженной активности патологического процесса вплоть до полного регресса с исчезновением субъективных ощущений.

Уровень антиоксидантной защиты исследовали в динамике, до и после лечения, по количественному определению концентрации общих антиоксидантов в плазме крови с помощью автоматического биохимического анализатора «RaytoSuper Z», Rayto, Китай) и набора реактивов NX 2331

(Randox, Великобритания). Показатели измеряли в миллимоль на литр (ммоль/л).

Микроциркуляцию оценивали у больных в области патологического процесса до и в конце лечения на 21 сутки и у 20 здоровых лиц на основании добровольного согласия однократно методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-ОП» (НПП «ЛАЗМА», Россия), прилагаемого стандартного зонда и компьютерного анализа ритмов кровотока (НПП «Лазма», Россия).

При анализе ЛДФ-граммы оценивали следующие параметры кровотока: показатель микроциркуляции (M), среднее квадратичное отклонение (δ), коэффициент вариаций (Kv). Показатель микроциркуляции и среднее квадратичное отклонение измеряли в перфузионных единицах (пф.ед.).

У больных проводилось изучение уровня провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-17) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов до и после лечения. Объектом исследования служила сыворотка крови. Забор крови производился в утренние часы, с 8.00 до 10.00, натощак. Кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут. Из эксперимента исключалась гемолизованная и хилезная сыворотка. Уровень цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) на анализаторе «ASCENT» (Финляндия). Наборы предназначены для определения концентрации цитокинов в сыворотке крови в клинических, диагностических и научно-исследовательских лабораториях. Результаты выражали в пикограмм на миллилитр (пкг/мл).

Методика статистического анализа результатов включала расчет средней величины с вычислением средней арифметической «M», средней ошибки «m» и вероятности различий «p». Сравнение средних двух выборок производилось с помощью критерия Стьюдента.

Для статистического анализа порядковых значений клинического показателя применяли методы непараметрической статистики. При сравнении частоты встречаемости применяли критерий χ^2 , при сравнении показателей в одной группе, но в различные сроки наблюдения (этапы лечения) применяли критерий Вилкоксона. Сравнение трех групп в различные этапы наблюдения применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. В построении линейной модели применялся метод наименьших квадратов. В расчетах применяли программу Excel (Microsoft Office 2010) и ее надстройку «Пакет анализа», программу Statistica 10. Статистически значимыми считали различия при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований

Всего под наблюдением находилось 90 больных ЛС, из них 27 мужчин и 63 женщины, в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст – $43,7 \pm 12$ лет). У всех пациентов была констатирована бляшечная форма ЛС с признаками активности патологического процесса (в стадии эритемы и/или уплотнения с воспалительным венчиком по периферии очага).

Длительность заболевания у пациентов варьировала от 1 месяца до 10 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $3,6 \pm 1,2$ года. Давность заболевания до года наблюдалась у 37 больных (41,1%), от 1 до 5 лет – у 32 (35,6%), от 5 до 10 лет – у 21 (23,3%).

Средний возраст дебюта ЛС составил $40,9 \pm 11$ лет. Начало заболевания большая часть больных (57 (63,3%)) ни с чем не связывала, а 24 (26,7%) пациента – с климактерическим периодом, 7 (7,8%) – с беременностью, 2 (2,2%) – с предшествующей травмой на месте очага поражения.

Сопутствующие заболевания репродуктивной системы были выявлены у 23 (32,4%) больных (миома матки – у 9, фиброзно-кистозная мастопатия – у 7, эндометриоз – у 4, сальпингоофорит – у 3); сердечно-сосудистой системы – у 11 (15,5%) (гипертоническая болезнь – у 8, ишемическая болезнь сердца – у 3); заболевания желудочно-кишечного тракта – у 7 (9,9%) (хронический

гастрит — у 5, хронический холецистит — у 2); сочетанная патология – у 30 (42,6%) (сочетание патологии репродуктивной и сердечно-сосудистой систем – у 16, сочетание заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы – у 14).

У 15 (16,7%) больных было выявлено 2 очага, у 27 (30,0%) – 3, у 24 (26,6%) – 4, у 15 (16,7%) – 5, у 9 (10,0%) – 6. Локализация очагов была различна. У большинства пациентов – 46 (51,1%) отмечалось поражение 2 анатомических областей, у 9 (10,0%) – 3 и у остальных 35 (38,9%) очаги локализовались в пределах одной анатомической области. Чаще расположение очагов определялось на коже живота у 51 (56,7%) пациентов, у 27 (30,0%) – на коже груди, у 21 (23,3%) – на коже спины (с учетом поражения у одного пациента разных анатомических областей). При этом самые крупные очаги размером до 15 см находились на коже туловища. Практически одинаково часто высыпания локализовались на коже плеч и предплечий – 15,6% и 11,1% соответственно. Очаги поражения на нижних конечностях отличались зачастую симметричностью расположения и отмечались на коже бедер в 22,2% случаев, а на коже голей – в 13,3%.

При оценке состояния кожного патологического процесса с помощью предложенной 12-бальной системы во всех трех группах исследуемых больных клинические результаты лечения отличались на каждом этапе обследования.

Клинические результаты лечения больных локализованной склеродермией в группе I (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и применение метаболического средства)

Среднее значение суммы баллов клинических показателей у пациентов этой группы составляло $(1,1 \pm 0,7)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 1(1;2) (табл. 2, рис. 1). Патологические очаги лиловой окраски с сильно выраженной индурацией и жалобы на чувство покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий (0 баллов) – определялись у 5 (16,7%) пациентов. У 16 (53,3%) выявили розовые или лиловые элементы с сильно или умеренно выраженным уплотнением

соответственно на фоне субъективных ощущений (1 балл). У 9 (30,0%) больных были констатированы высыпания лилового или розового цвета со слабо или умеренно выраженной индурацией соответственно, вызывающие ранее упомянутые жалобы (2 балла).

На 7-е сутки выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) по критерию Вилкоксона изменения показателей кожного патологического процесса, среднее значение которых составило $(3,8 \pm 1,6)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 4(3;5) (табл. 2). Отмечалась общая тенденция положительной динамики. У 2 (6,7%) пациентов прекращалось прогрессирование высыпаний, но усиливалась субъективная симптоматика, у 26 (86,6%) – кожный патологический процесс стабилизировался, у 11 (36,6%) – жалобы сохранялись, а у 15 (50,0%) – стали менее выражены. Еще у 2 (6,7%) наблюдали уменьшение размеров очагов и степени их окраски, уплотнения и субъективных ощущений. У 2 (6,7%) пациентов при оценке кожного патологического процесса определяли 1 балл, у 3 (10,0%) – 2 балла, у 8 (26,7%) – 3, у 8 (26,7%) – 4, у 7 (23,3%) – 5 и у 2 (6,7%) – 8 баллов.

На 14-е сутки констатировано повышение среднего значения суммы баллов до $(5,1 \pm 1,6)$ баллов и до медианы с 25% и 75% распределения баллов равной 5(4;7). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,001$) (табл. 2). У 13 (43,3%) пациентов наблюдали стабилизацию кожного патологического процесса, при этом у 4 (13,3%) из них жалобы сохранялись, а у 9 (30,0%) – уменьшались. У 8 (26,7%) пациентов было определено побледнение высыпаний помимо уменьшения субъективной симптоматики. Еще у 7 (23,3%) наблюдаемых, кроме вышеперечисленных признаков, было констатировано снижение степени индурации в очагах поражений. И по-прежнему только у 2 (6,7%) пациентов отслеживали положительную динамику относительно интенсивности окраски, степени уплотнения, размеров высыпаний, а также выраженности субъективных ощущений. Таким образом, у 4 (13,3%) пациентов отмечено 3 балла, у 9 (30,0%) – 4, у 8 (26,7%) – 5, у 7 (23,3%) – 7, у 2 (6,7%) – 8 баллов.

На 21-е сутки также прослеживалась положительная динамика по сравнению с предыдущим этапом лечения по критерию Вилкоксона ($p < 0,001$). Среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(5,8 \pm 1,2)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 6(5;7) (табл. 2, рис. 2). У 4 (13,3%) больных жалобы стали менее выражены, на фоне чего у 9 (30,0%) – патологические очаги побледнели, а еще у 14 (46,7%) – сопровождалась размягчением. У 3 (10,0%) пациентов отслеживали положительную динамику относительно всех объективных и субъективных признаков. Так, у 2 (6,7%) пациентов констатировано 3 балла, у 5 (16,7%) – 4, у 11 (36,6%) – 5, у 7 (23,3%) – 6 и у 5 (16,7%) – 8 баллов.

К концу лечения в I группе по сравнению с этапом «до лечения» также выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$).



Рисунок 1 – Больная ЛС (группа I) до лечения



Рисунок 2 – Больная ЛС (группа I) после лечения

Клинические результаты лечения больных локализованной склеродермией в группе II (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, применение метаболического средства и высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы)

. Среднее значение суммы баллов клинических показателей (табл. 1) у пациентов группы составляло $(1,2 \pm 0,6)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 1(1;2) (табл. 2, рис. 3). У 4 (13,3%) пациентов констатировали 0 баллов, что соответствовало выявлению

патологических очагов лиловой окраски с сильно выраженной индурацией и предъявляемых жалоб. У 17 (56,7%) выявили 1 балл с учетом наличия розовых или лиловых элементов с сильно или умеренно выраженным уплотнением соответственно, а также возникающего чувства покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. Высыпания лилового или розового цвета со слабо или умеренно выраженной индурацией соответственно, вызывающие субъективные ощущения, соответствуют 2 баллам предложенной системы и были определены у 9 (30,0%) больных.

На 7-е сутки прослеживалось улучшение кожного патологического процесса, среднее значение суммы баллов составило $(4,1 \pm 1,7)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 4(3;5) (табл. 2). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,001$). У 1 (3,3%) пациента прекратилось прогрессирование патологического очага, но усилилась субъективная симптоматика. У 22 (73,4%) – отметили стабилизацию кожного патологического процесса, у половины из них – 11 (36,7%) жалобы сохранялись, а у остальных 11 (36,7%) – снизили свою интенсивность. Еще у 4 (13,3%) определили побледнение высыпаний и снижение субъективной симптоматики. У 1 (3,3%) наблюдали снижение степени окраски очагов, уплотнения и субъективных ощущений без изменения размеров. У 2 (6,7%) высыпания уменьшали свои размеры, интенсивность цвета и индурации, а также вызываемые ими ощущения. У 1 (3,3%) пациента при оценке кожного патологического процесса определяли 1 балл, у 3 (10,0%) – 2, у 9 (30,0%) – 3, у 8 (26,7%) – 4, у 2 (6,7%) – 5, у 5 (16,7%) – 6 и у 2 (6,7%) – 8 баллов.

На 14-е сутки установлено статистически значимое повышение среднего значения суммы баллов до $(6,9 \pm 2,0)$ баллов и до медианы с 25% и 75% распределения баллов равной 6(5;8). Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,001$) (табл. 2). У 15 (50,0%) на фоне сохраняющихся высыпаний наблюдалось их побледнение и уменьшение жалоб. Кроме вышперечисленных изменений у 6 (20,0%) констатировали

снижение плотности очагов поражения. Еще у 4 (13,3%) человек данная симптоматика сопровождалась уменьшением размеров элементов. Полное отсутствие субъективной симптоматики отмечено у 3 (10,0%) пациентов, причем у 2 (6,7%) из них определяли разрешение индурации. А еще у 2 (6,7%) патологические очаги полностью регрессировали. Так, у 9 (30,0%) пациентов отмечено 5 баллов, у 8 (26,7%) – 6, у 4 (13,3%) – 7, у 4 (13,3%) – 8, у 1 (3,3%) – 9, у 2 (6,7%) – 10 и у 2 (6,7%) – 12 баллов.

На 21-е сутки прослеживалась еще более выраженная положительная динамика. Среднее значение показателей кожного патологического процесса составило $(9,8 \pm 1,5)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна $9(9;11,5)$. Повышение по критерию Вилкоксона было статистически значимо ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 4). У 7 (23,3%) установили 8 баллов, что свидетельствовало о разрешении всех объективных и субъективных признаков заболевания. Отсутствие жалоб отмечено у 15 (50,0%) больных, а у 4 (13,3%) из них – отсутствие уплотнения в очагах, что объясняло у 7 (23,3%) пациентов 8 баллов, а у 9 (30,0%) пациентов 9 баллов, у 6 (20,0%) – 10. У оставшихся 8 (26,7%) выявили полный регресс дерматоза – 12 баллов.



Рисунок 3 – Больная ЛС (группа II) до лечения



Рисунок 4 – Больная ЛС (группа II) после лечения

Клинические результаты лечения больных локализованной склеродермией в группе III (лечение в соответствии с клиническими рекомендациями)

При оценке кожного патологического процесса по предложенной 12-балльной системе (табл.1) исходное среднее значение суммы баллов клинических показателей составляло $(1,1 \pm 0,6)$ балла и медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 1(1;1) (табл. 2, рис.5). Таким образом, у 4 (13,3%) пациентов выявили 0 баллов, что соответствовало очагам поражения лиловой окраски с сильно выраженной индурацией и наличием жалоб больных на беспокоящие субъективные ощущения. У 19 (63,3%) больных определили 1 балл с учетом появления розовых или лиловых элементов с сильно или умеренно выраженным уплотнением соответственно, а также присоединяющегося чувства покалывания, жжения, дискомфорта или парестезий. Высыпания лилового или розового цвета со слабо или умеренно выраженной индурацией соответственно, вызывающие субъективные ощущения, соответствуют 2 баллам предложенной системы и были констатированы у 7 (23,4%) больных.

На 7-е сутки проводимого лечения выраженной положительной динамики кожного патологического процесса не выявляли. Среднее значение клинических показателей составило $(2,4 \pm 1,1)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна 2(2;3) (табл. 2) У 2 (6,7%) пациентов наблюдали прогрессирование заболевания, которое заключалось в увеличении размеров имеющихся очагов и усилении субъективной симптоматики. У 17 (56,7%) больных прогрессирование высыпаний прекращалось, ощущения становились более интенсивными. У 11 (36,6%) человек определили стабилизацию кожного патологического процесса с сохранением субъективной симптоматики, выявленной на момент поступления больных. Таким образом, у 6 (20,0%) пациентов выявили 1 балл, у 13 (43,3%) – 2, у 4 (13,4%) – 3 и у 7 (23,3%) – 4 балла. По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях

баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «до лечения» и в срок наблюдения «7-е сутки» ($p < 0,001$).

На 14-е сутки повышение среднего значения суммы баллов составило $(4,1 \pm 0,9)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна $4(3,25;5)$ (табл. 2) У 13 (43,3%) пациентов кожный патологический процесс стабилизировался, при этом жалобы оставались прежними, как и на момент поступления. Еще у 13 (43,3%) – наблюдалось побледнение высыпаний на фоне сохраняющихся жалоб. У 4 (13,4%) – было выявлено уменьшение интенсивности окраски высыпаний, степень их уплотнения, а также выраженность субъективных ощущений. Так у 8 (26,7%) пациентов отмечено 3 балла, у 13 (43,3%) – 4, у 7 (23,3%) - 5 и у 2 (6,7%) – 6 баллов. По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «7-е сутки» и в срок наблюдения «14-е сутки» ($p < 0,001$).

На 21-е сутки прослеживался также незначительный рост среднего значения показателей кожного патологического процесса – $(5,4 \pm 1,4)$ баллов, а медиана с 25% и 75% распределения баллов была равна $5(5;6)$ (табл. 2, рис. 6). У 16 (53,3%) пациентов наступило побледнение высыпаний и уменьшилась субъективная симптоматика. У 9 (30,0%) больных, помимо вышеперечисленных признаков, было констатировано уменьшение степени индурации в очагах поражений. У 5 (16,7%) констатировано, что снижение интенсивности окраски и степени уплотнения высыпаний, выраженности субъективных ощущений сопровождалось уменьшением размеров патологических очагов. У 2 (6,7%) пациентов выявлено 3 балла, у 5 (16,7%) – 4 балла, у 11 (36,6%) – 5, у 7 (23,3%) – 6 и у 5 (16,7%) – 8 баллов. Доля пациентов (26,7%) с высокими баллами (8 баллов) статистически значимо по критерию χ^2 была больше на 21-е сутки по сравнению с долей (0%) аналогичных пациентов на 14-е сутки, а также по сравнению с показаниями до лечения ($p = 0,0195$).

По критерию Вилкоксона выявлено статистически значимое различие в распределениях баллов в этой группе пациентов в срок наблюдения «14-е сутки» и в срок наблюдения «21-е сутки» ($p < 0,001$). К концу лечения по сравнению с этапом до лечения также выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$).



Рисунок 5 – Больная ЛС (группа III) до лечения
Рисунок 6 – Больная ЛС (группа III) после лечения

Таблица 2 – Медианное и среднее значения суммы баллов клинических показателей кожного патологического процесса больных ЛС в различных группах на каждом этапе лечения (срок наблюдения)

Этап лечения	Медиана (25%;75%) и среднее значение $M \pm SD$ суммы баллов в сравниваемых группах		
	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)
До лечения	1(1;2) 1,1±0,7	1(1;2) 1,2±0,6	1(1;1) 1,1±0,6
7-е сутки	4(3;5)# 3,8±1,6	4(3;5)# 4,1±1,7	2(2;3)# 2,4±1,1
14-е сутки	5(4;7)# 5,1±1,6	6(5;8)# 6,9±2,0	4(3,25;5)# 4,1±0,9
21-е сутки	6(5;7)#* 5,8±1,2	9(9;11,5)#* 9,8±1,5	5(5;6)#* 5,4±1,4

Примечание: * - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения);# - статистически значимое различие от предыдущего этапа лечения

Согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (табл. 3) на этапе «до лечения» значения клинического показателя во всех трех группах пациентов не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Таблица 3 – Уровень достоверности различий значений показателя среди сравниваемых групп на различных этапах лечения

Этап лечения	Уровень достоверности по критерию Краскела-Уоллиса		
	Группа III и группа I	Группа III и группа II	группа I и группа II
До лечения	P>0,05	P>0,05	P>0,05
7-е сутки	P=0,001	P<0,001	P>0,05
14-е сутки	P=0,05	P<0,001	P<0,001
21-е сутки	P>0,05	P<0,001	P<0,001

На этапе лечения «7-е сутки» в I и II группах различия показателей от показателя группы III статистически значимо больше. Однако между группами I и II на этом этапе различие показателей не достоверно. К сроку наблюдения «14-е сутки» статистически значимо наименьшее значение показателя в группе III, затем в группе I и наибольшее значение наблюдается в группе II. На этапе лечения «21-е сутки» во II группе наибольшее значение показателя статистически значимо отличное от III и I групп (P<0,001). Но между III и I группами выявлено сближение показателей и статистически значимого различия не выявлено (P>0,05).

Значения медиан в исследуемых группах применили для построения прогностической статической линейной модели. Так как максимальное значение медианы равное 12 соответствует группе здоровых людей, то выразили медианы различных групп на наблюдаемых сроках лечения через долю от максимально возможного значения. Построенный динамический ряд относительных значений стремился к единице (показатель здоровых людей) и позволил выразить линейный тренд и прогнозировать сроки полного разрешения высыпаний (рис. 7).

Пересечение линии тренда с единичной прямой (здоровые пациенты) указывает на сроки, при которых у всех пациентов группы наступает регресс кожного патологического процесса. Для II группы полное разрешение

прогнозируется в срок 28-е сутки. В I группе прогноз полного регресса соответствует промежутку 42-49 суток, для III группы – 56 суткам.

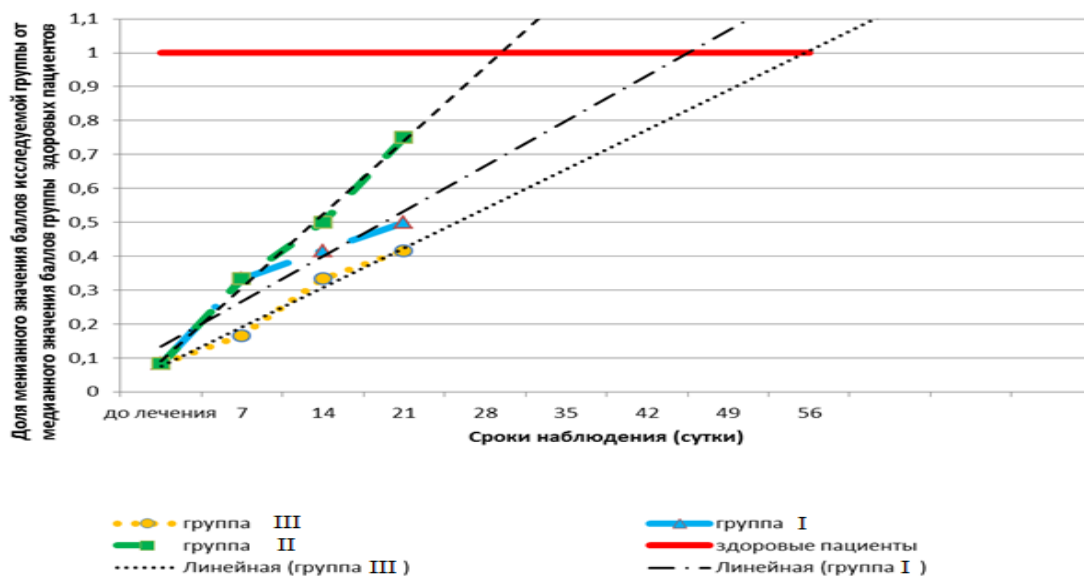


Рисунок 7. Линейная модель клинического показателя в сравниваемых группах пациентов

Исходя из полученных результатов оценки кожного патологического процесса на разных этапах терапии у больных в исследуемых группах, очевидно, что разработанный способ лечения обладает высокой клинической эффективностью, заключающейся в сокращении сроков лечения больных и, как следствие, курса системной и местной кортикостероидной терапии в 1,5-2 раза.

Сравнительная характеристика общей антиоксидантной активности в крови у больных локализованной склеродермией до и после лечения

Исследование общей антиоксидантной активности у больных ЛС до лечения показало, что АОС снижено на 43% по сравнению с практически здоровыми людьми, что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК ($p \leq 0,05$).

Оценка общей антиоксидантной активности периферической крови пациентов ЛС, получавших различные виды терапии свидетельствует о позитивных эффектах сочетанной антиоксидантной терапии, при которой активность АОС достоверно возрастает до $1,27 \pm 0,25$ ммоль/л против

0,89±0,07ммоль\л до лечения, и против 0,97±0,17ммоль\л после терапии в соответствии с клиническими рекомендациями (табл. 4). Однако антиоксидантное и антигипоксантное действие метаболического средства в сочетании с множественными эффектами высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы на фоне лечения в соответствии с клиническими рекомендациями продемонстрировало их преимущество. В частности, показатель АОС во II группе после лечения составил 1,65±0,13 ммоль/л, что на 85% больше исходного уровня и на 70% выше по сравнению с III группой ($p \leq 0,05$). Тогда как, в I группе увеличение АОС наблюдалось лишь на 30% относительно III (табл. 4).

Таблица 4 – Показатель общей антиоксидантной активности периферической крови пациентов ЛС

	До лечения	После лечения			Контрольная группа (n=20)
		Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	
АОС, ммоль/л	0,89±0,07*	1,27±0,25	1,65±0,13 [^] #	0,97±0,17*	1,56±0,18

*Примечание: * - достоверность отличий от контроля; [^] - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения); # - достоверность отличий от группы III ($p \leq 0,01-0,05$)*

Состояние микроциркуляции у больных локализованной склеродермией до и после лечения

При исследовании состояния микроциркуляции в очагах поражения у больных ЛС было выявлено снижение уровня кровотока до начала лечения. Показатель микроциркуляции, отражающий уровень перфузии единицы объема ткани за единицу времени, у пациентов I, II и III групп был достоверно ниже, чем у здоровых лиц, и составил 16,75±1,3 п.е., 16,67±1,1 п.е. и 16,69±1,1 п.е. соответственно. В то же время, напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла, отражающая влияние различных регуляторных факторов (Kv), и показатель колебания потока эритроцитов (δ) в вышеперечисленных группах больных

были повышены и составляли в среднем $14,74 \pm 2,8$ п.е., $14,79 \pm 2,7$ п.е., $10,24 \pm 1,1$ п.е. и $2,47 \pm 0,6$, $2,39 \pm 0,5$, $2,21 \pm 0,2$ соответственно (табл. 5).

Во всех группах больных отмечался рост показателя микроциркуляции после проведенной терапии: в 1,2 раза в I группе, в 1,4 раза во II группе и в 1,1 раз в III группе. Более значительное увеличение данного параметра во II группе можно расценивать как результат более выраженной перфузии кожи после воздействия высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы. Наблюдалось также снижение напряженности функционирования регуляторных систем микрососудистого русла и показателя колебания потока эритроцитов, δ и K_v , во всех группах. Однако после проведенного лечения в соответствии с клиническими рекомендациями в III группе достоверных изменений данных параметров от исходного уровня нами выявлено не было. Тогда как, в I и II группах δ и K_v статистически значимо снижались в среднем до $0,75 \pm 0,2$ пф.ед и $3,34 \pm 0,9\%$ соответственно в группе I и $0,72 \pm 0,2$ пф.ед и $3,29 \pm 0,7\%$ соответственно в группе II ($p \leq 0,05$) (табл. 5).

Таким образом, в I и II группах положительная динамика параметров микроциркуляции проходила более активно.

Таблица 5 – Показатели микроциркуляции в очагах поражения у больных ЛС

Параметры микроциркуляции	До лечения			После лечения			Контрольная группа (n=20)
	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Группа III (n=30)	
M, пф.ед.	$16,75 \pm 1,3^{\#}$	$16,67 \pm 1,1$	$16,69 \pm 1,1$	$20,45 \pm 1,2^*$	$22,46 \pm 1,3^*$	$19,14 \pm 1,2$	$21,45 \pm 1,4$
δ , пф.ед.	$2,47 \pm 0,6^{\#}$	$2,39 \pm 0,5$	$2,21 \pm 0,2$	$0,75 \pm 0,2^*$	$0,72 \pm 0,2^*$	$1,56 \pm 0,3$	$0,87 \pm 0,3$
K_v , %	$14,74 \pm 2,8^{\#}$	$14,79 \pm 2,7$	$10,24 \pm 1,1$	$3,34 \pm 0,9^*$	$3,29 \pm 0,7^*$	$7,24 \pm 1,1$	$4,37 \pm 0,8$

*Примечание: # - достоверность отличий от контроля; * - достоверность отличий от исходного уровня ($p \leq 0,05$)*

Сравнительная характеристика цитокинового профиля крови больных локализованной склеродермией до и после лечения

Данным исследованием показано, что для ЛС характерным является достоверное увеличение содержания провоспалительных цитокинов (TNF α , IFN γ , IL-1, 2, 6, 17) и снижение содержания противовоспалительных цитокинов (IL-4, 10) (табл. 6). При этом обращает на себя внимание тот факт,

что в наибольшей степени при ЛС усилена продукция IL-6 и IL-17 (в среднем, в 6 раз) относительно здоровых лиц. Кроме того, выявлено 3-х кратное повышение уровня содержания IL-2 и достоверное снижение уровня содержания противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. Также было констатировано двукратное увеличение сывороточной концентрации IFN γ .

Исследование влияния лечения в соответствии с клиническими рекомендациями на цитокиновый профиль периферической крови показало достоверное снижение ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, 2), а также возрастание значения противовоспалительного IL-4. Наряду с этим была выявлена лишь тенденция к снижению исходно высокого уровня провоспалительных IFN- γ и IL-17 и к повышению содержания IL-10. Полученные данные позволили определить достоверное двукратное уменьшение величины провоспалительного индекса у больных III группы (табл. 6).

В результате сочетания лечения в I группе обнаружено достоверно более выраженное, чем в III группе, увеличение содержания IL-4 (в 1,6 раза), а также снижение TNF- α (в 1,5 раза) (табл. 6).

При анализе полученных данных во II группе было выявлено, что у больных ЛС отмечено снижение в периферической крови IL-1, 6, TNF- α (в среднем на 50%) и увеличение IL-4 (на 75%) по отношению к группе III. Между тем, во II группе отмечалось снижение указанных провоспалительных цитокинов лишь на 30% и повышение содержания IL-4 – на 60%. Примечательно, что нормализация уровня содержания противовоспалительного IL-10 в целом не зависела от вида терапии ЛС, однако более выраженный прирост сывороточной концентрации данного цитокина имел место в I и II группах (табл. 6). Уровень IL-17 во II группе снизился (в 2 раза относительно исходного уровня) больше, чем в – других, но все еще не достигал диапазона нормы.

Таблица 6 – Иммунологическая эффективность коррекции оксидативных и цитокиновых нарушений у пациентов с ЛС

Показатель (пг/мл)	До лечения	После лечения			Контрольная группа (n=20)
		Группа сравнения (n=30)	I основная группа (n=30)	II основная группа (n=30)	
IL-1	9,13±1,30*	6,07±0,90*^	4,50±1,10*^	2,86±0,80^#	1,80±0,70
IL-2	9,80±2,30*	6,22±1,30*^	7,16±1,80*	5,73±1,60^	3,30±1,30
IL-4	4,45±0,60*	6,00±1,10*^	9,73±1,20*^#	10,48±1,90^#	14,20±4,80
IL-6	8,30±1,50*	5,90±1,70*	4,34±1,00*^	3,01±0,80^#	1,20±0,30
IL-10	1,11±0,40*	1,80±0,40	1,93±0,60	1,98±0,90	2,30±0,30
IL-17	6,74±1,31*	5,20±1,50*	4,70±1,20*	3,46±0,70*^	1,20±0,20
TNF-α	13,16±1,40*	8,50±1,20*^	5,50±1,10^#	3,94±0,90^#	3,50±0,30
IFN-γ	16,31±2,30*	11,30±1,90	10,81±1,30^	8,71±1,30^	9,10±1,20
АОС, ммоль\л	0,89±0,07*	0,97±0,17*	1,27±0,25	1,65±0,13^#	1,56±0,18

Примечание: * - достоверность отличий от контроля; ^ - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения); # - достоверность отличий от группы III ($p \leq 0,01-0,05$).

Следовательно, даже отсутствие данных о полной нормализации сывороточной концентрации IL-17 при достоверном его снижении, а также вхождение в диапазон контрольных значений провоспалительных IL-1, 6, и других цитокинов позволяет считать, что лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, сочетанное с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы, обладает выраженной иммунологической эффективностью.

Необходимо отметить, что оценка степени антиоксидантной защиты, а также определение показателей баланса про- и противовоспалительных цитокинов раскрывают новые возможности для понимания патогенеза ЛС и могут служить основанием для выбора вида терапии, имеющей своей целью снижение внутриклеточной продукции АФК и коррекцию хронического воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Уровень концентрации общих антиоксидантов у больных ЛС снижен на 43% по сравнению с практически здоровыми лицами ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о существенных дефектах системы контроля продукции АФК. Выявлены низкий показатель микроциркуляции относительно здоровых лиц ($p \leq 0,05$) и повышенные значения среднего квадратичного отклонения и коэффициента вариаций у пациентов исследуемых групп, что можно расценивать как снижение уровня кровотока в очагах поражения. Содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, 6, 2, 17) в крови больных ЛС по сравнению со здоровыми увеличено ($p \leq 0,01$), а противовоспалительных (IL-4, 10) – снижено ($p \leq 0,01$), что отражает процесс воспаления.

2. С учетом нарушений общей антиоксидантной активности и микроциркуляции разработан способ комплексного лечения ЛС, включающий метаболическое средство и местное применение высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы (патент на изобретение «Способ лечения ограниченной склеродермии» №2573986, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 23 декабря 2015 г.).

3. Комплексная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями в сочетании с метаболическим средством и высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы приводит к увеличению в периферической крови больных ЛС общей антиоксидантной активности на 85% от исходного уровня ($p \leq 0,05$). При этом отмечается повышение показателя микроциркуляции в 1,4 раза ($p \leq 0,05$), а также статистически значимое снижение среднего квадратичного отклонения и коэффициента вариаций в среднем до $0,72 \pm 0,2$ пф.ед и $3,29 \pm 0,7\%$ соответственно. У пациентов после комплексного лечения (группа II) в крови выявлено достоверное изменение уровня лишь некоторых

цитокинов: снижение провоспалительных (TNF-а, IL-1, 6) и повышение противовоспалительных (IL-4) по отношению к группе III ($p \leq 0,05$).

4. При оценке клинической эффективности предложенной комплексной терапии больных ЛС (группа II) выявлено статистически значимое повышение среднего значения показателей кожного патологического процесса ($9,8 \pm 1,5$) относительно других исследуемых групп ($p < 0,001$), что свидетельствует о начале регресса дерматоза у данной группы в более ранние сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным ЛС, бляшечная форма, с признаками активности патологического процесса (на стадии «эритемы» и/или формирование воспалительного венчика вокруг ранее существовавших очагов ЛС), при неэффективности проводимого ранее лечения без применения системных глюкокортикостероидных препаратов рекомендуется комплексное лечение:

- системная терапия: глюкокортикостероидные препараты (преднизолон 0,5 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки), ферментные препараты (гиалуронидаза 32 УЕ 1 раз в сутки внутримышечно ежедневно), вазодилататоры (пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки), метаболическое средство (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) по 760 мг двукратно – утром и вечером, с интервалом между приемами 8-10 часов, не позднее 17 часов, не менее чем за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой;

- наружная терапия: топические глюкокортикостероидные препараты (метилпреднизолона ацепонат, крем или бетаметазон, крем, наружно 1 раз в сутки в виде аппликаций);

- физиотерапия: электротерапевтический метод лечения, основанный на применении высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы с помощью аппарата «Ультратон – 03 - АМП» в режиме 22 кГц с выходным напряжением 3,0 кВ. Для проведения процедуры больной располагается в удобном положении на кушетке или стуле. Воздействие необходимо оказывать на каждый патологический очаг предварительно осушенный, свободный от металлических предметов, через марлевую салфетку с зазором над очагом 1-2 мм, путем плавного перемещения электрода, с экспозицией 10-20 секунд на 1 см² площади очага, однократно и ежедневно. Продолжительность процедуры зависит от площади воздействия. Курс лечения составляет 20 дней.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тлиш М.М. Заболеваемость ограниченной склеродермией в Краснодарском крае// Тлиш М.М., Сорокина Н.В.// Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №3. – С.31 – 35.
2. Тлиш М.М. Цитокиновые маркеры эффективности коррекции оксидативного стресса у больных ограниченной склеродермией / Тлиш М.М., Сорокина Н.В. //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11(№3). – С. 410 – 414.
3. Сорокина Н.В. Ультратонотерапия в комплексном лечении ограниченной склеродермии / Сорокина Н.В., Тлиш М.М. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №2. – С.55 – 58.
4. Пат. 2573986 Российская Федерация, МПК А61К 31/194. Способ лечения ограниченной склеродермии / Тлиш М.М., Гуменюк С.Е., Сорокина Н.В.; заявитель и патентообладатель КубГМУ, Тлиш М.М., Гуменюк С.Е., Сорокина Н.В.; заявл. 03.12.2014, опубл. 27.01.2016. Бюл. 3.
5. Тлиш М.М. Общая антиоксидантная активность крови больных ограниченной склеродермией и ее коррекция / Тлиш М.М., Сорокина Н.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13(№3). – С. 640 – 643.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЛС – локализованная склеродермия
 АФК – активные формы кислорода
 АОС – антиоксидантная система
 ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
 TNF – фактор некроза опухоли
 IFN – интерферон
 IL – интерлейкин
 пф.ед – перфузионные единицы