

*На правах рукописи*



**Осмоловская Полина Сергеевна**

**Оптимизация комбинированной терапии больных красным плоским лишаём с учетом патогенетических особенностей заболевания**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Тлиш Марина Моссошна**

**Официальные оппоненты:**

**Хлебникова Альбина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, профессор кафедры

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» декабря 2022 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Красный плоский лишай (КПЛ) является хроническим воспалительным и иммуноопосредованным заболеванием, поражающим кожу, волосы, ногти и слизистые оболочки [Ioannides D. et al., 2020]. Болезнь получила своё название от греческого слова *λειχήν*, что в переводе на русский означает «лишайник» или «древесный мох» и латинского слова *planus* - «плоский». В представленной зарубежной и отечественной литературе нет однозначных данных относительно этиологии этого заболевания [Тлиш М.М. и др., 2022]. Ключевое значение в патогенезе дерматоза, по мнению ряда ученых, отводится аутоиммунной деструкции кератиноцитов эпидермиса [Gorouhi F. et al., 2014]. Распространенность кожных форм КПЛ составляет примерно от 1,5% до 2,5% во всем мире. КПЛ слизистых оболочек встречается несколько чаще и регистрируется у 1,0%-4,0% населения.

Среди возможных причин возникновения КПЛ рассматриваются психогенные, инфекционные, генетические, токсико-аллергические, ферментативные и др. [Дороженок И.Ю. и др., 2016; [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/) ссылка активна на 05.08.2022; Neena S. et al., 2015].

Ряд исследователей подтверждает, что стресс является одним из ключевых факторов возникновения и распространения КПЛ. Это подтверждается тем, что у преобладающего числа больных КПЛ первые проявления заболевания и рецидивы развиваются после перенесённого психоэмоционального перенапряжения, послужившего провоцирующим фактором. Литературные данные также свидетельствуют о том, что стрессовые ситуации оказывают негативное влияние на здоровую кожу, запуская или усугубляя клиническую картину КПЛ [Neena S. et al., 2015]. При этом длительно протекающий дерматоз с выраженной манифестацией провоцирует и усугубляет депрессию у этих больных, что, в свою очередь, усложняет задачу перед клиницистами [Radwan-Oczko M. et al., 2018]. С другой стороны, косметический дефект и субъективные ощущения в виде зуда являются также дополнительным стрессором, который ухудшает течение дерматоза и снижает качество жизни. Распространенность тревоги и депрессии у пациентов КПЛ, по разным источникам, варьирует от 21 до 92% [Тиунова, Н.В. 2013; Hiremutt D.R. et al., 2020]. По некоторым данным, больным КПЛ с сопутствующей психопатологией может потребоваться особое внимание [Pokupec J.S. et al., 2009].

При лечении распространенных высыпаний КПЛ рекомендуется системная терапия, включающая использование глюкокортикостероидов, антималярийных препаратов, ароматических ретиноидов, цитостатиков, физиотерапевтических методов (ПУВА-терапии). Для

купирования зуда допускается использование препаратов, обладающих антигистаминной активностью – H1-блокаторов и анксиолитика гидроксизина [[https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/) ссылка активна на 05.08.2022].

Однако, принимая во внимание риск развития возможных побочных эффектов от препаратов, используемых в традиционной терапии, наличие значительного количества противопоказаний к их применению, а также взаимосвязь заболевания с психосоматическим статусом пациентов, перспективным является поиск методов, позволяющих сократить курс терапии с помощью воздействия на основные патогенетические составляющие.

### **Степень разработанности темы**

Рассматривая патогенез КПЛ с позиции стрессового повреждения кожи, ключевое значение приобретают данные о протекторном эффекте стресс-лимитирующей системы организма (СЛС). Основное действие СЛС направлено на выработку нейропептидов, в частности,  $\beta$ -эндорфинов, известных как «гормоны счастья», под действием которых происходит адаптация организма к стрессору [Савченко Е.С. и др., 2012]. Одним из методов, способных воздействовать на СЛС, является транскраниальная электростимуляция (ТЭС). В литературе описаны центральные и периферические эффекты ТЭС-терапии: регуляция психофизиологического состояния, антистрессорного воздействия, нормализация вазомоторных дисфункций и гормонального статуса, анальгезия, противозудное и иммуномодулирующее действие, ускорение репаративного регенерирования поврежденных тканей [Лебедев В.П. и др., 2009]. Кроме этого, ТЭС-терапия характеризуется безопасностью, высокой эффективностью, простотой применения, доступностью и экономической рентабельностью. Учитывая вышесказанное, применение данного метода для лечения больных КПЛ представляется перспективным и целесообразным.

Имеются отечественные работы, свидетельствующие о положительном терапевтическом результате ТЭС у больных с такими дерматозами как псориаз, экзема, атопический дерматит, акне и др. [Савченко Е.С. и др., 2012; Сизова В.Ю. и др., 2011; Силина Л.В. и др., 2009]. Показана клиническая эффективность данного метода у больных КПЛ с локализацией процесса только на слизистой полости рта, однако уровень  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови при этом не определялся [Баркова С.В., 2007].

Важным фактором, поддерживающим стрессовую реакцию у больных КПЛ, может быть зуд. Для его купирования при распространенных формах этого дерматоза в ФКР предусмотрено применение анксиолитика – гидроксизина [[https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic,_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/) ссылка активна на 05.08.2022]. Действие препарата направлено не только на симптоматическое уменьшение зуда, но и на купирование симптомов, связанных с

тревожными и депрессивными расстройствами, в связи с чем его также можно применять для стабилизации имеющихся психосоматических состояний у пациентов с КПЛ. Однако, сдерживающим фактором для широкого использования гидроксизина являются побочные эффекты, связанные с развитием снижения скорости психомоторных реакций у больных. В частности, это касается пациентов, управляющих транспортными средствами или профессия которых сопряжена с другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания [Orriols L. et al., 2017; Tashiro M. et al., 2005]. В связи с этим представляется целесообразным использование селективного анксиолитика - фабомотизола, не имеющего перечисленных выше побочных эффектов гидроксизина. При его применении не формируется лекарственная зависимость, не развивается синдром «отмены». При этом фабомотизол оказывает модулирующее действие на нейромедиаторные системы мозга, патология которых играет значимую роль в развитии депрессии, тревоги, нарушении сна и т.д. [Котова О.В. 2012]. Имеются также сведения о выраженном противозудном действии фабомотизола [Беккер Р.А. и др., 2022].

Одним из патогенетических звеньев в развитии КПЛ является нарушение иммунологической реактивности. Имеются работы, подтверждающие дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при данном заболевании [He Z. et al., 2017; Kurchenko A. et al., 2018]. Достаточно изученными являются IL-1b, INF- $\alpha$ , IL-10, однако ограничены данные о динамике на их фоне IL-1RA [Уджуху В.Ю. и др., 2015]. В связи с этим, изучение комплекса IL-1b, INF- $\alpha$ , IL-10 и IL-1RA может расширить представления о патогенезе КПЛ.

Учитывая вышеизложенные сведения о модулирующем влиянии ТЭС-терапии и фабомотизола на нейромедиаторные системы мозга, представляется перспективным изучение эффективности комплексного действия этих методов в лечении больных с распространённой типичной формой КПЛ. При этом в объективном контроле эффективности проводимой терапии использованы показатели динамики  $\beta$ -эндорфина и цитокинов (IL-1b, INF- $\alpha$ , IL-1RA и IL-10) плазмы крови.

### **Цель исследования**

Разработать эффективный комбинированный метод терапии больных красным плоским лишаем с учетом патогенетических особенностей заболевания на основе применения транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол.

### **Задачи исследования**

1. Оценить у больных с распространенной типичной формой КПЛ степень тяжести клинических проявлений с учетом индекса Index Lichen Planus (ILP); влияние зуда на повседневную жизнь пациентов с использованием общепринятого опросника Behavioral rating scores (BRS); психоэмоциональный статус – дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, DLQI), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (НАМ-А, НАМ-D).
2. Определить исходный уровень  $\beta$ -эндорфина; про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , Ил-1b), (ИЛ-10, ИЛ-1RA) у больных с распространенной типичной формой КПЛ.
3. Разработать способ комбинированного лечения больных с распространенной типичной формой КПЛ в сочетании с ТЭС-терапией и препаратом фабомотизол.
4. Оценить эффективность и переносимость разработанного комбинированного метода терапии больных с распространенной типичной формой КПЛ с помощью показателей ILP, BRS, ДИКЖ, НАМ-А, НАМ-D; уровня  $\beta$ -эндорфина, про- и противовоспалительных цитокинов плазмы крови (ФНО- $\alpha$ , Ил-1b), (ИЛ-10, ИЛ-1RA) и количеству выявленных побочных реакций.

### **Научная новизна**

1. Представлен опыт применения комбинированного лечения больных с распространенной типичной формой КПЛ в сочетании с ТЭС-терапией и препаратом фабомотизол.
2. Определен уровень  $\beta$ -эндорфина; про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , Ил-1b), (ИЛ-10, ИЛ-1RA).
3. Эффективность и переносимость комбинированной терапии подтверждена с помощью показателей ILP, BRS, ДИКЖ, НАМ-А, НАМ-D; уровня  $\beta$ -эндорфина, про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , Ил-1b), (ИЛ-10, ИЛ-1RA) и количеству выявленных побочных реакций.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан и внедрен комбинированный метод терапии больных с распространенной типичной формой КПЛ, включающий ТЭС и препарат фабомотизол, который позволяет сократить сроки продолжительности терапии, увеличить период ремиссии, а также улучшить психоэмоциональный фон больных и качество их жизни.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование 129 пациентов с распространенной типичной формой КПЛ. С целью изучения эффективности разработанного способа терапии все больные методом адаптивной рандомизации были разделены на 4 группы. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев.

Алгоритм обследования включал: сбор анамнеза и жалоб, осмотр кожи и слизистых оболочек, причины возникновения и длительность течения дерматоза. При необходимости пациенты были консультированы смежными специалистами (терапевтом, стоматологом, гастроэнтерологом, кардиологом, окулистом, неврологом, эндокринологом) для исключения тяжелой соматической патологии, которая может являться противопоказанием для принятия участия в данной работе.

В ходе исследования был использован клинико-диагностический комплекс, включающий оценку клинических проявлений с учётом ILP; влияние зуда на повседневную жизнь пациентов с помощью общепринятого опросника BRS; методы оценки психоэмоционального фона больных при помощи ДИКЖ, шкалы тревоги Гамильтона и шкалы депрессии Гамильтона; данные лабораторного исследования – содержание уровня  $\beta$ -эндорфина и цитокинов в плазме крови.

Полученные результаты подвергались сравнительному и статистическому анализу, который проводился с использованием пакета SPSS Version 26 (IBM, Chicago, USA).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 89 от 26.06.2020 года. У всех больных получено информированное письменное согласие на проведение исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комбинированный метод с применением ТЭС и препарата фабомотизол для лечения больных с распространенной типичной формой КПЛ является более эффективным, о чем свидетельствует статистически значимое снижение показателей ILP, BRS, ДИКЖ, НАМ-А, НАМ-В.
2. В процессе комбинированной терапии, включающей ТЭС и препарат фабомотизол, у больных с распространенной типичной формой КПЛ выявлено ее корригирующее действие с тенденцией к нормализации уровня  $\beta$ -эндорфина, а также про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , Ил-1 $\beta$ ), (ИЛ-10, ИЛ-1RA).
3. Предложенная комбинированная терапия, включающая ТЭС и препарат фабомотизол, является эффективным методом лечения больных с распространённой типичной формой КПЛ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Результаты проведенной научной работы соответствуют области исследования данной специальности.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанный метод комбинированной терапии больных распространенной типичной формой КПЛ с дополнительным применением ТЭС и анксиолитического препарата фабомотизол внедрен в практическую деятельность: ГБУ РО «КВД» г. Ростов-на-Дону, ГУЗ «СОККВД» г. Саратов, ГБУЗ ККВД МЗ КК г. Краснодар, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии» ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ (Курск, 28 апреля 2022 г.);
- научно-практической онлайн-конференции «Современная дерматовенерология: единство науки и практики» (Краснодар, 20 мая 2022 г.).

Апробация диссертации проведена 5 сентября 2022 г. на совместном заседании кафедр дерматовенерологии, общей и клинической патологической физиологии, иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором подготовлен обзор данных, опубликованных в отечественной и зарубежной медицинской литературе по исследуемой работе. Составлена база данных больных, принимавших участие в исследовании. Определены цели, задачи, методы исследования. Разработан дизайн исследования, осуществлен набор пациентов с распространенной типичной формой КПЛ. Проведено обследование и лечение больных. Дана оценка эффективности проведенного лечения в зависимости от его вариантов. Автор самостоятельно проанализировал

медицинскую документацию, произвел статистическую обработку полученных данных, обобщил полученные результаты, написал текст диссертации, а также большинство публикаций по теме исследования.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 7 работ, в том числе: научных статей в журналах, включенных в Перечень изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; иных статей по результатам исследования – 1; статей в сборниках материалов всероссийских научных конференций – 1, а также обзорные статьи – 2.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, включает в себя введение, 3 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 194 источника, в том числе 42 отечественных и зарубежных 152. В работу включено 23 иллюстрации и 16 таблиц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование проводилось в период с 2020 по 2022 гг. на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с клинической базой ГБУЗ ККВД МЗ КК.

Проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование 129 больных (85 женщин - 65,8% и 44 мужчины - 34,2%) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст –  $46,0 \pm 15,5$  года) с распространенной типичной формой КПЛ. Кожный патологический процесс имел как подострый, так и хронический характер. Длительность заболевания составляла от 1 до 42 месяцев ( $14,7 \pm 12,6$  месяца). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, распространенные типичные высыпания

КПЛ, отсутствие инфекционно-воспалительного процесса любой локализации, строгое соблюдение медицинских рекомендаций и графика обследования.

Критерии исключения: отсутствие подписанного информированного согласия, локализованные типичные высыпания КПЛ, а также другие формы дерматоза, беременность или лактация на момент исследования, тяжелая соматическая патология, пациенты с индивидуальной непереносимостью используемых препаратов, наличие противопоказаний для применения ТЭС – терапии (гипертоническая болезнь III стадии, травмы и опухоли головного мозга, судорожные состояния, эпилепсия, гипертонический криз, наличие вживлённых электростимуляторов, гидроцефалия, острые психические расстройства, повреждение кожи в местах наложения электродов), наличие противопоказаний к используемым в терапии лекарственным средствам.

Диагноз «КПЛ распространенный, типичная форма» устанавливался на основании клинической картины больного, характеризующейся наличием на коже множественных полигональных плоских папул сиреневого цвета с восковидным блеском, сетчатым рисунком (сетка Уикхема) и пупковидным вдавлением в центре. Местами папулы сливались в бляшки синюшно-фиолетового цвета с шероховатой, покрытой чешуйками поверхностью. Элементы сыпи симметрично располагались на коже туловища, сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, в области половых органов, паховых и межъягодичных складок. У 1 пациента были поражены также ладони и подошвы. Субъективно больных беспокоил зуд разной интенсивности от легкого до умеренного и выраженного, а также чувство стянутости кожи.

При постановке диагноза применялась 48 Международная классификация болезней X пересмотра, в которой основные клинические формы КПЛ представлены в классе XII (L00- L99) «Болезни кожи и подкожной клетчатки»: шифр L43 – лишай красный плоский.

Каждому больному проводилось клиническое обследование, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр кожных покровов и слизистых оболочек. Лабораторные исследования, включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, триглицеридов, холестерина и общего белка. Исследовали кровь пациентов на наличие маркеров вирусных гепатитов «В» и «С», антител к *T. pallidum*, ВИЧ-инфекцию.

Для исключения тяжелой соматической патологии, являющейся противопоказанием для участия в проводимом исследовании, все пациенты были консультированы смежными специалистами (стоматолог, гастроэнтеролог, кардиолог, окулист, терапевт, невролог, эндокринолог).

Давность заболевания до 12 месяцев наблюдалась у 91 (70,5%) больного, от 12 до 24 месяцев – у 23 (17,9%), от 24 до 42 месяцев – у 15 (11,6%).

Вовлечение в патологический процесс наружных половых органов наблюдалось в 13 (10,0%) случаях. Поражение слизистых оболочек полости рта отмечено у 28 (21,7%) больных. Изменение ногтевых пластин (истонченный вид и продольная исчерченность) отмечалось у 9 (7,0%) пациентов.

Манифестация и обострение дерматоза у большинства больных 89 (68,8%) были связаны с периодами острого психологического стресса или длительной тревожности, у 12 (9,3%) – перенесёнными инфекционными болезнями, у 5 (3,9%) – приёмом медикаментов, у 12 (9,3%) – имеющейся соматической патологией. Ещё 11 (8,5%) больных причину обострения указать не смогли.

По результатам исследования установлено, что подавляющее число больных имели постоянную работу – 65 (50,3%), второе место заняли пенсионеры – 29 (22,4%), третьи – временно неработающие – 14 (10,8%), четвёртое – учащиеся – 12 (9,3%). Остальные 9 (6,9%) были домохозяйками.

Сопутствующую патологию имели 102 (75,1%) пациента. Преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы – 37 (36,2%) и 26 (25,5%) соответственно. Патология гепатобилиарной системы отмечена у 19 (18,6%). Поражения эндокринной системы имели 12 (11,7%) человек, мочеполовой системы – 8 (7,8%). Терапия сопутствующей патологии не требовалась, имеющиеся заболевания находились в стадии ремиссии.

У всех исследуемых отмечался зуд различной интенсивности (от лёгкого и умеренного до выраженного), а также наличие раздражительности, тревожности, нарушения сна, социального дискомфорта.

Все больные методом адаптивной рандомизации были разделены на 4 сопоставимые по полу, возрасту, соматической патологии, клиническим и психологическим характеристикам группы.

В основную группу вошло 33 больных, которым была назначена терапия в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР) (гидроксихлорохин по 200 мг перорально 2 раза в сутки; наружно топический глюкокортикостероид). Дополнительно больным этой группы назначался метод ТЭС-терапии, а также анксиолитическое средство (фабомотизол) вместо гидроксизина.

ТЭС-терапию (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07062 от 28.04.2017 г.) использовали в режиме 77,5 Гц, начиная с тока не менее 1.5 мА. На каждом последующем сеансе силу тока увеличивали на 0,2-0,4 мА. Процедуру осуществляли посредством крепления электродов на голове пациента, которые накладывались на предварительно смоченные теплой водой прокладки и размещались в заушной и лобной областях. Анксиолитический препарат

фабомотизол (регистрационное удостоверение №ЛС-000861 от 23.07.2010 г.) назначали в режиме дозирования по 10 мг перорально 3 раза в день после приема пищи.

В группу сравнения I вошло 30 больных, которым было назначено лечение в соответствии с ФКР (гидроксихлорохин по 200 мг перорально 2 раза в сутки; гидроксизин по 25 мг перорально 2 раза в день; наружно топический глюкокортикостероид).

В группу сравнения II вошло 34 больных, которым было назначено лечение в соответствии с ФКР (гидроксихлорохин по 200 мг перорально 2 раза в сутки; наружно топический глюкокортикостероид). Вместо анксиолитического средства (гидроксизин) пациенты данной группы получали физиотерапевтический метод лечения ТЭС, основанный на применении биполярного тока.

В группу сравнения III вошло 32 больных, которым было назначено лечение в соответствии с ФКР (гидроксихлорохин по 200 мг перорально 2 раза в сутки; наружно топический глюкокортикостероид). Вместо анксиолитического средства (гидроксизин) пациенты данной группы получали анксиолитический препарат фабомотизол в режиме дозирования по 10 мг перорально 3 раза в день после приема пищи.

Контрольную группу составили 20 человек (практически здоровые).

Длительность стационарного лечения в обеих группах составила 21 день, период наблюдения после терапии – 3 месяца.

Результаты терапии оценивали на 7-е, 14-е и 21-е сутки. Определён единый алгоритм обследования, который включал: оценку клинических проявлений с учётом ILP; влияние зуда на повседневную жизнь пациентов с помощью общепринятого опросника BRS; изучение психоэмоционального состояния больных при помощи ДИКЖ; шкалы тревоги Гамильтона [Matza LS. Et al., 2010] и шкалы депрессии Гамильтона. До и после терапии проводилось оценка уровня  $\beta$ -эндорфина иммуноферментным анализом (ИФА) с помощью набора «CEA806Hu ELISA Cloud-Clone Kit for Beta-Endorphin (bEP)» (Китай), а также провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1b) и противовоспалительных (IL-1RA, IL-10) цитокинов (определяли методом твердофазного ИФА) с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies, Inc., США)). Объектом исследования служила плазма крови. Забор крови осуществляли в утренние часы, с 08:00 до 10:00, натощак. Кровь в объеме 4 мл набирали из кубитальной вены в пластиковые вакуумные пробирки «Vacutainer» с пробкой, содержащие EDTA. Кровь центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Полученную плазму крови после помещения в эппендорфы замораживали при температуре – 20 °С.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 89 от 26.06.2020 года. У всех больных получено информированное письменное согласие на проведение исследования.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2018, описательная статистика нормально распределенных данных производилась с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения и данных, не подчиняющихся нормальному закону с использованием медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q25% - Q75%). Соответствие распределения нормальному закону проверялось тестом Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov test). Статистическое сравнение средних осуществлялось с помощью непараметрических критериев: сравнение средних между двумя независимыми выборками производилось с помощью U-теста Манна-Уитни (Manna-Whitney's U-test), между двумя связанными выборками - с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона (Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs). Статистически значимыми считали различия при ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценивая показатель ИЛР до лечения в четырех группах, статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,001$ ) (Таблица 1). У всех исследуемых пациентов значение индекса находилось в пределах от 10 до 18 баллов, что соответствовало средней степени тяжести КПЛ.

При сравнении полученных данных на 7-е сутки от начала терапии в основной группе зарегистрировано статистически значимое снижение индекса ИЛР в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), тогда как в группе сравнения I – в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения II – в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения III – в 1,1 раза ( $p = 0,003$ ). На 14-е сутки в основной группе от начала лечения также зарегистрировано статистически значимое снижение индекса ИЛР в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ), тогда как в группе сравнения I – в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения II в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения III – в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). На 21-е сутки в основной группе были получены достоверно более низкие статистически значимые ( $p < 0,001$ ) показатели ИЛР, тогда как в группе сравнения I показатель ИЛР от начала терапии снизился в 2,9 раза ( $p = 0,003$ ), в группе сравнения II – в 6,5 раза ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения III – в 3,0 раза ( $p < 0,001$ ) (Таблица 1).

Так, редукция показателя ИЛР в основной группе составила 92,3%, в группе сравнения I – 65,3%, в группе сравнения II – 84,6%, а в группе сравнения III – 66,6%.

Надо отметить, что уже к 5-му дню лечения у большинства пациентов из основной группы и группы сравнения II было отмечено уплощение папул и снижение интенсивности их окраски, а в группе сравнения I и III такая динамика прослеживалась лишь на 7-8 сутки. Кроме этого, уже на 7-е сутки были выявлены межгрупповые статистически значимыми различия индекса ИЛР:

основная группа и группа сравнения II –  $p=0,011$ ; группа сравнения I и II –  $p<0,001$ ; группа сравнения II и III –  $p<0,001$ . Но между группами сравнения I и III статистически значимого различия не выявлено –  $p=0,948$ .

До проведения терапии все пациенты предъявляли жалобы на зуд различной интенсивности от легкого до умеренного и выраженного, а при оценке влияния зуда на повседневную жизнь этих больных, в зависимости от времени суток, с помощью опросника BRS были зафиксированы значения, которые статистически не отличались в исследуемых группах ( $p>0,001$ ) (Таблица 1). Однако, на фоне лечения у пациентов основной группы медиана показателя BRS уже на 14-е сутки составила 0 баллов (межквартильный диапазон (МКД) 0-0), тогда как в группах сравнения такие показатели были достигнуты лишь к 21-суткам (Таблица 1).

На фоне терапии выявлены следующие межгрупповые различия опросника BRS на 7-е, и 14-е сутки: основная группа и группа сравнения II ( $p=0,004$ ), ( $p<0,001$ ); группа сравнения I и II ( $p=0,342$ ), ( $p=0,252$ ); группа сравнения II и III ( $p=0,006$ ), ( $p=0,256$ ); группа сравнения I и III ( $p=0,250$ ), ( $p=0,123$ ) соответственно.

Таблица 1 – Показатели по уровню ILP, уровня выраженности зуда BRS

Показатели	Группа	До лечения	На 7-ой день лечения		На 14-ый день лечения			На 21-ый день лечения			
		Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	P <sub>1</sub>	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
ILP	Основная группа	13 (12–16)	8 (7–8)	<0,001	3 (2–4)	<0,001	<0,001	1 (1–2)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения I	13 (10,75–15)	11 (8,25–12)	0,001	6 (4,25–8)	<0,001	<0,001	4,5 (4–5,75)	<0,001	<0,001	0,003
	Группа сравнения II	13 (12–15)	9 (7–9)	<0,001	4 (3–6)	<0,001	<0,001	2 (1–2)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения III	12 (10–15)	10,5 (8–12,25)	<0,001	7(6–8)	<0,001	<0,001	4 (3–5)	<0,001	<0,001	<0,001
BRS	Основная группа	3 (3–4)	1 (1–2)	<0,001	0 (0–0)	<0,001	<0,001	0 (0–0)	<0,001	<0,001	0,083
	Группа сравнения I	3 (2–4)	2 (1,25–2,75)	<0,001	1 (0–1)	<0,001	<0,001	0 (0–0)	<0,001	<0,001	0,001
	Группа сравнения II	3 (3–3)	2 (1–2)	<0,001	1 (0–1)	<0,001	<0,001	0 (0–0)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения III	3 (3–4,25)	2 (2–3)	<0,001	0,75 (1–2)	<0,001	<0,001	0 (0–0)	<0,001	<0,001	<0,001

P<sub>1</sub> – результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определенный период лечения по сравнению с состоянием до лечения (использовался тест Вилкоксона)

P<sub>2</sub> – результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определенный период лечения по сравнению с состоянием через 7 дней лечения (использовался тест Вилкоксона)

P<sub>3</sub> – результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определенный период лечения по сравнению с состоянием через 14 дней лечения (использовался тест Вилкоксона)

Оценка ДИКЖ позволила выявить, что болезнь оказывала сильное влияние на качество жизни исследуемых, минимальный показатель ДИКЖ составил 12 баллов, а максимальное его значение составило 17 баллов. До лечения показатели ДИКЖ во всех группах статистически не отличались ( $p > 0.001$ ) (Таблица 2).

По мере нивелирования кожного патологического процесса наблюдалось постепенное снижение ДИКЖ.

На фоне проведенной терапии выявлены статистически значимые межгрупповые различия ДИКЖ на 7-е, 14-е и 21-е сутки: основная группа и группа сравнения II ( $p < 0,001$ ), ( $p < 0,001$ ), ( $p < 0,001$ ) группа сравнения I и II ( $p = 0,008$ ), ( $p < 0,001$ ), ( $p < 0,001$ ); группа сравнения II и III ( $p < 0,001$ ), ( $p < 0,001$ ), ( $p < 0,001$ ) соответственно. Между группами группа сравнения I и III статистически значимые отличия наблюдались только на 14 сутки ( $p = 0,005$ ), тогда как на 7-е и 21-е достоверных отличий не выявлено ( $p = 0,188$ ), ( $p = 0,089$ ).

Редукция ДИКЖ в основной группе составила 71,4%, в группе сравнения I – 53,3%, во II группе сравнения – 67,0%, в III группе сравнения – 53,8%.

В зарубежных и отечественных работах выявлено почти 100% ухудшение качества жизни у пациентов с КПЛ [Хайретдинова К.Ф. и др., 2016; Sawant N. et al., 2015]. Полученные нами данные о снижении ДИКЖ у больных с КПЛ полностью сопоставимы с вышеупомянутыми работами и демонстрируют сильное влияние КПЛ на различные аспекты жизни практически у 100% пациентов [Тлиш М.М. и др., 2021]. Это связано с большой распространенностью высыпаний, выраженностью субъективных ощущений, наличием высыпаний на открытых участках тела и повышенным психологическим дискомфортом пациентов, который становился причиной ограничений социальной и профессиональной активности.

Показатель тревоги до лечения соответствовал умеренным проявлениям, а депрессии – легким проявлениям. Тревога была выявлена у 95 (73,6%) человек, а депрессия – у 73 (56,5%). Остальные 34 (26,3%) не имели нарушений со стороны психоэмоционального фона, но жаловались на раздражительность, утомляемость, плохой сон.

До лечения медиана балла по шкале тревоги и депрессии Гамильтона у больных во всех группах соответствовала умеренным показателям тревоги, а депрессии – легким проявлениям и не отличалась статистически ( $p > 0.001$ ) (Таблица 2).

Редукция показателей тревоги и депрессии по шкале Гамильтона в основной группе составила 67,0% и 66,5% соответственно, в группе сравнения I – 46,6% и 46,1%, во II группе сравнения – 57,1% и 55,3% в III группе сравнения – 46,7% и 33,3%.

Таблица 2 – Показатели уровня ДИКЖ, шкалы тревоги Гамильтона (НАМ-А), шкалы депрессии Гамильтона (НАМ-Д)

Показатели	Группа	До лечения	На 7-ой день лечения		На 14-ый день лечения			На 21-ый день лечения			
		Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	P <sub>1</sub>	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
ДИКЖ	Основная группа	14 (13–15)	9 (9–10)	<0,001	4 (4–5)	<0,001	<0,001	3 (3–4)	<0,001	<0,001	0,001
	Группа сравнения I	15 (12–17)	13 (12–14)	0,006	8 (7,25–10)	<0,001	<0,001	7 (5,25–7)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения II	15 (12–16,75)	11 (10–13)	<0,001	6 (5–8)	<0,001	<0,001	5 (4–5)	<0,001	<0,001	<0,001
	Группа сравнения III	15 (12,75–17)	13 (12–16)	<0,001	9 (8–10)	<0,001	<0,001	7 (6–7)	<0,001	<0,001	<0,001
шкала тревоги Гамильтона (НАМ-А)	Основная группа	15 (6–17)	8 (6–10)	<0,001	5 (5–7)	<0,001	<0,001	5 (4–5)	<0,001	<0,001	0,004
	Группа сравнения I	15 (9–18)	12,5 (8,25–15)	0,061	11 (6–12)	<0,001	<0,001	8 (6–8)	<0,001	<0,001	0,003
	Группа сравнения II	14 (11–19)	9 (7–15)	<0,001	6 (6–9)	<0,001	<0,001	6 (5–7)	<0,001	<0,001	0,002
	Группа сравнения III	15 (8,75–17,25)	12 (7–15,25)	0,003	9 (6,75–13)	<0,001	0,025	8 (6,75–10)	<0,001	0,001	0,011
шкала депрессии Гамильтона (НАМ-Д)	Основная группа	9 (6–14)	5 (5–9)	<0,001	3 (3–6)	<0,001	<0,001	3 (3–4)	<0,001	<0,001	0,147
	Группа сравнения I	13 (6–14)	11 (6–11)	<0,001	8 (4–11)	<0,001	0,001	7 (4–8,5)	<0,001	<0,001	0,004
	Группа сравнения II	8 (6–15)	6 (5,25–9)	0,001	4 (3–7)	<0,001	<0,001	4 (3–6,25)	<0,001	<0,001	0,121
	Группа сравнения III	9 (6–13,25)	8 (6–12)	0,023	7 (6–8)	<0,001	0,005	6 (6–8)	<0,001	<0,001	0,005

P<sub>1</sub> – результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определенный период лечения по сравнению с состоянием до лечения (использовался тест Вилкоксона)

P<sub>2</sub> – результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определенный период лечения по сравнению с состоянием через 7 дней лечения (использовался тест Вилкоксона)

P<sub>3</sub> – результаты статистического сравнения средних значений по тестам в определенный период лечения по сравнению с состоянием через 14 дней лечения (использовался тест Вилкоксона)

Наше исследование подтвердило установленную ранее важную роль стресса в развитии КПЛ. В исследовании V.G.C. Hampf и соавт. только 48,2% пациентов с КПЛ слизистой оболочки полости рта были психически здоровы, тогда как 21,4% имели незначительные, 5,4% – умеренные и 5% – тяжелые психические расстройства [Hampf, VGC et al., 1987]. Наряду с этим у пациентов регистрировали обострение КПЛ на фоне эмоционального стресса. Распространенность депрессии у пациентов с КПЛ в предыдущих исследованиях варьировала от 21 до 92%, что соответствует полученным нами результатам, где тревогу выявили у 95 (73,6%), а депрессию – 73 (56,5%) пациентов [Тиунова Н.В. 2013; Глиш М.М. и др., 2022; Hiremutt D.R. et al., 2020; Lundqvist E.N. et al., 2006]. Причиной таких высоких показателей тревоги и депрессии в нашем исследовании, вероятнее всего, послужили такие факторы, как распространенность дерматоза, субъективно значимая локализация высыпаний на открытых участках кожных покровов и преобладание в исследовании больных женского пола. Как правило, у женщин отмечаются более интенсивные проявления тревожных и депрессивных расстройств после перенесенного стресса. Женщины также чаще имеют повышенную реактивность в ответ на возникновение дерматоза, низкую самооценку и более высокий уровень неудовлетворенности собственным телом [Дороженок, И.Ю. и др., 2016; Nolen-Hoeksema S. et al., 2001].

При оценке уровня  $\beta$ -эндорфина до терапии было выявлено достоверное его снижение, что свидетельствует об угнетении опиоидергической СЛС на стрессовую реакцию и требует его терапевтической коррекции (Таблица 3).

Роль  $\beta$ -эндорфина в патогенезе КПЛ к настоящему времени не изучалась. Однако, имеются работы, показывающие снижение уровня данного нейропептида при таких заболеваниях, как псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, атопический дерматит [Донцова, Е.В. 2015; Sha, J. et al., 2016]. Опиоидный пептид  $\beta$ -эндорфин является одним из важнейших медиаторов как иммунного ответа, так и психического состояния. Общеизвестно, что повышение  $\beta$ -эндорфина в плазме крови обуславливает подъем настроения, чувство комфорта и эйфории, рост самооценки, а снижение – возникновение тревожности и депрессии [Пшенникова М.Г. 2001; Глиш М.М. и др., 2022].

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов основной группы под влиянием ТЭС-терапии и препарата фабомотизол происходит статистически значимое повышение уровня  $\beta$ -эндорфина (в 2 раза) по отношению к результатам до терапии, то есть уровень  $\beta$ -эндорфина имел тенденцию к нормализации. В группе сравнения I зафиксированы снижение показателей  $\beta$ -эндорфина, что может быть связано с истощением функционирования опиоидергической системы с последующей недостаточной выработкой данного нейромедиатора в организме под влиянием стресса, а также хронического воспаления (Таблица 3). В группе сравнения II уровень данного нейропептида повысился, однако остался в 1,3 раза ниже здоровых

лиц ( $p < 0,001$ ), а также несколько ниже основной группы ( $p = 0,017$ ). В группе сравнения III уровень  $\beta$ -эндорфина повысился по отношению к показателям до терапии ( $p < 0,001$ ), однако остался в 2,5 раза статистически ниже здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), а также в 1,9 раза ниже группы сравнения II ( $p < 0,001$ ) (Таблица 3).

Таблица 3 – Средний показатель уровня  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови пациентов с КПЛ до и после терапии (пг/мл)

Показатель		Основная группа (n=33)	Группа сравнения I (n=30)	Группа сравнения II (n=34)	Группа сравнения III (n=32)	Контрольная Группа (здоровые лица) (n=20)
		Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
β-эндорфин	До лечения	34 (28-47)	33,5(28,25-40,5)	34(29-48,5)	33(30,5-42,5)	90,5(80-100,25)
	На 21-ый день лечения	69 (67-75)	32 (27,25-38,25)	66(58-71,75)	34(35,5-42,25)	
	Уровень значимости, р* (до vs после лечения)	<0.001	<0.001	<0.001	0,020	

\* Использован непараметрический критерий Вилкоксона для сравнения средних двух связанных выборок

Исходя из полученных результатов, комплексный метод лечения на основе включения в терапию ТЭС и фабомотизола способствовал статистически значимому повышению уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови этих больных.

Поскольку нарушение баланса в системе цитокинов рассматривается сегодня как важный механизм развития многих патологических процессов, [Семинский И.Ж. и др., 2015] представляла интерес исходная оценка некоторых провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1b) и противовоспалительных (IL-10, RAIL-1) цитокинов у пациентов с распространенной типичной формой КПЛ, а также уровень таковых после проведенной терапии в различных вариантах. В доступной литературе отсутствуют работы о влиянии комплексной терапии с применением ТЭС и препарата фабомотизол на уровень циркулирующих цитокинов у больных с распространенной типичной формой КПЛ.

Нами установлено, что у всех больных до лечения наблюдалось достоверное повышение провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  (в среднем 5 раз) и IL-1 $\beta$  (в среднем в 6 раз), а также противовоспалительного цитокина IL-1RA (в среднем в 4 раза) относительно здоровых лиц, что может свидетельствовать об активности иммунного воспаления (Рисунок 1). Количество IL-10 в сыворотке крови этих больных в разгар болезни был ниже (в 5 раз), чем в контрольной группе,

что, вероятно, отражает относительную слабость противовоспалительных систем при манифестации дерматоза (Рисунок 1).

Определение уровня цитокинов у исследуемых после лечения выявило статистически значимый иммунокорректирующий эффект от комплексной терапии, включающей ТЭС и фабомагизол ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты отражали более значимую тенденцию к нормализации исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, RAIL-1 ( $p < 0,001$ ) относительно групп сравнения (Рисунок 2).

Важно отметить, что наиболее выраженная клиническая эффективность терапии пациентов с КПЛ в основной клинической группе сочетается с максимальными признаками нормализации исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов.

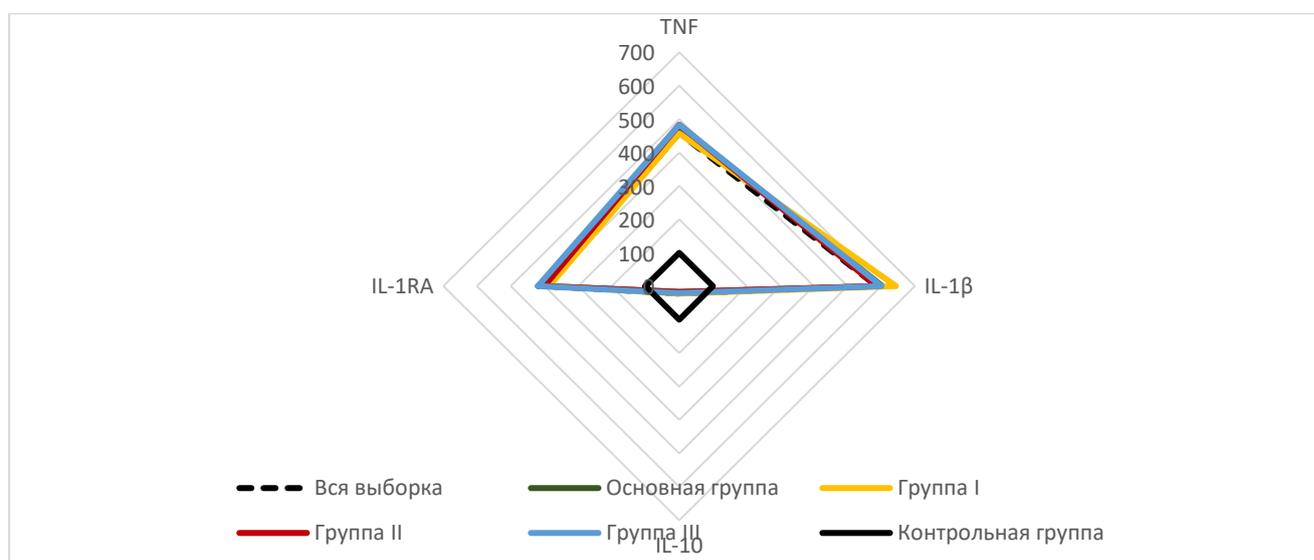


Рисунок 1 – Показатели уровня TNF-а, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-10 в сыворотке крови пациентов с КПЛ до лечения

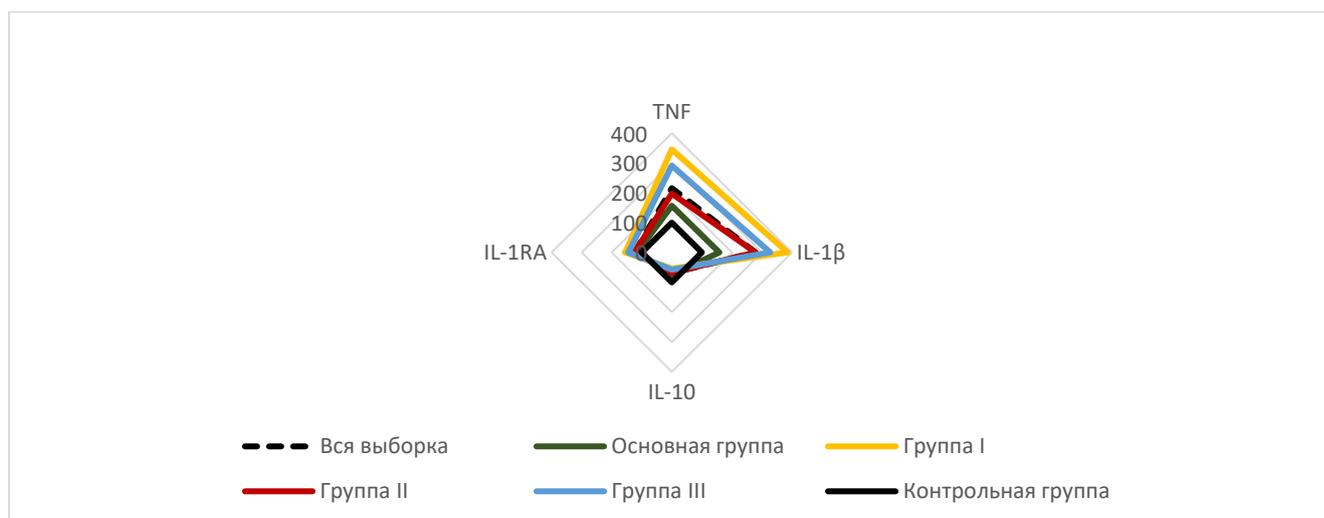


Рисунок 2 – Показатели уровня TNF-а, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-10 в сыворотке крови пациентов с КПЛ после лечения

При анализе наблюдаемых позитивных изменений цитокинов у пациентов, получавших в составе комплексной терапии ТЭС и фабомотизол, уместно учесть результаты клинико-экспериментальных исследований ряда авторов [Баева Т. А. и др., 2017; Гейн С.В. и др., 2007; Герцев А.В. и др., 2018]:

- анксиолитик фабомотизол является сильным агонистом  $\sigma 1$ -рецепторов, модулирующим активность нейромедиаторных систем мозга;
- механизм эффектов ТЭС-терапии связан с избирательной активацией стресс-лимитирующей системы (СЛС), опиоидергическое звено которой при стрессе синтезирует и секретирует эндогенный опиоидный пептид  $\beta$ -эндорфин;
- снижение образования  $\beta$ -эндорфина сопровождается активацией образования провоспалительных ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ) и подавлением синтеза и секреции противовоспалительных цитокинов ( $\text{IL-4}$ ,  $\text{IL-10}$ ).

Сегодня убедительно доказано, что к положительным эффектам действия ТЭС можно отнести не только нормализацию психофизиологического статуса и оптимизацию нейрогуморальной регуляции посредством усиления образования продукции  $\beta$ -эндорфина, но и снижение продукции провоспалительных цитокинов [Занин С.А. и др., 2017; Баева Т. А. и др., 2017].

В этой связи можно предположить, что одной из причин позитивных клинических эффектов терапии пациентов с КПЛ, наиболее выражены в основной клинической группе, может быть удачное сочетание традиционной рекомендуемой терапии с ТЭС-терапией и анксиолитиком фабомотизолом, способствующих образованию  $\beta$ -эндорфина, модулирующего продукцию патогенетически значимых цитокинов.

Все пациенты достаточно хорошо переносили лечение, побочных эффектов зафиксировано не было. В то же время в I группе сравнения 19 (65,7%) человек на протяжении курса терапии отмечали выраженную седацию, 2 (6,6%) – ухудшение качества сна и 4 (13,3%) предъявляли жалобы на сухость во рту. Следует отметить, что возникшие побочные эффекты в контрольной группе не послужили поводом для отмены препарата, так как сами больные сообщили, что субъективно чувствуют себя более спокойно.

При осмотре больных через 3 месяца после проведенной терапии рецидивы КПЛ в группе сравнения I имели место у 10 пациентов (33,3% случаев), в группе сравнения II у – 3 (8,8% случаев), в группе сравнения III у – 8 (25,0% случаев), тогда как в основной – только у 1 (3,0% случаев).

Включение ТЭС и препарата фабомотизол в комплексную терапию больных КПЛ способствует увеличению уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, положительному влиянию на цитокиновый статус, что ведет к более быстрому регрессу кожного патологического процесса, а

также положительно влияет на качество жизни пациентов и нормализует их психоэмоциональный фон.

## ВЫВОДЫ

1. При оценке клинической картины больных с распространенной типичной формой КПЛ установлено, что ILP соответствовал средней степени тяжести и входил в границы показателей от 10 до 18 баллов. Оценивая влияние зуда на повседневную жизнь этих больных, с помощью опросника BRS выявлено, что зуд различной интенсивности беспокоил всех больных и возникал в области высыпаний. По данным ДИКЖ, дерматоз оказывал значительное влияние на жизнь этих больных. Тревога была выявлена у 95 (73,6%) человек, а депрессия – у 73 (56,5%), остальные 34 (26,3%) не имели нарушений со стороны психоэмоционального фона, но жаловались на раздражительность, утомляемость, плохой сон.

2. Выявлено статистически значимое снижение исходного уровня  $\beta$ -эндорфина у больных с распространенной типичной формой КПЛ по отношению к здоровым лицам, что свидетельствует об угнетении опиоидергической стресс-лимитирующей системы на стресс реакцию. Отмечен цитокиновый дисбаланс в виде увеличения провоспалительных TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , а также повышение противовоспалительного IL-1RA и снижение IL-10, что может свидетельствовать об активности иммунного воспаления и относительной слабости противовоспалительных систем при манифестации дерматоза.

3. Разработан метод комбинированной терапии больных с распространенной формой КПЛ, основанный на применении ТЭС-терапии и анксиолитического препарата фабомотизол.

4. Разработанный метод способствует купированию клинических симптомов у больных с распространенной типичной формой КПЛ. Так, редукция ILP составила 92,3% против 65,3%, 84,6% и 66,6% в группах сравнения I, II, III соответственно ( $p < 0,001$ ). Полная редукция BRS произошла уже на 14 сутки терапии, тогда как в группах сравнения была достигнута лишь к 21-суткам. Отмечена нормализация психоэмоционального фона: редукция ДИКЖ у больных, принимавших ТЭС и фабомотизол, составила 71,4%, против 53,3%, 67,0% и 53,8% групп сравнения ( $p < 0,001$ ), а редукция шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, составила 67,0% и 66,5% против 46,6% и 46,1%, 57,1% и 55,3%, 46,7% и 33,3% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Разработанный метод лечения приводит к коррекции уровня  $\beta$ -эндорфина, что отражается в уменьшении уровня тревоги на 67,0% а депрессии 66,5%, и цитокинового профиля (статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение уровня TNF $\alpha$  в 3 раза, IL-1 $\beta$  – в 3,7 раза, IL-1RA – 3,3 раза и повышение IL-10 в – 4,4 раза по отношению к показателям до терапии, что

свидетельствует о купировании воспалительного процесса. Данный метод лечения хорошо переносился, побочных эффектов выявлено не было.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Применение ТЭС-терапии у пациентов с распространенной типичной формой КПЛ в течение 14 дней, начиная с первых суток по 40 минут в день и препарата фабомотизол по 10 мг 3 раза в день в течение 21 дня в комплексе со стандартной терапией приводит к более выраженной положительной динамике в отношении индексов ILP, ДИКЖ, шкалы тревоги и депрессии Гамильтона. К концу лечения отмечалось улучшение общего состояния, нормализация сна, стабилизация психоэмоционального фона.

Рекомендовать ТЭС-терапию и препарат фабомотизол при распространенной типичной форме КПЛ со стандартным лечением. ТЭС- терапию применять по средством крепления электродов в заушной и лобной областях в режиме 77,5 Гц, начиная с силы тока не менее 1.5 мА. На каждом последующем сеансе силу тока увеличивать на 0,2-0,4 мА. Процедуру проводить ежедневно продолжительностью 40 мин. Курс составляет 14 процедур. Анксиолитический препарат фабомотизол назначается в режиме дозирования по 10 мг перорально 3 раза в день после приема пищи. Курс терапии – 28 дней.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор / М.М. Тлиш, **П.С. Осмоловская** // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, N 2. – С. 104-119.
2. Тлиш, М.М. Красный плоский лишай: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор) / М.М. Тлиш, **П.С. Осмоловская** // Лечебное дело. – 2021. – N 4. – С. 140-147.
3. Тлиш, М.М. Оптимизация терапии больных красным плоским лишаем с применением транскраниальной электростимуляции / М.М. Тлиш, **П.С. Осмоловская** // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т49, N 8. – С. 516–524.
4. Тлиш, М.М. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции и препарата фабомотизол в комплексном лечении больных красным плоским лишаем / М.М. Тлиш, **П.С. Осмоловская** // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т. 24, N 5. – С. 467-476.
5. Тлиш, М.М. Методы терапии красного плоского лишая. Перспективы на будущее / М.М. Тлиш, **П.С. Осмоловская**, Н.Л. Сычева // XV Санкт-Петербургские дерматологические чтения /

Под ред. Самцова А.В., Соколовского Е.В., Разнатовского К.И. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». 2021. – С.125-127.

6. Тлиш, М.М. Транскраниальная электростимуляция в терапии больных красным плоским лишаем: влияние на опиоидергическую систему и клиническая эффективность / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // **Лечебное дело.** – 2022. – N 1. – С. 89-95.

7. Тлиш, М.М. Транскраниальная электростимуляция и анксиолитик фабомотизол в комплексной терапии больных красным плоским / М.М. Тлиш, П.С. Осмоловская // **Врач.** – 2022. – Т. 33, N 5. – С. 83-88.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**ВАК** – высшая аттестационная комиссия

**ГКС** – глюкокортикостероиды

**ДИКЖ** (Dermatology Life Quality Index, DLQI) – дерматологический индекс качества жизни

**Ил (IL)** – интерлейкин

**ИФА** - иммуноферментный анализ

**КПЛ** – красный плоский лишай

**ПУВА** - псорален и ультрафиолет А

**СЛС** – стресс-лимитирующая система

**ТЭС** - транскраниальная электростимуляция

**ФКР** – Федеральные клинические рекомендации

**ФНО (TNF)** – фактор некроза опухоли

**BRS** - behavior rating scores

**НАМ-А** - шкалы тревоги Гамильтона

**НАМ-D** – шкалы депрессии Гамильтона

**ILP** – Index lichen planus