

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Красильникова Екатерина Сергеевна

Оптимизация лечения пациентов с почесухой взрослых

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Зайнуллина Олеся Николаевна

Уфа – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Почесуха взрослых: современные представления об этиологии и клинических особенностях	14
1.2. Патогенетические механизмы почесухи взрослых	19
1.2.1. Нейропептиды и их роль в патогенезе почесухи взрослых	19
1.2.2. Триптаза и ее роль в патогенезе почесухи взрослых	23
1.3. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения при хронических дерматозах	26
1.4. Современные подходы к лечению и оценке эффективности терапии почесухи взрослых	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	42
2.1. Общая характеристика выборки, объем и дизайн исследования.....	42
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Клинические методы исследования и применяемые оценочные шкалы.....	45
2.2.2. Методы лабораторных исследований.....	47
2.2.3. Метод оценки качества жизни.....	47
2.2.4. Методы оценки психоэмоционального статуса	48
2.3. Методы лечения.....	50
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1. Результаты клинического и лабораторного обследования больных с почесухой взрослых.....	56
3.2. Оценка клинической эффективности пролонгированной терапии антигистаминным препаратом Левоцетиризин	65
3.3. Определение прогностической значимости уровня β -триптазы в сыворотке крови больных почесухой взрослых.....	72

3.4. Оценка психосоматического состояния больных чесоткой взрослых.....	78
3.5. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии чесотки взрослых с применением темгиколурила.....	82
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЕПРЕССИИ (HDRS).....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТРЕВОГИ (HARS)	131
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ШКАЛА РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ.....	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Почесуха взрослых (пруриго) является одним из тяжелых нейроаллергодерматозов и характеризуется кожными высыпаниями в виде папуловезикул, полушаровидных инфильтрированных папул, красновато-бурой окраски, сопровождающиеся интенсивным изнуряющим зудом.

Лечение почесухи затруднено из-за сложного патогенеза заболевания [96]. Ряд исследователей высказались о связи почесухи с болезнями нервной системы. Эта взаимосвязь отмечается выраженным кожным зудом в ответ на эмоциональное раздражение [12,61]. Зуд кожи оказывает крайне негативное влияние на качество жизни пациентов [181, 183]. Известно, что в патофизиологии кожного зуда большое значение имеет дисбаланс нейропептидов и их рецепторов [64]. В отечественной и зарубежной литературе появляется достаточно много сообщений о вовлечении нейропептидов в патогенез почесухи взрослых [98, 225]. Ключевую роль в развитии зудящих дерматозов играет субстанция Р из семейства такикининов. Этот нейропептид действует как нейромедиатор и иммунный модулятор, высвобождаясь из периферических нервов под действием гистамина и непосредственно вызывая зуд, отек и расширение сосудов [234].

Для диагностики почесухи определенное значение имеет определение в сыворотке крови концентрации β -триптазы, продуцирование которой происходит, в основном, в тучных клетках, что делает их ключевыми эффекторными участниками аллергических реакций [133, 172,196]. В результате активации и дегрануляции мастоцитов при дерматозах, сопровождающихся кожным зудом, уровень триптазы в крови всегда возрастает [56,171], что может послужить диагностическим маркером дегрануляции тучных клеток при различных зудящих дерматозах [166].

В лечении почесухи взрослых регламентируется использование антигистаминных препаратов, действие которых обусловлено угнетением

секреции медиаторов аллергического воспаления [73]. Учитывая хроническое течение и высокую вероятность рецидивов заболевания, необходимы долгосрочные клинические исследования по изучению влияния антигистаминных препаратов не только на улучшение клинической симптоматики, профилактику рецидивов, но и на повышения качества жизни больных почесухой взрослых [54].

При почесухе взрослых высыпания на открытых участках кожи и интенсивный зуд не просто ухудшают качество жизни, но и провоцируют психологические нарушения. Эти нарушения, в свою очередь, снижают эффективность стандартного лечения и усугубляют течение болезни [57, 83]. В связи с этим терапия невротических расстройств у больных почесухой взрослых представляет собой одну из актуальных задач при лечении этого дерматоза.

Таким образом, необходимым является более детальное изучение патофизиологии почесухи взрослых и разработка современных комплексных методов диагностики и лечения данного дерматоза. Для этого требуются дополнительные фундаментальные и более обширные исследования популяции больных.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной литературе появляется все больше доказательной информации, что нейропептиды вовлечены в патогенетические процессы возникновения почесухи взрослых, среди которых наиболее значимыми являются субстанция Р [155,199]. Определенную роль в патогенезе почесухи играет и β -триптаза [133,172,196], повышенный уровень которого является диагностическим маркером дегрануляции тучных клеток [166] и может применяться качестве биомаркера для прогнозирования активности патологического процесса и оценки эффективности лечения.

В медицинской практике общепризнано отрицательное воздействие заболеваний кожи на качество жизни пациента, а также сочетание дерматозов и психосоматических расстройств [36, 49, 192]. Значительное ухудшение качества

жизни наблюдается при почесухе [152, 215], которая сопровождается хроническим, изнурительным зудом [194]. Проведенное исследование выявило, что у больных почесухой взрослых имелись социально-психологические специфики личности, что позволило включить этот дерматоз в категорию психосоматических заболеваний [42]. Необходимы дальнейшие исследования психоэмоциональных аспектов почесухи взрослых и поиск эффективных способов психокорригирующего лечения.

Среди антигистаминных препаратов, используемых для лечения почесухи, наиболее перспективным является левоцетиризин. В многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях левоцетиризин показал свою безопасность при длительных курсах терапии аллергодерматозов [27,46,74]. Целесообразным является пролонгированный курс левоцетиризина, что обеспечит купирование обострения и длительную ремиссию заболевания.

Приведенные данные указывают, что в изучении патогенеза почесухи взрослых, влияния дерматоза на качество жизни и психоэмоциональное состояние больных, методов лечения накоплены определенные знания, однако до настоящего времени сохраняются нерешенные проблемы. В связи с вышеизложенным необходимость разработки комплексного подхода к лечению почесухи взрослых определило актуальность работы и обосновало ее цель и задачи.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения почесухи взрослых за счет обоснованного пролонгирования курса антигистаминных препаратов и включения в схему лечения анксиолитика.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клиническое течение почесухи взрослых на основании оценки лабораторных показателей и дерматологического статуса пациентов.
2. Определить прогностическую значимость уровня β -триптазы в сыворотке крови пациентов с почесухой взрослых.

3. Изучить терапевтическую эффективность пролонгированного применения антигистаминного препарата второго поколения Левоцетиризин.

4. Оценить характер психосоматических нарушений у больных чесоткой взрослых с использованием шкал Гамильтона для оценки депрессии и тревоги и шкалы Спилбергера-Ханина для оценки уровня реактивной и личностной тревожности.

5. Оценить клиническую целесообразность дополнительного назначения темгиколурила к стандартной терапии чесотки взрослых и его влияния на психосоматическое состояние пациентов.

6. Разработать и апробировать алгоритм диагностики и лечения чесотки взрослых с учетом результатов оценки дерматологического статуса, уровня β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови и тревожно-депрессивной симптоматики, провести оценку его эффективности.

Научная новизна

В настоящей работе впервые изучено содержание β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови у больных чесоткой взрослых.

На основании анализа уровня концентрации β -триптазы в сыворотке крови у больных чесоткой взрослых впервые разработаны и апробированы способы прогнозирования степени тяжести заболевания и дана оценка эффективности лечения.

Впервые оптимизировано лечение чесотки взрослых с помощью пролонгированного применения антигистаминного препарата второго поколения Левоцетиризин.

Впервые изучено влияние чесотки взрослых на уровень тревоги и депрессии у больных и оптимизирована терапия заболевания с включением в комплексное лечение анксиолитика темгиколурил.

Впервые разработан алгоритм диагностики и лечения чесотки взрослых, обосновывающий дифференцированный подход к ведению пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования для практического здравоохранения обоснована необходимость детального изучения клинико-анамнестических данных, патогенетических факторов (содержание β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови), психосоматического состояния больных почесухой взрослых с целью установления факторов, которые влияют на неблагоприятное течение заболевания.

Разработанный способ прогнозирования степени тяжести почесухи взрослых на основании оценки уровня концентрации β -триптазы в сыворотке крови позволяет оптимизировать подход к лечению пациентов. Этот способ позволяет повысить результативность терапии данной клинической группы.

Для практического здравоохранения обоснована необходимость пролонгированного курса (до 12 недель) антигистаминного препарата второго поколения Левоцетиризин, который купирует обострение и обеспечивает длительную ремиссию заболевания.

Доказана рациональность и необходимость включения в комплексную терапию больных почесухой взрослых с сопутствующими психосоматическими нарушениями анксиолитика темгиколурил, что позволяет уменьшить тревожно-депрессивную симптоматику и повысить уровень качества жизни больных.

Для клинической практики предложено рациональное использование разработанного алгоритма диагностики и лечения в зависимости от клинико-анамнестических данных, патогенетических факторов, эффективности стандартной терапии, наличия психосоматических нарушений и иных факторов, отрицательно влияющих на течение почесухи у пациентов.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Исследование с набором пациентов осуществлялось на базе ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер (г.Уфа), диагностической лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России. Пациентам с почесухой взрослых, включенным в обследование, проведено полное клиническое обследование с установкой степени тяжести дерматоза, оценкой интенсивности зуда, негативного влияния кожного заболевания на качество жизни, психосоматического состояния. При сборе анамнеза методом анкетирования больных устанавливался возраст начала заболевания, триггерные факторы дебюта дерматоза, продолжительность заболевания, проведенная терапия. На основании данных медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) регистрировали сопутствующие заболевания.

Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, определены цель и задачи, разработаны план, методология и методы исследования.

Было проведено комплексное обследование и базовое лечение 95 больных с клиническими проявлениями почесухи взрослых. После оценки психоэмоционального статуса было выделено 40 больных без психосоматических нарушений, из них 20 пациентов вошли в основную группу, 20 – в группу сравнения. Больным основной группы в качестве пролонгированной системной терапии был продолжен прием левоцетиризина по 5 мг 1 раз в сутки до 3 месяцев. В группе сравнения лечение ограничилось базовой терапией.

Пациентам с выявленными невротическими нарушениями (n=45), неврологом был дополнительно назначен анксиолитик темгиколурил по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

В работе были использованы следующие методы:

1. Клинико-anamнестические методы обследования.
2. Определение уровней концентрации субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови.
3. Анкетирование больных с использованием шкал:

- Оценка индексов зуда (Визуальная аналоговая шкала и Пруриндекс),
 - Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI),
 - Шкала оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS),
 - Шкала оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS).
4. Методы лечения: пролонгированный прием левоцетиризина, прием анксиолитика темгиколурил.
5. Методы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с почесухой взрослых характерно длительное рецидивирующее течение заболевания, средняя и тяжелая степени дерматоза, высокий уровень дерматологических индексов зуда, повышенное содержание β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови, негативное влияние дерматоза на качества жизни, наличие психосоматических нарушений.
2. Определение концентрации β -триптазы в сыворотке крови у больных с почесухой взрослых подтверждает связь показателя с тяжестью клинических проявлений дерматоза. Все это может рассматриваться в качестве биомаркера для прогнозирования активности патологического процесса и для оценки эффективности лечения.
3. Назначение антигистаминного препарата второго поколения Левоцетиризин, обладающего высоким потенциалом эффективности и безопасности, в качестве средства пролонгированной антигистаминной терапии почесухи взрослых, является необходимой мерой в стратегии контроля над заболеванием.
4. Также в комплекс терапевтических и профилактических мероприятий у больных почесухой взрослых необходимо включить методы, направленные на коррекцию психосоматических нарушений, а применение в комплексном лечении

больных чесоткой взрослых препаратом темгиколурил способствует значительному повышению качества жизни больных данным дерматозом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология: п. №2 «Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний)», п. №3 «Вариабельность клинических проявлений дерматозов и ИППП. Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков и ИППП. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях и ИППП», п. №4 «Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП», п. №5 «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи, ИППП с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, строгим соблюдением критериев включения и невключения в исследование, объемом анализируемого материала, применением высокоспецифичных объективных методов диагностики и лечения чесотки

взрослых, а также применением современных методов статистической обработки полученных в исследовании данных.

Основные положения диссертационной работы были представлены на:

- 87-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2022);
- 13-м Всероссийском Форуме Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2023);
- Республиканской научно-практической конференции дерматологов и косметологов «Современные вопросы дерматологии и косметологии» (Уфа, 2023);
- Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматологии и косметологии» (Уфа, 2024);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология: от инноваций к практике» (Уфа, 2025),
- Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Уфа, 2025);
- Республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и косметологии (Уфа, 2025»);
- заседании проблемной комиссии «Проблемы инфектологии и лабораторной медицины» и кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 38 от 25.06.2025).

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном его участии на всех этапах диссертационного исследования: выбор направления исследования диссертационной работы, определение методологии и общей концепции исследования, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработка дизайна исследования, формулировка цели и

задач, сбор биологического материала, статистическая обработка, интерпретация и анализ данных клинических и лабораторных исследований.

Автор самостоятельно участвовал в подготовке всех научных публикаций и апробаций результатов исследования, а также в написании и оформлении данной рукописи диссертации.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации отражены в 13 печатных работах, в том числе: 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 научная статья – в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 6 иных публикаций, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции, 2 патента Российской Федерации, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 134 страницах машинописного текста. Работа содержит в себе четкие структурные этапы: введение, обзор литературы, описание используемых материалов, методов исследования и лечения, собственные результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список. В диссертации представлены 24 таблицы в тексте и 4 таблицы в приложениях, 13 рисунков, иллюстрирующих основные результаты проведенной работы. Список литературы представлен 235 источниками, из которых 103 отечественных и 132 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Печесуха взрослых: современные представления об этиологии и клинических особенностях

Печесуха взрослых или пруриго – заболевание с хроническим течением, относящееся к группе нейроаллергодерматозов, основными симптомами которого являются интенсивный зуд и расчесы. Характеризуется возникновением на кожных покровах папуловезикул, полушаровидных папул [126].

Попытки определить сущность и этиологию печесухи предпринимались ещё до того, как Фердинанд Гебра (Австрия) описал симптоматику синдрома. Параллельно английский дерматолог Роберт Виллан, один из основателей современной дисциплины, классифицировал пруриго как самостоятельную нозологическую единицу. Основой для этих работ послужила система кожных болезней Йозефа Пленка [61].

Согласно исследованию, проведенному в 1976 году в Великобритании, распространенность пруриго среди взрослого населения составляла 8,2% [232]. По современным оценкам исследователей, в США и Великобритании распространенность пруриго составляет 1–2,5 на 10 000 человек. При анализе 1037 пациентов с печесухой женщины страдали данным недугом значительно чаще (22%), чем мужчины (13,9%) [200; 43]. При этом среди женщин заболевание чаще возникало в возрасте 18–30 лет, рецидив мог наблюдаться во время менопаузы, а у мужчин – в возрасте 40–50 лет [84].

Патогенез заболевания формируется под воздействием комплекса эндо- и экзогенных триггеров. Эндогенные триггеры включают в себя нарушения нейроэндокринной регуляции (сахарный диабет, дисфункции щитовидной, паращитовидных желез, надпочечников); хроническую патологию желудочно-кишечного тракта; состояния, сопровождающиеся эндотоксикозом (обтурация кишечника, перитонит, опухолевый распад при гемобластозах и новообразованиях); а также инвазии паразитов и простейших [23, 65].

В 1886 году профессор И.Ф. Зеленев высказывался о связи болезней нервной системы и дерматологических заболеваний [12]. Далее профессор Н.Н. Топорков (1926) доказал взаимосвязь неустойчивости нервной системы, которая отвечает сильным зудом в ответ на эмоциональное раздражение, с возникновением элементов пруриго [61]. Все это говорит о существенной роли в возникновении почесухи расстройств вегетативной нервной системы и негативных жизненных событий, таких как одиночество, стрессы, навязчивые состояния, неврозы, психозы. Наиболее подвержены заболеванию люди в депрессивном состоянии (18%), чем не страдающие депрессией (9%) [232].

Экзогенные факторы, способные спровоцировать почесуху, включают несколько категорий. В первую очередь, это определенные лекарственные средства, такие как витамины, опиоиды, противомаларийные препараты и гормональные препараты, в то время как влияние других групп медикаментов остается не до конца ясным. Важную роль играют и пищевые аллергены, среди которых традиционно отмечают мед, орехи, острые, соленые и копченые продукты, а также экзотические фрукты, ягоды и грибы. Кроме того, триггером может стать контакт с насекомыми через укусы, ужаления, прикосновение или вдыхание микрочастиц [24, 65, 88].

Общепринятая классификация почесухи включает в себя детскую, взрослых, узловатую. Также почесуха существует в двух формах: острой и хронической [96]

Острая форма заболевания чаще встречается у молодых и женщин среднего возраста, нередко с чертами невротизации. Кожные проявления представляют собой симметричные, плотные, сильно зудящие папулы куполообразной формы, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи. Их размер варьирует от нескольких миллиметров до 2 сантиметров (от булавочной головки до горошины), они не сливаются между собой [50]. Папулы имеют бледно-розовую окраску и покрыты большей частью кровянистыми корками. Также наблюдаются расчесы, беловатые рубчики на местах бывших высыпаний, окруженные пигментированной зоной [206]. Сыпь в основном локализуется на разгибательных поверхностях конечностей, нижней части живота, реже на других участках тела. Как правило,

сгибательная поверхность конечностей и лицо в патологический процесс не вовлекаются [86, 161]. При острой форме больной может чувствовать недомогание, слабость, повышение температуры тела на протяжении 2–3 дней. В общей сложности заболевание длится от 2 недель до 4 месяцев [86]. Пациентов изнуряет интенсивный зуд, вынуждающий их травмировать кожу ногтями, руками и подручными предметами. Для снятия зуда они регулярно используют расчески, скребки, пилочки или металлические линейки, что превращается в своеобразный ежедневный вынужденный ритуал. Кратковременное облегчение после расчесов, сопровождающихся болью и жжением, что лишь усугубляет ситуацию. Постоянная травматизация усиливает воспаление и пролиферацию тканей, что может привести к вторичной пиодермии (фурункулы, фолликулиты) и полиаденопатии [1]. Пациенты при чесании кожи чувствуют кратковременное облегчение, что в конечном итоге приводит к нарастанию зуда и к более интенсивному расчесыванию. Такой процесс обуславливает цикл «зуд – расчесы», вследствие которого появляются очаги лихенификации и экзематизации кожи, образуются эрозии, эксфолиации, изъязвления, геморрагические корки [177]. Цикл «зуд – расчесы» является критическим состоянием, которое способствует сенсibilизации нейронов, то есть усилению передачи сигналов зуда в зоны периферической и центральной нервной системы [122]. У пациентов отмечаются невротические расстройства на разных уровнях, нарушение сна, бессонница, нервное возбуждение, что доводит больных до истощения. Все это приводит к развитию порочного круга под названием «стресс – дерматоз – стресс», который способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.

Отличительной особенностью хронической чесухи является тяжелое и длительное течение, более 6 недель, с эпизодами ремиссии и рецидивами. Отмечаются хронический, не прекращающийся ни днем, ни ночью интенсивный зуд, наличие единичных или множественных, обычно симметрично расположенных зудящих папул и происходит постепенное распространение зудящих высыпаний по всему кожному покрову. Общее состояние пациентов ухудшается, заболевание продолжается до конца жизни. Кожа приобретает

грязновато-коричневую окраску [122]. На спине участки, свободные от повреждений из-за невозможности пациента дотянуться до них, образуют так называемый «знак бабочки».

Хроническая форма чесотки вызывает сильнейший зуд, интенсивность (по числовой шкале от 0 до 10) составляет 8. Кроме зуда, больные испытывают на травмированных участках кожи сочетание покалывания, жжения, жара и холода [141].

Был проведен ретроспективный анализ биоптатов кожи у 136 пациентов с чесоткой. Исследователи выявили общую совокупность гистологических результатов. Вероятнее всего, это было связано с разными стадиями поражения, разными участками биопсии и глубины эксфолиации. Отмечалось повышение регуляции провоспалительных медиаторов – IL-31 и вещества P в нервных волокнах, что способствовало нейрогенному воспалению. Наблюдалась гипертрофия дермальных нервов в пораженных участках кожи, однако отсутствовали функциональные нарушения периферических нервов. Кроме того, при хронической форме пруриго было найдено сопутствующее разрежение внутриэпидермальных нервных волокон, которое, вероятно, происходило из-за расчесывания и постепенно проходило по мере заживления поражений [230].

Однако эти морфологические изменения у пациентов с пруриго не отражали функциональную невропатию, как выявилось при функциональном тестировании С-волокон, при котором дисфункции обнаружено не было. Развитие цикла «зуд – расчесы» имеет решающее значение в хронической форме заболевания. Как упоминалось выше, провоспалительные медиаторы и нейрогенное воспаление вызывают зуд, ведущий к расчесыванию. Расчесывание само по себе вызывает дисфункцию кожного барьера и разрушение эпидермальных нервных волокон, что способствует активации ретроградных сигнальных путей, а это приводит к усилению зуда. Более глубокое понимание патофизиологии предполагает, что гиперчувствительные нервы играют важную роль в развитии хронической формы чесотки [235].

С целью определения клинического профиля и тяжести хронической почесухи было проведено исследование с опросом пациентов в медицинских центрах Германии, Северной, Центральной, Восточной и Южной Европы. Всего участвовало 12 стран, были включены 509 пациентов с пруриго взрослых, которые оценивали за предыдущие 24 часа интенсивность зуда от умеренного до сильного. Из них 71% больных испытывали зуд часто или всегда, 53% считали, что это явление отрицательно сказывается на их повседневной жизни, а 49% пациентов считали интенсивность зуда наиболее обременительным аспектом заболевания, за которым следовали видимые кожные поражения в 21% случаев. Большинство пациентов не знали об этиологии заболевания, которое способствует появлению пруриго (64%). Психические заболевания стояли в сопутствующем диагнозе у 19% [121].

Эксперты Европейской дерматологии говорят о необходимости определения классификации терминов для того, чтобы исключить путаницу среди дерматологов и специалистов других медицинских областей. Это обосновывается тем, что термин «пруриго», введенный более 200 лет назад Робертом Вилланом для описания зудящих папул, использовался без четких критериев для обозначения различных морфологических элементов. В силу наличия множества возможных клинических проявлений почесухи существует и множество терминов («пруриго Бенъе», «узловатое пруриго», «пигментное пруриго» и т.д.). Эксперты Европейской дерматологии выделили хроническое пруриго с четырьмя подтипами: папулезный, узловой, бляшечный и пуповинный тип [141].

Два подтипа хронической почесухи (узловатая и мультиформная) выделили японские ученые, ретроспективно исследовавшие их клинические особенности. Они сравнили возраст, пол, распространенность сопутствующих заболеваний и выяснили, что пациенты с мультиформным подтипом были старше, в основном страдали мужчины и чаще имели сахарный диабет. Узловатым подтипом пруриго в равной степени страдали мужчины и женщины, а в этиологии наиболее часто значились хронические инфекции [124].

Таким образом, клинические проявления почесухи взрослых многообразны. Авторы утверждают, что очень важно выявить этиологические факторы возникновения почесухи у пациента для дальнейшей тактики ведения, устранения триггерных причин возникновения дерматоза, открытия новых эффективных лекарственных средств, для разработки реабилитационных программ и минимизации медикаментозного воздействия на пациента. Необходима преемственная работа медицинских специалистов, таких как невропатолог, гастроэнтеролог, гинеколог и психотерапевт [51, 88].

Осведомленность врачей о многообразии клинических проявлений почесухи взрослых открывает возможность своевременно выявить и провести дифференцировку дерматоза, предупредить возникновение рецидивов и осложнений.

1.2. Патогенетические механизмы почесухи взрослых

1.2.1. Нейропептиды и их роль в патогенезе почесухи взрослых

Зуд кожи является важнейшим симптомом многих дерматозов и оказывает крайне негативное влияние на качество жизни пациентов, приводит к психологическому дистрессу и нарушению сна [154, 181, 183]. Наиболее выраженный кожный зуд сопровождает почесуху взрослых.

Недавние отечественные и зарубежные работы по изучению хронических дерматозов отмечают сложные механизмы патогенеза кожного зуда [6, 35, 121, 156]. При некоторых дерматозах ощущение зуда связано с активацией рецепторов окончаний безмиелиновых гистамин-чувствительных периферических нервных волокон С-типа – пруритогенами. Зуд как важная составляющая процессов воспаления в коже вызывается при стимуляции этих нервных волокон [221].

Исследования последних лет представляют информацию о том, что одними из медиаторов, ответственных за развитие кожного зуда, являются нейропептиды, высвобождаемые в нервных окончаниях. В центральной или периферической

нервной системе происходит синтез нейропептидов, которые представляют собой белковые молекулы, влияющие, в свою очередь, на ее функции [10]. Термин «нейропептид» введен в 1969 году нидерландским биологом David de Wied [62]. Результаты исследований показали, что нейропептиды способствуют дегрануляции тучных клеток, повышают секрецию медиаторов воспаления, в частности гистамина. Они также являются хемоаттрактантами для лейкоцитов (индуцируя их пролиферацию), способствуют продукции иммуноглобулинов G и M, стимулируют высвобождение IL-1, IL-6, TNF- α и обуславливают кожный зуд [147]. Обеспечение взаимодействия нервной и иммунной систем – главная биологическая активность нейропептидов. Поскольку эти молекулярные субстанции обладают иммуномодулирующими свойствами, они способны обеспечивать передачу сигналов от нервной системы к иммунной и регулировать иммунологические функции [216].

В патофизиологии кожного зуда при кожных воспалительных процессах существенную роль играет дисбаланс нейрорегуляторных процессов в нервных волокнах кожи, нейропептидов и их рецепторов [63].

В отечественной и зарубежной литературе появляется все больше доказательной информации, что нейропептиды вовлечены в патогенетические процессы возникновения почесухи взрослых [41, 98]. Считается, что кожные проявления при почесухе взрослых связаны с увеличением количества сенсорных нейропептидов, что может обуславливать интенсивный зуд, сопровождающий почесуху. Из-за того, что нейропептиды могут непосредственно связываться с рецепторами зуда или опосредованно способствовать высвобождению гистамина, усиливаются воспалительные процессы в коже у пациентов с почесухой [115].

Ключевым звеном в нейрогуморальной функции организма является взаимодействие нейропептида с рецептором, который воспринимает информацию и инициирует ответную реакцию клетки [9]. В результате сложных межпептидных взаимодействий при участии разных медиаторов и цитокинов запускаются реакции, в результате которых по принципу каскадных превращений образуются нейропептиды. Каждые предыдущие регуляторные пептиды способны

индуцировать определенную группу других нейропептидов, обладающих теми же модулирующими свойствами [225]. Вследствие этого короткоживущие регуляторные нейропептиды обеспечивают длительное воздействие на кожные покровы пациентов.

Наиболее значимыми нейропептидами при хронических дерматозах являются субстанция Р и пептид, родственник гену кальцитонина. Именно они способны обеспечивать передачу сигналов между нервными и специфическими клетками (лимфоцитами, нейтрофилами, клетками Лангерганса и кератиноцитами) у пациентов с кожным зудом [199]. Согласно результатам клинических наблюдений, характерной чертой чесотки взрослых является повышенное содержание указанных нейропептидов. Фактор роста нервных волокон, который высвобождается из тучных клеток, сверхэкспрессируется при чесотке и может индуцировать гиперсекрецию данных нейропептидов из чувствительных волокон, что приводит к отложению нейропептидов в зудящих морфологических элементах кожи [155].

Субстанция Р – нейропептид, принадлежащий к семейству нейропептидов тахикинина, играет важную роль и как нейромедиатор, и как стимулятор клеточного иммунного ответа, является ответственным за ноцицептивные эффекты. Доказано, что субстанция Р, освобождаясь из гистамин-чувствительных периферических нервных волокон, способствует развитию зуда, отека и вазодилатации в коже [216].

Субстанция Р принимает активное участие в развитии воспалительного процесса, причем она может влиять на него как непосредственно, воздействуя на сосудистое русло, так и опосредованно, активируя соответствующие клетки и системы организма [175].

Прямое действие этого нейропептида заключается в способности оказывать влияние на сосуды, увеличивая их проницаемость [150]. За счет того, что субстанция Р оказывает сосудорасширяющее действие, усиливает капиллярную проницаемость в коже, развиваются эритема и отек тканей [175]. Непрямое

действие субстанции Р представлено стимуляцией секреции тучных клеток и увеличением притока и накопления лейкоцитов в коже [207].

Субстанция Р запускает цепь физиологических реакций, в которые включаются цитокины, макрофаги, кератиноциты, интерферон- γ . Взаимодействие этих веществ вызывает специфическую дегрануляцию тучных клеток, что подтверждается повышением секреции лейкотриенов, гистамина и фактора роста нервов [164]. Под влиянием субстанции Р вызывается пролиферация Т-лимфоцитов, индуцированная антигенами, митогенами или связыванием Т-клеточного рецептора [128], в результате чего инициируется ответная реакция специфических клеток [169].

Таким образом, субстанция Р считается нейротрансмиттером и, высвобождаясь из холинергических нервных окончаний, является основным медиатором нейрогенного воспаления, приводя к различным патофизиологическим реакциям. В результате создается порочный круг, который усиливает первоначальное воспаление и способствует распространению воспалительного процесса в коже [234]. Более того, возникают благоприятные условия для развития воспалительной реакции при отсутствии сенсибилизации организма, что имеет важное значение для патогенеза многих хронических дерматозов [146].

Другим активным нейропептидом в организме человека считают кальцитонин-ген-регулируемый пептид (CGRP). Последний является важным маркером нейровоспаления кожи. Он высвобождается из периферических нервных волокон С-типа и локализуется в периваскулярных сенсорных нервах [140].

Научными исследованиями установлено повышение экспрессии CGRP в нервных волокнах кожи больных пруриго [120]. Доказано, что под действием CGRP расширение артериол продолжительно сохраняется, что способствует развитию стойкой эритемы при хронических дерматозах [116]. Данный нейропептид стимулирует пролиферацию кератиноцитов, что способствует дозозависимому высвобождению медиаторов воспаления за счет дегрануляции

тучных клеток. Помимо этого, нейропептид CGRP обладает иммунорегуляторной активностью со сдвигом Th1-клеточной активности к Th2-ответу [178].

В отличие от субстанции Р нейропептид CGRP обладает возможностью ингибирования созревания и миграции клеток Лангерганса за счет индукции IL10. В то же время пептид, связанный с геном кальцитонина, как и субстанция Р, активно участвует в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса в коже [118]. Выявленные различия уровня CGRP в сыворотке крови больных пруриго взрослых по сравнению с лицами без патологии кожи свидетельствуют о значении данного нейропептида в патогенезе заболевания [6].

Таким образом, нейропептиды субстанция Р и CGRP играют важную роль в патогенезе чесотки взрослых, обеспечивая связь между иммунокомпетентными и нервными клетками, обладая способностью воздействовать на сосудистое русло, выступая в качестве медиаторов зуда [41]. Приведенные данные свидетельствуют об актуальности и перспективности исследований в этом направлении, поскольку полное понимание механизмов действия нейропептидов и их роли в хронических воспалительных заболеваниях кожи нуждаются в дальнейшем изучении.

1.2.2. Триптаза и ее роль в патогенезе чесотки взрослых

При аллергических дерматозах и хронических воспалительных заболеваниях кожи может быть повышено содержание триптазы в сыворотке крови [55, 104, 170]. Триптаза является трипсиноподобным ферментом, обнаруживаемым в секреторных гранулах мастоцитов и базофилов. Продуцирование триптазы происходит в основном в тучных клетках (концентрация последней в мастоцитах примерно в 300 раз больше, чем в базофилах), что делает их ключевыми эффекторными клетками аллергических реакций [133, 172, 196].

Термин «триптаза» включает в себя несколько различных форм фермента: α , β , γ и δ , причем β -триптаза – это преобладающая в гранулах мастоцитов изоформа фермента. β -триптаза на сегодняшний день является наиболее изученной формой фермента и обычно подразумевается под общим термином «триптаза». Считается,

что она играет ключевую роль во внеклеточных процессах и в значительной степени определяет развитие как патологических, так и физиологических реакций организма [171].

Физиологическая роль триптазы до конца не изучена, однако известны ее разнообразные провоспалительные эффекты, в том числе инактивация бронхорасширяющих медиаторов, разрушение вазоактивного интестинального пептида, усиление проницаемости сосудистой стенки и экспрессии молекул адгезии 1-го типа. В результате активации и дегрануляции мастоцитов уровень триптазы в крови возрастает [201]. Активация мастоцитов сопровождается характерными «аллергическими» симптомами в виде кожного зуда, крапивницы, ринореи, чихания, кашля и слезотечения и может иногда достигать степени анафилаксии. Для дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с симптомами активации мастоцитов, проводятся лабораторные исследования, в том числе тестирование на триптазу крови [174].

Синдром активации тучных клеток описан относительно недавно. Его диагностируют у больных на основании клинических особенностей и повышения уровня триптазы в сыворотке крови [56, 229]. В норме уровень последней в сыворотке крови при исследовании должен быть менее 1 нг/мл. В связи с трудностью выявления таких низких количеств фермента принято считать, что в норме β -триптаза не определяется. Временное повышение уровня служит клиническим маркером, подтверждающим тяжелые реакции, такие как анафилаксия. Локальное повышение триптазы в назальном, бронхиальном и слезном секрете – объективный признак состоявшейся аллергической реакции немедленного типа [102]. Предложена оценка уровня триптазы в ротовой жидкости до и после провокации в качестве биомаркера пищевой аллергии [22]. Считается, что повышенный уровень триптазы является диагностическим маркером дегрануляции тучных клеток [166]. Время полужизни триптазы больше, чем, например, гистамина, что делает триптазу очень удобным и достоверным клинико-лабораторным маркером активации мастоцитов [125].

Биологические эффекты β -триптазы зависят от механизма дегрануляции и имеют важное значение в развитии воспаления, аллергии, формировании защиты организма от инфекционных агентов [8]. Триптаза обладает высокой биологической активностью по отношению ко многим клеточным и неклеточным компонентам тканей.

Значительный вклад триптазы в развитие воспалительной реакции обеспечивается ее способностью активировать протеаз-активируемые рецепторы 2-го типа (PAR-2). Стимуляция данных рецепторов, экспрессированных на гладкомышечных клетках и кератиноцитах кожи, индуцирует митогенный ответ, что в итоге приводит к отеку эпителиальных клеток, ощущению зуда и формированию других клинических признаков воспаления [186]. В афферентных нейронах посредством активации рецепторов PAR-2 триптаза участвует в развитии нейрогенного воспаления [119].

Действие триптазы на ткани и клетки носит амбивалентный характер, проявляя как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Тем не менее, преобладающей функцией фермента является инициация воспаления. Этот процесс характеризуется усилением сосудистой проницаемости и активным привлечением гранулоцитов в очаг поражения [165].

Распространение (генерализация) аллергической реакции опосредована несколькими механизмами действия триптазы. Ключевой из них – способность фермента усиливать высвобождение гистамина. Гистамин, в свою очередь, стимулирует дополнительный выброс триптазы, создавая порочный круг, который передаёт активирующий сигнал от первоначально задействованных тучных клеток к соседним [159].

Таким образом, полифункциональность триптазы позволяет использовать ее как информативный диагностический маркер заболеваний и перспективную мишень для фармакотерапии.

1.3. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения при хронических дерматозах

В медицинской практике давно общепризнано отрицательное воздействие заболеваний кожи на качество жизни пациента, а также частое сочетание дерматозов и психосоматических расстройств [36, 49, 192]. Больные с кожными заболеваниями испытывают социально-психологические нагрузки и бремя ухудшения качества жизни чаще, чем в общей численности населения [153].

Качество жизни является интегральным показателем, включающим в себя физическое, психологическое, эмоциональное и социальное благополучие человека, в основе которого лежит его субъективное восприятие [7]. Понятие «качество жизни» в медицине охватывает различные аспекты жизни больных и выражает степень влияния течения заболевания и эффективности проводимого лечения.

Анализ результатов анонимного скринингового тестирования 104 пациентов на амбулаторном дерматологическом приеме показал, что среднее значение Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) среди них составил 10,8 баллов, что соответствует значительному влиянию заболевания [4].

Высокие показатели влияния тяжести и распространенности заболеваний кожи на качество жизни выявлены и в ряде других исследований. Так, в работе Баткаевой Н.В. с соавт. (2018) на выборке из 187 пациентов с хроническими воспалительными дерматозами ДИКЖ был повышен у всех больных [11]. Аналогичный результат наблюдался среди 45 больных с зудящими дерматозами [48].

Все это влияло на психологическую адаптацию больных, способствовало формированию тревожности и депрессии [189, 191]. При изучении воздействия кожного заболевания и его лечения на качество жизни 3846 дерматологических пациентов из 13 европейских стран было выявлено существенное ухудшение качества жизни у пациентов с чесоткой (у 54,4% больных) [217].

Ряд ограничений, связанных с наличием дерматоза (выбор профессии, диета, быт и т.д.), длительное рецидивирующее течение заболевания, вынужденная периодическая медикаментозная коррекция, локализация высыпаний на открытых участках кожного покрова, выраженный мучительный зуд, нарушение сна значительно снижали качество жизни дерматологических больных [4, 19]. Все это способствовало развитию патологических психических реакций на болезнь и дополнительно утяжеляющих состояние пациентов [11].

Ряд кожных заболеваний можно отнести к психосоматическим дерматозам, при которых психические (эмоциональные) нарушения связаны с проблемой косметического дефекта, а локализация процесса на открытых участках кожи негативно влияет на социальную и функциональную активность (отношения в семье с родственниками, друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, и т.д.). Хронические заболевания кожи у 80% больных сочетались с пограничными психопатологическими расстройствами, при этом в основном преобладали депрессивные и тревожно-ипохондрические расстройства [75]. Авторами отмечается высокая коморбидность дерматозов и психических расстройств [192; 42].

В амбулаторной дерматологической практике распространенность расстройств тревожного спектра в среднем составляла 21-34%, в то время как среди стационарных пациентов этот показатель достигал 31-60% [5]. Психоэмоциональные состояния нередко способствовали дезадаптации дерматологических пациентов и существенно снижали ответ на стандартную дерматологическую терапию [81].

Анализ показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS у 38 дерматологических больных позволил установить клинически выраженную ($45,5 \pm 3,9\%$) и субклинически выраженную тревогу у $39,0 \pm 3,5\%$ больных, которые сопровождались ощущением внутреннего напряжения, страха, возникновением беспокойных мыслей, неусидчивостью, сложностью расслабиться. Определение уровня тревоги по шкале Гамильтона выявило наличие симптомов тревоги у $42,5 \pm 3,7\%$ и тревожного состояния – у $45,5 \pm 3,9\%$ дерматологических больных [33].

В амбулаторном исследовании 39-типа пациентов с кожными заболеваниями выявлялось наличие расстройств, связанных со стрессом и нарушением адаптации. Для пациентов были характерны симптомы депрессии, тревоги, гнева, отчаяния, гиперактивности и отгороженности. При этом у больных наблюдалась четкая временная связь между воздействием стрессора и началом симптоматики [13].

По результатам исследования 138-ти дерматологических пациентов, проведенного в психосоматическом отделении кожно-венерологического диспансера, 56,6% пациентов имели признаки тревожного и/или депрессивного состояния (у 23,9% пациентов – сочетания тревожных и депрессивных состояний, у 19,6% – депрессия, у 13,1% – расстройство тревожного спектра). При этом выявлено, что тревожные состояния были более распространены среди женщин (22,7%) по сравнению с мужчинами (4,2%). Интересным является признание 73,9% опрошенных больных важности психотерапевтического подхода при стационарном лечении, при этом каждый второй был готов продолжить его после окончания стационарного этапа терапии [39].

Большое значение в возникновении психогенных реакций приобретает локализация высыпаний – «интимная» зона, открытые части тела (руки, лицо) или волосистая часть головы [78]. Хотя большинство кожных заболеваний относятся к легким, не имеющим угрозы для жизни пациентов, в тоже время обезображивающее воздействие дерматозов существенно превосходит воздействие других косметических дефектов) [139].

Психогенные реакции часто развиваются при рецидивирующих дерматозах, сопровождающихся постоянным зудом (почесуха, атопический дерматит, экзема). Психоэмоциональные расстройства встречались у 70% больных с зудящими дерматозами [190], значительно снижая качество жизни. Психоэмоциональные реакции, обусловленные зудом и/или видимыми изменениями кожи (косметический дефект) в свою очередь влияли на течение самого дерматоза, усугубляя тяжесть проявлений [77].

Авторы отмечали, что значительное ухудшение качества жизни наблюдалось при почесухе [152, 215], которая сопровождалась хроническим, изнурительным

зудом. Последнее отрицательно влияло на психику пациентов и существенно снижало качество жизни [194]. Проведенное исследование выявило, что у больных чесухой взрослых имелись социально-психологические специфики личности, что позволяло включить это заболевание в категорию психосоматических заболеваний [42]. Необходимы дальнейшие исследования и разработка инструментов по изучению связи этого дерматоза и эмоционального состояния больных [215].

Тесная ассоциация кожной патологии у пациента с дерматозом и его эмоциональных нарушений представляет собой результат взаимосвязи кожи как органа осязания и нервной системы. Кожа и нервная система имеют общее происхождение, так как развиваются из одного зародышевого листка – эктодермы [205], что свидетельствует об их неразрывной связи. Значительная часть хронических дерматозов возникает и поддерживается в результате психогенного воздействия, которое, в свою очередь обуславливает выработку различных нейромедиаторов, включаясь в механизм развития дерматоза и приобретая патогенетическое значение [63, 98]. В последнее десятилетие проведены многочисленные исследования по изучению психопатологических изменений у больных дерматозами, при этом особая роль отводится вопросам первичности, вторичности или бинарности психосоматических расстройств [57, 60, 139]. Известно, что возникновение и развитие рецидивов многих дерматозов (атопический дерматит, вульгарный псориаз, рецидивирующий простой герпес и другие) было связано с психогенными воздействиями [25]. Было показано, что депрессивный аффект способствует формированию иммунной недостаточности с подавлением клеточных иммунных реакций в коже, обуславливая дебют и поддерживая хроническое рецидивирующее течение дерматозов [57]. Стресс рассматривается как триггерный механизм аллергических дерматозов, цепочка патохимических реакций при которых представлена следующим образом: стресс → стресс-индуцированная выработка регуляторных нейротрофинов и нейропептидов → выброс цитокинов → дисбаланс клеточного иммунитета в системе Th1/Th2 → высокая продукция IgE-антител → взаимодействие аллергенов

с IgE-антителами на поверхности тучных клеток и базофилов → гистаминолиберация → аллергическое воспаление [52]. В тоже время, при зудящих дерматозах или болезнях кожи, клинические проявления которых располагались на открытых участках кожи, развивались вторичные психические изменения, которые существенно отягощали течение основного заболевания [39].

Таким образом, накапливающиеся результаты клинических исследований убедительно подтверждают связь заболеваний кожи и психоэмоционального состояния у дерматологических больных. Вместе с тем по-прежнему необходимы дальнейшие исследования психоэмоциональных аспектов различных заболеваний кожи и поиска эффективных способов психокорригирующего лечения [30]. Общих схем терапии психосоматических расстройств при заболеваниях кожи не существует, они должны быть строго индивидуальными, учитывающими характер и степень выраженности соматической и психосоматической патологии. Изучение и анализ качества жизни пациентов позволяет улучшить понимание психосоциальной нагрузки на дерматологического больного, что может стать основой для поиска эффективных способов комплексной терапии данной категории больных. Адекватное комплексное специфическое лечение сопутствующих эмоциональных нарушений у дерматологических больных позволит улучшить качество их жизни и оптимизировать эффективность оказания медицинской помощи.

1.4. Современные подходы к лечению и оценке эффективности терапии пчесухи взрослых

Существует множество патогенетических механизмов, которые регулируют и поддерживают течение пчесухи, и, таким образом, одного метода терапии может быть недостаточно для полноценного ответа на лечение [105, 184, 235, 44]. Современное состояние фармакотерапии пруриго зачастую носит симптоматический характер и в большинстве случаев только системная терапия обладает достаточной эффективностью.

Лечение почесухи взрослых включает в себя системную терапию (антигистаминные препараты (АГП) I и II поколения, транквилизаторы, глюкокортикостероиды (ГКС)), а также наружную терапию (топические глюкокортикостероиды (тГКС), пасты, кремы и мази, содержащие деготь, ихтиол, нафталан, кремы и мази с противозудными средствами), фототерапию (селективная фототерапия, ПУВА-терапия) [73]. Для достижения оптимальных результатов следует использовать мультимодальную терапию, включая системную и местную симптоматическую терапию [73]. По мере того, как знания о патогенезе почесухи расширяются, появляются новые методы лечения, нацеленные на конкретные молекулярные биомаркеры почесухи [183].

Первой линией терапии многих дерматологических заболеваний, в том числе почесухи, являются АГП [71, 121, 231]. Несмотря на различия в патогенезе и клинических проявлениях, эти заболевания объединяет общий симптом – зуд. Пусковые факторы возникновения зуда, его сила и тяжесть влияют на дифференцированный подход к лечению.

В настоящее время известно более 40 представителей АГП [28]. Препараты данной группы первого поколения (H1-гистаминные препараты) имеют ряд побочных явлений: сонливость, снижение когнитивных функций, эффекты, напоминающие действие атропина (сухость во рту, запоры и др.). Значимым отличием АГП второго поколения является отсутствие побочных эффектов, как например, седативного действия, так как препараты этой группы не проникают через гематоэнцефалический барьер [54].

Несмотря на то, что синтезировано много H1-антагонистов нового поколения, только 7 препаратов были изучены в масштабных исследованиях, которые соответствовали принципам доказательной медицины: цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин и биластин [205]. Анализ возможностей купирования гистаминопосредованных проявлений аллергодерматозов показал наибольший потенциал эффективности цетиризина и левоцетиризина среди АГП второго поколения [21, 143].

Особое место среди АГП второго поколения занимает левоцетиризин. Действующее вещество препарата является избирательным блокатором периферических H₁-рецепторов, вследствие чего препарат не имеет значительного антисеротонинового и антихолинергического действия [46, 47]. Последний быстро всасывается в кишечнике, почти полностью попадает в системный кровоток, достигая максимальной концентрации в плазме через 30-60 мин после приема, что является наименьшим временем среди АГП второго поколения. [34]. При этом левоцетиризин относится к «активным метаболитам», поступающим в организм сразу в виде активного вещества, без прохождения метаболизма в печени [74]. У левоцетиризина отсутствуют клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами [109].

Благодаря более длительной блокаде H₁-рецепторов левоцетиризин сохраняет антигистаминную активность дольше, чем конкурирующие средства второго поколения [130]. В тоже время левоцетиризин является не только мощным антигистаминным средством, но также обладает противоаллергическими (противовоспалительными) свойствами, часть которых не связана с блокадой H₁-рецепторов. Он эффективно подавляет кожную аллергическую реакцию, и его ингибиторная активность коррелирует с высокой занятостью рецепторов [21]. Наряду со всеми преимуществами неседативных АГП, левоцетиризин обладает не только высокой селективностью к H₁-рецепторам, но и самым быстрым и длительным антигистаминным эффектом при однократном приеме в день. Левоцетиризин создаёт высокие концентрации в коже, что обуславливает выраженность противозудного эффекта [108].

Противовоспалительный эффект левоцетиризина в терапевтических дозировках и его клиническая значимость были убедительно доказаны в ходе ряда авторитетных клинических исследований, проведённых среди пациентов с разными формами аллергопатологии [127, 136].

Противовоспалительный эффект левоцетиризина, приводящий к уменьшению симптомов аллергии, реализуется через подавление секреции медиаторов аллергического воспаления [7]. В основе процесса лежит следующая

цепь событий: при аллергии активация H1-рецептора гистамином или базальная активность приводит к резкому усилению (до 8 раз) работы транскрипционного фактора NF-κB. Этот фактор, в свою очередь, включает гены, ответственные за выработку провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Левоцетиризин, блокируя H1-рецептор, подавляет как базальную, так и гистамин-индуцированную активность NF-κB, прерывая развитие воспалительной реакции [158].

Снижение активности NF-κB приводит к подавлению выработки целого спектра провоспалительных медиаторов различными иммунными клетками, включая эндотелиоциты, макрофаги и дендритные клетки. Среди них ключевые цитокины (GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), хемокины, такие как RANTES (секретируемый активированными Т-клетками), и специфичный для эозинофилов эотаксин, который регулирует их срок жизни в крови и миграцию в очаг воспаления [148]. Противовоспалительное действие левоцетиризина, заключающееся в снижении миграции воспалительных клеток (эозинофилов, нейтрофилов, базофилов) и предотвращении отека, имеет под собой четкие молекулярные механизмы. Препарат угнетает экспрессию адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1, блокируя тем самым один из ключевых этапов развития аллергического воспаления. Параллельно он оказывает иммуномодулирующий эффект, сдерживая активацию как Th1- (через ингибирование IFN-γ), так и Th2-путей (через ингибирование IL-5) иммунного ответа [167].

Современные научные данные, включающие результаты лабораторных экспериментов *in vitro*, а также клинических испытаний различной продолжительности (от краткосрочных до долгосрочных, длительностью от 6 до 18 месяцев), убедительно демонстрируют терапевтическую ценность левоцетиризина. Было установлено, что левоцетиризин не только обеспечивает быстрое и значительное уменьшение ключевых симптомов аллергии, но и оказывает существенное положительное влияние на общее качество жизни пациентов [21, 157].

Как указывают авторы, для реализации противовоспалительного эффекта, подтвержденного в экспериментальных и клинических условиях, препарат должен

применяться в адекватных дозах и в течение достаточно длительного времени. Это означает, что для клинической эффективности требуется ежедневное плановое применение, а не разовый или ситуативный прием «по требованию» [129].

Ряд исследователей показали эффективность и безопасность длительного применения левоцетиризина у пациентов с различными аллергическими заболеваниями в дозе 5 мг/сут на протяжении 18 месяцев [27, 46]. В многочисленных плацебоконтролируемых исследованиях левоцетиризин показал свою безопасность при длительных курсах терапии аллергодерматозов [74]. Отмечается высокая приверженность больных к лечению левоцетиризином за счет высокого профиля безопасности препарата и возможности его длительного приема [54].

В настоящее время спектр лекарственных препаратов с противозудным эффектом существенно расширяется [144]. Например, агонисты и антагонисты катионных каналов переменного рецепторного потенциала (TRP) стали перспективным средством борьбы с зудом, поскольку TRPV1, TRPM8, TRPA1 и TRPV3 участвуют в развитии зуда (при воздействии гистамина, каннабиноидов, гипертермии, гиперацидных условий), вызывая высвобождение пруритогенных нейропептидов, включая субстанцию Р [234]. Наружное нанесение капсаицина (0,025–0,3%) активирует и со временем истощает каналы TRPV1, уменьшая зуд при различных вариантах пруриго. Однократное применение пластыря с капсаицином 8% избавляет от зуда при воспалительных заболеваниях кожи на 85–100% [58].

Исследования, посвященные оценке эффективности местных препаратов, включая кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, кальципотриол и капсаицин, продемонстрировали положительный эффект при лечении почесухи взрослых [107].

Имеется опыт по использованию биологических препаратов при почесухе взрослых. Разработана новая концепция лечения, включающая такие препараты, как ингибиторы рецептора нейрокина 1 (NK1r), опиоидных рецепторов и рецепторов IL-31 [141]. Антагонисты опиоидных рецепторов и антагонисты рецептора NK1r представляют два новых семейства терапевтических агентов с

более низким профилем токсичности, которые могут более эффективно лечить почесуху, чем талидомид или леналидомид [225].

В литературе имеются сообщения об успешном использовании при почесухе антагонистов рецептора NK1r, в частности апрепитанта [211] и серлопитанта [209]. Субстанция Р участвует в периферической и центральной передаче сигналов зуда и связывается, среди прочего, и с NK1r [114]. Рецептор NK1r экспрессируется во многих типах клеток кожи, участвующих в передаче сигналов зуда. В тоже время, проведенное исследование не показало существенной разницы между применением апрепитанта и плацебо в отношении зуда у больных с почесухой [113].

Зуд при почесухе может быть опосредован эндогенными или экзогенными опиоидами посредством активации спинальных опиоидных рецепторов. Этот эффект ингибируется антагонистами опиоидов, что значительно облегчает зуд при пруриго [208]. Антагонистом опиоидных рецепторов является налтрексон. При терапии налтрексоном наблюдался значительный эффект в виде уменьшения зуда и элиминации морфологических элементов. При этом каждый третий пациент сообщил о побочных эффектах, среди которых наиболее распространенной была тошнота. В тоже время ингибиторы NK1r и антагонисты опиоидных рецепторов могут не иметь универсального клинического применения из-за их стоимости и различной эффективности в зависимости от спектра тяжести почесухи [137].

В реальных условиях пациентам с почесухой часто требуется комбинация местных и пероральных препаратов. Это приводит к снижению тяжести поражения, хотя отдельные препараты не давали статистически значимых результатов при проведении исследований [105]. Целый арсенал наружных средств (сильные ТКС, ТИК, аналог витамина D, капсаицин), [226] фототерапия [180] и системные препараты (прегабалин, габапентин, циклоспорин, метотрексат и талидомид) [195, 202, 213, 223] были опробованы при лечении почесухи с переменными результатами.

Имеется сообщение о лечении почесухи взрослых комплексным методом с использованием нортриптилина (при легкой степени), метотрексата (при

умеренной степени) и талидомида (при тяжелой степени), в сочетании с доксепином с противозудным действием [105].

Прегабалин является противосудорожным средством с обезболивающими свойствами. Точный механизм действия препарата неясен, но доказано, что прегабалин ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы в ганглиях задних корешков и задних рогах спинного мозга. В результате повышается порог возбуждения нейронов зудящими стимулами [145]. Лечение прегабалином при чесотке показало в исследовании высокую эффективность со статистически значимым снижением зуда по ВАШ [222].

Достаточно успешно в лечении чесотки взрослых используются препараты генной инженерии. Немолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к рецептору IL-31 A, которое блокирует связывание IL-31 с его рецептором и тем самым ингибирует передачу сигнала [179, 210]. Было показано, что IL-31 играет ключевую роль в опосредовании зуда при чесотке [110]. Гистопатологическое исследование биоптатов кожи больных чесоткой показало 50-кратную активацию мРНК IL-31 [162]. Было доказано, что количество дермальных клеток (в основном тучных клеток и макрофагов), экспрессирующих IL-31RA, было увеличено и коррелировало с интенсивностью зуда [160]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения подкожного введения немолизумаба показало достоверное снижение уровня зуда у больных неатопической хронической узловатой чесоткой [209].

Иммуномодуляторы являются важнейшим компонентом лечения чесотки, и в настоящее время исследуются новые методы терапии, таргетно нацеленные на ключевых участников иммунологического каскада [156]. Принимая во внимание многообещающие результаты применения дупилумаба, немолизумаба и серлопитанта в отношении снижения зуда, кажется естественным, что эти препараты могут стать терапией первой линии в будущем, заменив обычные иммунодепрессанты, которые наиболее часто используются сегодня, но с меньшей эффективностью [181]. Так, сообщается об успешном применении дупилумаба, со значительным снижением зуда по визуальной аналоговой шкале зуда (ВАШ),

снижением дерматологического индекса качества жизни, при этом не имея побочных эффектов препарата [135, 138].

Местная терапия ТКС и ТИК наряду с ежедневным применением смягчающих средств по-прежнему остается терапией первой линии у пациентов с почесухой. Активность ТКС связана с противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным и антимитотическим действиями, применение которых считается основой наружной терапии почесухи взрослых [131, 187]. Группа ТКС действует через стероидные рецепторы в цитоплазме клеток кожи, стимулируя противовоспалительные сигналы, которые снижают секрецию и эффекты провоспалительных медиаторов [112].

Альтернативой наружному применению была доказана эффективность внутриочагового введения ТКС. Инъекционное введение непосредственно в очаг поражения кожи обеспечивает оптимальное депонирование препарата и, следовательно, его постепенное высвобождение и пролонгирование эффекта. За счёт внутриочагового введения ТКС (минуя защитный барьер верхних слоёв кожи), достигается полное проникновение препарата без потери его активности [173]. Так, для лечения почесухи успешно применялись инъекции триамцинолона ацетонида [198].

Препараты из группы ТИК обладают широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счёт супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (гистамин, триптаза) [31]. Основными препаратами этой группы являются такролимус и пимекролимус. Такролимус обладает также противозудным эффектом, который связан со снижением активности Т-клеток и, возможно, прямым влиянием на функцию нервных волокон.

Также изучено комплексное применение ТИКов с топическими стероидами при почесухе взрослых. В частности, исследование, посвященное применению гидрокортизона и пимекролимуса у больных с почесухой, показало значительное и быстрое уменьшение зуда при мягком иммунодепрессивном эффекте этих

препаратов [181]. При наружном лечении 1% кремом пимекролимуса и 1% кремом гидрокортизона наблюдалось значительное улучшение по шкале ВАШ [142].

Положительный эффект фототерапии отмечен во многих исследованиях [185, 220]. Было показано, что при этом методе лечения снижался уровень NGF (фактор роста нервов) и CGRP (пептид, связанный с геном кальцитонина), отмечалось иммунодепрессивное действие, приводящее к снижению уровня IL-31 [227].

Локализация высыпаний на видимых участках кожного покрова и выраженный зуд при хронических дерматозах приводят не только к снижению качества жизни, но и к развитию патологических психических реакций на болезнь, значительно влияющих на комплаентность пациента в процессе терапии и дополнительно утяжеляющих состояние больных [57, 83]. Психозмоциональные состояния нередко способствуют дезадаптации дерматологических пациентов и существенно снижает ответ на стандартную дерматологическую терапию. Терапия различной соматической патологии, в частности патологии кожи, с учетом влияний психической сферы больных, позитивно влияет на течение болезней [101]. Соответственно, клинически обоснованно использование препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении тревоги (в том числе ее соматизированных проявлений), характеризующихся благоприятным профилем переносимости и удобных для использования.

Согласно рекомендациям психодерматологически ориентированных исследователей [117, 182] указанным требованиям в наибольшей степени соответствуют анксиолитики (транквилизаторы), прежде всего бензодиазепиновой структуры, и некоторые антидепрессанты современных генераций. При этом первые предлагается использовать в дерматологии по аналогии с психиатрической практикой для купирования острой тревоги, а вторые – при персистирующей (или генерализованной) тревоге. В обоснование этому указывается на быстрое наступление анксиолитического эффекта при применении бензодиазепиновых транквилизаторов и ограниченность курса терапии во времени 3–4-мя неделями в связи с аддиктивным потенциалом этих средств. Эти особенности клинического

эффекта бензодиазепинов в разное время продемонстрированы у больных дерматозами на примере алпразолама [117], диазепама [193], оксазепама, лоразепама, темазепама [182], феназепама [87].

При развитии психопатических реакций личности на фоне atopического дерматита в клинической практике была показана эффективность анксиолитической терапии. Препаратами выбора являлись анксиолитики бензодиазепинового ряда, в частности феназепам. В ситуациях индивидуальной непереносимости бензодиазепинов положительный терапевтический ответ достигался назначением лекарственных средств других химических групп: производного меркаптобензимидазола (афобазол) или гидроксизина гидрохлорида (атаракс) [53].

Применение схем комбинированного лечения больных вульгарным псориазом с одновременным воздействием на проявления симптомов тревоги с помощью селективного анксиолитика афобазола позволило повысить клиническую эффективность терапии, сократить количество обострений и удлинить сроки ремиссии [79].

Важным результатом применения афобазола при хронической экземе явилось улучшение у пациентов индекса качества жизни, которое в настоящее время рассматривается как один из важнейших показателей состояния больных хроническими дерматозами [90].

На терапии тералидженом существенно уменьшилась сопутствующая тревожно-депрессивная симптоматика у больных atopическим дерматитом, значительно увеличилась доля пациентов, достигших целевого уровня 10 баллов или менее по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS [26].

Хорошая переносимость, доступность, отсутствие побочных действий, возможность длительного использования отмечается у препарата темгиколурил. Данный препарат позиционируется как препарат с широким спектром клинической активности, обладающий свойствами транквилизаторов, ноотропов, адаптогенов, биокорректоров, антидепрессантов, гиполипидемических и антиангинальных средств. Темгиколурил не вызывает миорелаксации, нарушения координации

движений и не оказывает снотворного эффекта, он лишь усиливает действие снотворных средств, нормализуя фазы сна [59]. Темгиколурил безопасно сочетается с базисными дерматологическими средствами. Прием темгиколурила не снижает умственную и двигательную активность, поэтому его можно применять в течение рабочего или учебного дня [16]. Темгиколурил не накапливается в организме, в связи с чем не отмечается привыкания к препарату, поэтому разрешаются 2-3-месячные курсы непрерывной терапии данным препаратом [59].

Доказана клиническая эффективность и положительное влияние на психоэмоциональный статус и уровень качества жизни больных комбинированного лечения с применением темгиколурила при хроническом актиническом дерматите [36], atopическом дерматите [18], псориазе [103]. Продление приема темгиколурила до 12 недель в пострецидивном периоде atopического дерматита способствует дальнейшему улучшению оценок по дерматологическим индексам, что клинически проявляется более стойкой и длительной ремиссией [67]. Редукция симптомов вегетативной дисфункции и тревоги, хорошая переносимость и минимум нежелательных эффектов позволил рекомендовать аналог темгиколурила по действующему веществу – препарат мебикар как антитревожное средство первой линии в широкой клинической практике [29].

Понимание пациентами важности психотерапевтического компонента лечения дает высокую комплаентность, что, соответственно, обуславливает более высокие шансы на выздоровление или достижение более длительной ремиссии дерматологического заболевания [39].

Таким образом, принимая во внимание сложный патогенез почесухи взрослых, большой спектр нежелательных побочных эффектов системной и местной терапии, необходим дальнейший целенаправленный поиск безопасных и эффективных методов лечения данного дерматоза [35, 154, 181, 44]. Возникновение тревожно-депрессивных расстройств, снижение качества жизни и нарушение социальной адаптации у пациентов с пруриго указывает на необходимость обязательной оценки их психического состояния в рамках стандартного

обследования. Целесообразным является комплексный подход к лечению почесухи взрослых, сочетающий противозудное (на уровне как центральной, так и периферической нервной системы), и седативное, противотревожное действие. В доступной нам литературе не было сведений о применении темгиколурила при лечении почесухи взрослых. Поэтому оценка клинической целесообразности дополнительного назначения темгиколурила к стандартной схеме лечения больных почесухой взрослых и его влияния на качество жизни пациентов представляет собой актуальную задачу.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Общая характеристика выборки, объем и дизайн исследования

Для решения поставленных цели и задач диссертационного исследования было проведено обследование 95 больных в возрасте от 18 до 55 лет с установленным диагнозом «Почесуха взрослых» (МКБ-Х, Класс XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки», L28. Простой хронический лишай и почесуха). Больные были отобраны методом простой последовательной выборки среди пациентов, обратившихся на амбулаторный дерматологический приём в ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер в период с 2018 по 2025 гг.

Диагноз «Почесуха взрослых» устанавливался при первичном обращении на основании анамнеза, клинической картины и анализа лабораторных показателей в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Почесуха» [74].

Контрольную группу составили 37 условно-здоровых лиц, выявленных на профилактическом медицинском осмотре, у которых на момент обследования не было острых и хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения пациентов с почесухой взрослых в диссертационное исследование

Критерии	
включения	исключения
- подтвержденный диагноз «почесуха взрослых», - возраст больных от 18 до 55 лет,	– продолжительность симптомов почесухи взрослых менее 6 недель, - проведение местной терапии гормональными и/или другими наружными средствами в последний месяц перед исследованием,

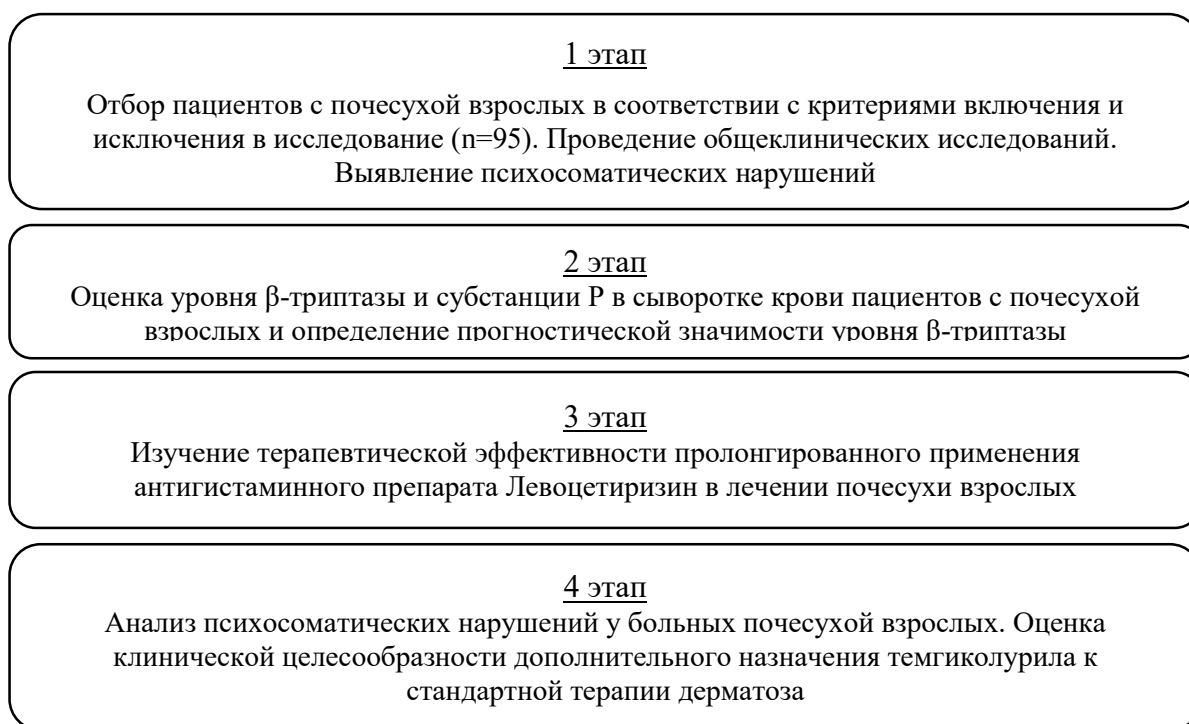
Продолжение Таблицы 1

- наличие письменного информированного согласия после предоставления врачом всей необходимой информации о целях исследования	- противопоказания к назначению топических ингибиторов кальциневрина, - период обострения сопутствующих хронических заболеваний, - прием лекарственной терапии в связи с сопутствующими хроническими заболеваниями, - психические заболевания и черепно-мозговые травмы в анамнезе, - наркомания, алкоголизм, применение психоактивных средств
--	--

На исследование было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России (заключение ЛЭК от 18.01.2023 г.).

Информированное добровольное согласие, соответствующее принципам Хельсинской декларации, было получено от каждого пациента перед началом исследования. Согласие включало разрешение на обследование, анализ данных и публикацию.

Исследование было выполнено в 5 этапов (Рисунок 1).



5 этап

Разработка и апробация алгоритма диагностики и лечения чесотки взрослых с учетом результатов оценки дерматологического статуса, уровня β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови и психосоматического состояния пациентов, оценка эффективности

Рисунок 1 – Этапы исследования

Дизайн работы – открытое проспективное клиническое сравнительное исследование с параллельными группами с использованием клинических, лабораторных, аналитических, статистических методов исследования и теоретического анализа научной литературы (Рисунок 2).

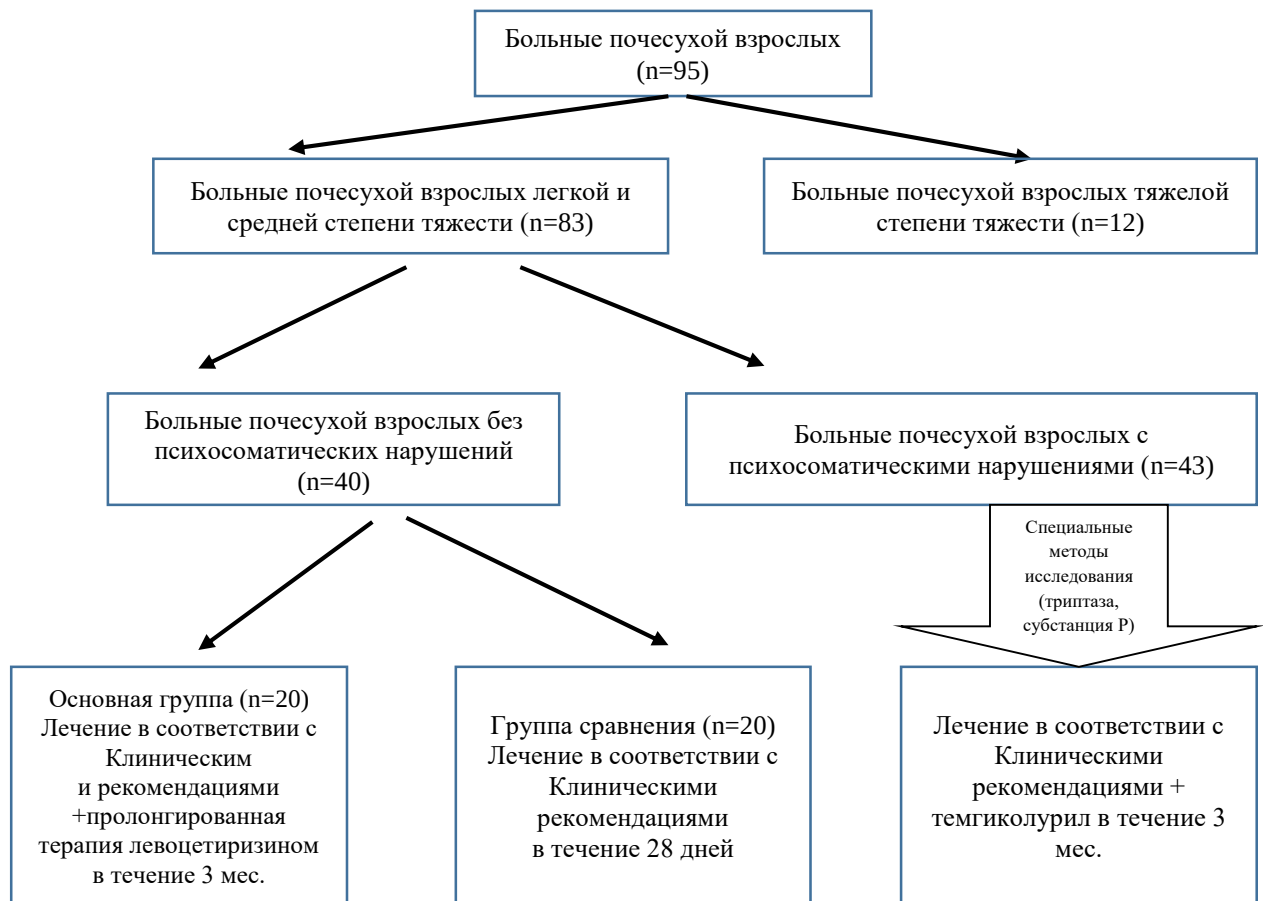


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Гендерный состав исследуемой группы включал 65 женщин (68,4%) и 30 мужчин (31,6%). Среди обследованных больных 5 пациентов (5,3%) были в возрасте до 25 лет, 8 пациентов (8,4%) были в возрасте от 26 до 35 лет, 51 (53,7%)

– в возрасте от 36 до 45 лет, 31 пациент (32,6%) – в возрасте от 46 до 55 лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с почесухой взрослых по полу и возрасту (n=95)

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 25 лет	1	20,0	4	80,0	5	5,3
От 26 до 35 лет	4	50,0	4	50,0	8	8,4
От 36 до 45 лет	14	27,5	37	72,5	51	53,7
От 46 до 55 лет	11	35,5	20	64,5	31	32,6
Всего	30	31,6	65	68,4	95	100,0

Из таблицы 2 следует, что среди больных почесухой взрослых преобладали пациенты в возрасте от 36 до 45 лет (53,7%), средний возраст составил $39,6 \pm 5,2$ года.

Практически треть пациентов (33 человека, 34,7%) состоят в браке, 82 (86,3%) обследованных имеют детей. В структуре пациентов преобладают лица со средним специальным образованием 52 (53,8%), 28 (29,5%) опрошенных имеют высшее образование, 15 (15,8%) пациентов имеют среднее общее образование. Среди опрошенных 11 человек (11,6%) имеют ту или иную группу инвалидности.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования и применяемые оценочные шкалы

Всем пациентам сформированной выборки было проведено полное клиническое обследование.

При сборе анамнеза методом анкетирования больных обращалось внимание на возраст начала заболевания, триггерные факторы дебюта дерматоза, продолжительность заболевания, проводимую терапию. На основании данных

медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) регистрировали сопутствующие заболевания.

Клиническое обследование базировалось на оценке жалоб и данных, полученных с помощью традиционных методов физикального исследования. Проводилась оценка общего состояния, распространенности кожного процесса, степени тяжести почесухи. Была проведена оценка индексов зуда, степени негативного влияния кожного заболевания на качество жизни.

Клинический статус больного почесухой взрослых оценивался на основании критериев тяжести заболевания [6]:

- легкая степень тяжести устанавливалась при наличии от 6 до 19 пруригинозных высыпаний на коже,
- средняя степень тяжести – от 20 до 100 пруригинозных элементов на коже,
- тяжелая степень тяжести – при 100 и более пруригинозных элементов на коже.

Кроме этого, неврологом был проведен анализ психоэмоционального состояния больных по шкалам Гамильтона и Спилберга-Ханина.

Чтобы унифицировать подход к оценке состояния кожи у взрослых пациентов с почесухой и обеспечить корректность статистического анализа, оценку зуда проводили с помощью числовых шкал – Визуальной аналоговой шкалы и индекса Пруриндекс.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) позволяет оценить тяжесть зуда на момент опроса без учета влияния на качество жизни. Интенсивность зуда пациенты определяли по 10-бальной шкале (от 0 до 10 баллов), где 0 баллов – отсутствие зуда, от 1 до 3 баллов – слабый зуд, от 4 до 7 баллов – умеренный зуд и от 8 до 10 баллов – выраженный зуд [149].

Пруриндекс – инструмент объективизации интенсивности зуда у конкретного больного, страдающего кожным заболеванием [38]. Основное предназначение «Пруриндекса» состоит в оптимизации и повышении эффективности индивидуальной противозудной терапии. Последний представляет собой таблицу для фиксации интенсивности зуда в процессе терапии по

суммарному суточному индексу. Показатели интенсивности зуда фиксируются трижды в день (утром, днем и вечером) по шести бальной шкале: 0 – зуд отсутствует, 1 – зуд очень слабый, 2 – зуд заметный, 3 – зуд выраженный, 4 – зуд сильный, 5 – зуд очень сильный.

Динамическую оценку зуда проводили на фоне терапии. Такой подход давал возможность не только измерить степень тяжести зуда при чесухе, но и судить об эффективности назначенного лечения.

2.2.2. Методы лабораторных исследований

Всем больным выполнены стандартные и специальные лабораторные методы исследования на базе ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер (г.Уфа), диагностической лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом изучался спектр сенсибилизации путем определения специфических IgE к бытовым, эпидермальным, пылевым и пищевым аллергенам методом Immuno CAP.

Специальные методы включали определение уровней концентрации субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови. Определение уровня субстанции Р проводили методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами Bachem Peninsula Laboratories, Inc. Уровень концентрации β -триптазы определяли методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой фазе с применением коммерческих реагентов согласно инструкции производителя («UniCAP 100», Phadia, Швеция).

2.2.3. Метод оценки качества жизни

Объективным показателем, отражающим тяжесть процесса, и высоковалидным инструментом оценки эффективности проводимого лечения

является дерматологический индекс качества жизни.

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) оценивали с помощью специальной анкеты, представляющей собой русифицированную версию Dermatology Life Quality Index (DLQI) и в настоящее время принятую в качестве стандарта европейскими дерматологами. Она используется для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом его качество жизни. ДИКЖ представляет собой анкету-опросник, содержащий 10 вопросов, связанных с различными аспектами жизни больного, выявляя выраженность психосоматического компонента заболевания, оценивая таким образом один из симптомов дерматоза [2].

Оценка уровня ДИКЖ осуществлялась путем анкетирования: респондентам предлагалось ответить на 10 вопросов. Каждый вариант ответа оценивался по четырехбалльной шкале от 0 до 3, где 0 означал отсутствие влияния, 1 – слабое, 2 – выраженное, 3 – крайне сильное. Итоговый индекс представлял собой сумму баллов по всем пунктам и находился в интервале от 0 до 30. Более высокие значения свидетельствовали о более серьезном негативном влиянии заболевания на качество жизни (Приложение А).

2.2.4. Методы оценки психоэмоционального статуса

Исследование показателей у больных чесоткой взрослых проводилось с использованием шкал Гамильтона для оценки депрессии и тревоги, а также шкалы Спилбергера-Ханина оценки уровня реактивной и личностной тревожности.

Шкала оценки депрессии Гамильтона (HDRS) предназначена для измерения тяжести состояния при депрессивных расстройствах на разных этапах – до начала терапии, в процессе лечения и после его завершения (с целью отслеживания клинической динамики). Содержащиеся в шкале пункты характеризуют самочувствие пациента за последние несколько дней либо предшествующую неделю. Регулярное и систематическое применение данного

инструмента позволяет анализировать результаты проводимой терапии (Приложение Б).

Суммарный балл определяется по первым 17 пунктам (9 из которых оцениваются по баллам от 0 до 4, а 8 – от 0 до 2). Используется при определении степени выраженности депрессии при подсчете суммарного балла шкалы Гамильтона, который определяет тяжесть депрессивного расстройства.

Оценка суммарного балла первых 17 пунктов: 0-7 – норма; 8-13 – лёгкое депрессивное расстройство, 14-18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести, 19-22 – депрессивное расстройство тяжелой степени, более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени.

Шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS) –клинический опросник, позволяющий специалисту количественно измерить степень выраженности тревожного расстройства. Инструмент включает 14 пунктов, каждый из которых направлен на определение уровня тревожной симптоматики (Приложение В).

Пункты шкалы отражают как психические, так и соматические проявления тревоги. Каждый из 14 пунктов шкалы содержит ряд симптомов, и каждая группа симптомов ранжируется по шкале от 0 до 4. Пациентом выбирался вариант ответа, наиболее соответствовавший его состоянию. Все эти показатели используются для вычисления общего балла, который указывает на степень тревожности человека.

Суммарный балл может принимать значения от 0 до 56. Выделяются три области значений суммарного балла по данной шкале: 0-7 – отсутствие тревожного состояния; 8-19 – симптомы тревоги; 20-24 – тревожное состояние; 25 и более – паническое расстройство.

Критерием эффективности терапии является снижение суммарного балла по сравнению с исходными значениями ста более, чем на 50% [151, 233]. Шкала тревоги Гамильтона является «золотым стандартом» клинических научных исследований, так как позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств в широком диапазоне.

Шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера, адаптированная Ю.Л. Ханиным [94], включает в себя 40 вопросов, 20

из которых предназначены для оценки уровня реактивной и 20 – для оценки личностной тревожности (Приложение Г).

Ситуативная или реактивная тревожность как состояние характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени.

Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий «веер» ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Как предрасположенность, личная тревожность активизируется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как опасные для самооценки, самоуважения.

Результаты исследования тревожности оценивались в следующих градациях: 20-30 баллов – низкая, 31-44 – средняя, 45-80 – высокая тревожность.

2.3. Методы лечения

Учитывая, что для лечения тяжелой степени почесухи рекомендуется использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [107, 135], системной терапии H1-антигистаминами парентерально, внутриочаговых инъекций глюкокортикостероидными препаратами [173], антиметаболитов [14, 223], иммунодепрессантов [196, 202, 213] или фототерапии [185], в дальнейшем исследовании по оценке эффективности предложенного алгоритма лечения пациенты с тяжелой степенью почесухи были исключены.

Больным почесухой взрослых легкой и средней степени тяжести (n=83) было назначено базовое лечение, включающее в себя:

- системную терапию антигистаминным препаратом второго поколения Левоцетиризин по 5 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней,

- наружную терапию – топический глюкокортикостероид (метилпреднизолонацепонат 0,1% мазь) в виде аппликаций 1 раз в сутки 14 дней; топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус 1% крем) 2 раза в сутки 14 дней, далее 2 раза в неделю на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях, до полного исчезновения симптомов; метилтиониния хлорид (метиленовый синий 1%) раствор 2-3 в сутки на экскориации по показаниям.

Через 28 дней базовой терапии пациенты без психосоматических расстройств (n=40) были рандомизированы на две терапевтические группы в зависимости от дальнейшей тактики лечения. Группы были стандартизированы по полу, возрасту, течению заболевания, наличию сопутствующей патологии. Больным основной группы (n=20) в качестве пролонгированной системной терапии был продолжен прием левоцетиризина по 5 мг 1 раз в сутки до 3 месяцев. В группе сравнения (n=20) лечение ограничилось базовой терапией.

Конечной оценкой эффективности применяемой схемы лечения стала частота развития благоприятных исходов на основании индекса ДИКЖ. За благоприятный исход, свидетельствующий об эффективности длительного применения левоцетиризина, принимали клинические случаи, при которых уровень ДИКЖ снижался до 5 баллов и менее через 3 месяца после начала лечения.

Пациентам с выявленными невротическими нарушениями (n=43), кроме стандартной базовой терапии в течение 28 дней, неврологом был дополнительно назначен анксиолитик темгиколурил по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Для сравнительной оценки эффективности предложенных схем терапии и ее отдаленных результатов состояние пациентов оценивали при первичном обращении за медицинской помощью (визит 1), через 14 дней (визит 2), через 28 дней (визит 3), через 3 месяца (визит 4) и через 6 месяцев (визит 5) от начала лечения. При этом была использована единая система совокупной клинической оценки результатов лечения.

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Результаты исследования вносили в электронную таблицу, после чего обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя пакет программ Statistica 6 (StatSoft), предназначенный для анализа медико-биологических данных» [80]. Все числовые данные были переведены в единицы измерения, соответствующие международной системе. Обработку результатов осуществляли с использованием актуальных параметрических и непараметрических статистических методов.

Обработка количественных данных проводилась поэтапно. В первую очередь оценивали характер распределения полученных выборок с помощью критериев нормальности Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Нулевая гипотеза заключалась в отсутствии значимых отличий распределения от нормального. Если уровень значимости оказывался ниже критического ($p < 0,05$), нулевая гипотеза отклонялась, что указывало на ненормальное распределение. В случае $p > 0,05$ распределение считали соответствующим нормальному [15].

При нормальном распределении изучаемых признаков вторым этапом вычисляли средние (M) и относительные (P) величины. Также рассчитывали стандартные ошибки (m , mP) соответствующих показателей.

Если распределение признаков отличалось от нормального, обработку результатов выполняли непараметрическими методами. Такие подходы универсальны, не требуют нормальности распределения, подходят для анализа даже очень небольших групп и устойчивы к погрешностям измерений [17, 97]. При описании результатов использовали оценки медиан (Me), 25%-го и 75%-го квартилей [$Q1$ и $Q3$] и границ вариации ($min-max$).

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Сопоставление двух количественных выборок выполняли с помощью t -критерия Стьюдента. Для выявления различий между несколькими группами

пациентов применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, а для последующего попарного сравнения — критерий Манна–Уитни.

Для оценки тесноты связи показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $|r| \leq 0,20$ – очень слабая корреляция; $0,2 < |r| < 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < |r| < 0,7$ средняя(умеренная) корреляция; $0,7 < |r| < 0,9$ – сильная корреляция; $0,9 < |r| \leq 1,0$ – очень сильная корреляция.

Результаты любого исследования, основанного на выборочных данных, неизбежно содержат статистическую погрешность при переносе (генерализации) на всю изучаемую популяцию. Количественной мерой этой неопределенности служит доверительный интервал, который определяет точность оценки исследуемого параметра. В биомедицине общепринятым стандартом является использование 95% доверительных интервалов. Такой интервал интерпретируется следующим образом: если многократно повторять выборку из одной и той же генеральной совокупности, то в 95% случаев построенные интервалы будут содержать в себе истинное значение параметра для всей популяции. Таким образом, с 95% степенью уверенности можно утверждать, что истинная распространенность признака лежит в границах рассчитанного доверительного интервала [20].

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имели следующие обозначения: M – среднее, m – ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

Структура, организация и сравнительная оценка результативности терапевтических стратегий в данной работе опирались на постулаты доказательной медицины [37]. Указанный подход предполагает, что выбор методов лечения должен основываться на достоверных научных фактах, полученных в ходе методологически корректных клинических исследований.

Для расчета показателей используется таблица сопряженности возможных клинических исходов заболеваний (Таблица 3).

Таблица 3 – Таблица сопряженности исходов заболевания

Группы	Изучаемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Изучаемая ()	A	B	A+B
Контрольная ()	C	D	C+D

Основными критериями, вычисление которых предусматривают методы доказательной медицины, для оценки повышения вероятности развития благоприятного исхода (т.е. улучшения состояния в процессе проводимого лечения) являются следующие показатели:

1. ЧБИЛ – частота благоприятных исходов в группе лечения, рассчитывается по формуле: $\text{ЧБИЛ} = A / (A+B)$;

2. ЧБИК – частота благоприятных исходов в контрольной группе, рассчитывается по формуле: $\text{ЧБИК} = C / (C+D)$;

3. Повышение относительной пользы (ПОП) – этот параметр определяется как относительное увеличение частоты благоприятных исходов в группе лечения (ЧБИЛ) по сравнению с контрольной группой (ЧБИК). Он определяется по следующей формуле: $\text{ПОП} = (\text{ЧБИЛ} - \text{ЧБИК}) / \text{ЧБИК} \times 100$ (в %);

4. Повышение абсолютной пользы (ПАП) – высчитывается как абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между группами лечения и контроля по формуле: $\text{ПАП} = \text{ЧБИЛ} - \text{ЧБИК}$;

5. ЧБНЛ – среднее число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы повысить вероятность развития благоприятного исхода, определяется по формуле: $\text{ЧБНЛ} = 1/\text{ПАП}$;

6. Одним из показателей, характеризующих отношение вероятности возникновения события в одной группе к вероятности его возникновения в другой группе, является отношение шансов (ОШ): $\text{ОШ} = (A/B) / (C/D)$.

ОШ показывает, во сколько раз вероятность благоприятного исхода в основной группе выше (или ниже), чем в контрольной. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению вероятности благоприятного исхода, более 1 – его увеличению, ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

Вычисление этих показателей необходимо для вынесения верных клинических суждений о сравниваемых лечебных мероприятиях.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинического и лабораторного обследования больных с почесухой взрослых

На первом визите был осуществлен сбор данных анамнеза пациентов. Установлено, что 75 пациентов (78,9%) обращались за медицинской помощью в течение последнего года в связи с рецидивами заболевания. При этом у 62 больных (65,3%) обострения случались 1-2 раза в год, у 33 (34,7%) – 3 и более раз.

Проведен анализ распределения больных по длительности заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных почесухой взрослых по длительности заболевания

Длительность заболевания	Количество больных	
	абс.	%
До 2 лет	6	6,3
От 2 до 5 лет	23	24,2
От 6 до 10 лет	50	52,6
Более 10 лет	16	16,9
Всего	95	100,0

Из таблицы 4 следует, что у 6 больных (6,3%) длительность заболевания составила до 2 лет, у 23 пациентов (24,2%) – от 2 до 5 лет, у 50 больных (52,6%) – 6-9 лет, у 16 пациентов (16,9%) – более 10 лет. Продолжительность заболевания составила от 6 месяцев до 12 лет, средняя длительность дерматоза – $7,3 \pm 2,8$ года.

Среди триггерных факторов возникновения заболевания чаще всего больные указывали на психоэмоциональные стрессы – у 24 (25,3%) больного, пищевую аллергию (связь с продуктами питания, нарушение диеты) – у 19 (20,0%) больных, инсоляцию – у 15 пациентов (15,8%). У 13 (13,7%) пациентов причиной явились укусы перепончатокрылых насекомых, у 10 (10,5%) – прием лекарственных препаратов, у 14 пациентов (14,7%) причина не установлена (Рисунок 3).

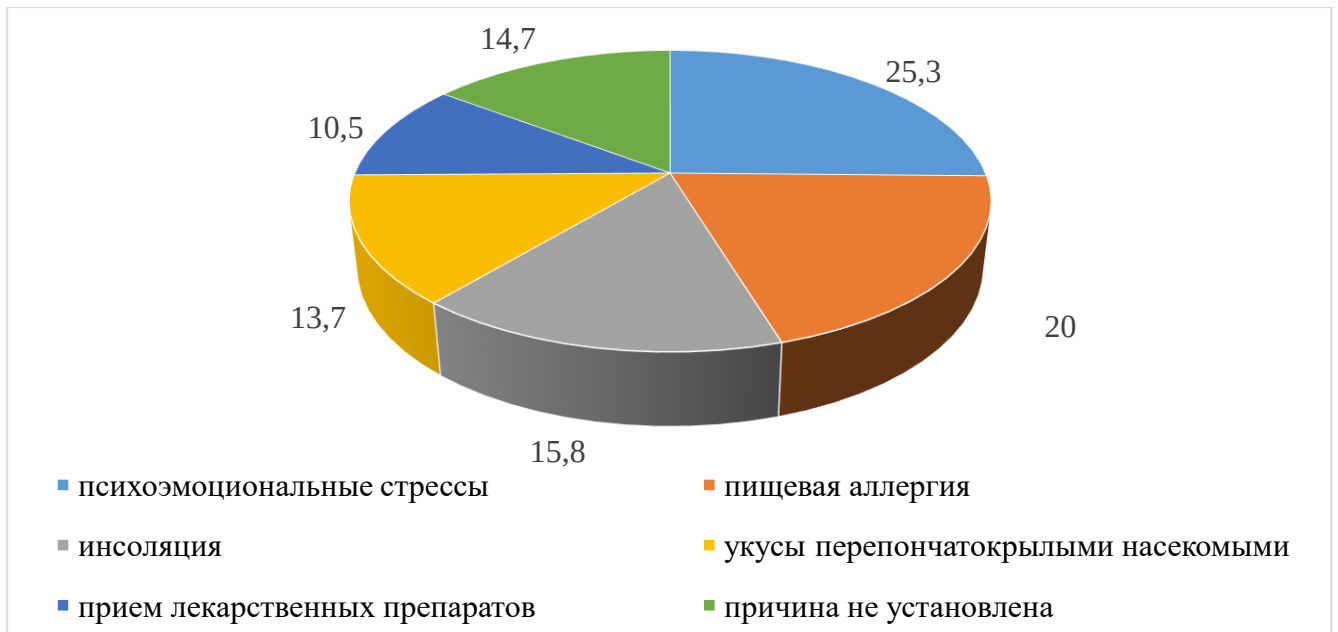


Рисунок 3 – Структура триггерных факторов развития почесухи взрослых у обследованных больных (%)

В клинической картине кожного покрова у больных почесухой взрослых преобладали папуловезикулы, полушаровидные отечные папулы с эксфолированной коркой, появление которых сопровождалось интенсивным и изнуряющим зудом.

У 19 больных (20,0%) высыпания располагались на коже верхних конечностей, у 83 больных (87,4%) – нижних конечностей. Высыпания на коже туловища выявлялись реже (у 24 больных, 25,3%).

В результате клинической оценки состояния пациентов у 21 больного (22,1%) была выявлена легкая степень тяжести почесухи (наблюдалось от 6 до 19 пруригинозных высыпаний на коже), средняя степень (от 20 до 100 пруригинозных элементов) выявлена у 62 больных (65,3%), тяжелая степень (более 100 пруригинозных элементов) была установлена у 12 больных (12,6%) (Рисунок 4).



до лечения

после лечения

Рисунок 4 – Пациент с хронической формой почесухи взрослых, средняя степень

Сопутствующая соматическая патология установлена у 78 пациентов (82,1%). Чаще всего у пациентов регистрировались болезни органов пищеварения (60,0%), болезни системы кровообращения (34,7%), болезни органов дыхания (21,1%). Другие нозологические формы встречались реже (Таблица 5). В большинстве случаев перечисленные сопутствующие заболевания сочетались.

Таблица 5 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных почесухой взрослых

Сопутствующие заболевания		Абс.	%
Болезни органов пищеварения, n=57 (60,0%)	хронический гастрит	17	18,0
	хронический панкреатит	15	15,8
	хронический холецистит	10	10,5
	язва желудка или 12-перстной кишки	8	8,4
Болезни системы кровообращения, n=33 (34,7%)	артериальная гипертензия	16	16,8
	цереброваскулярные болезни	15	15,8
	ишемическая болезнь сердца	5	5,3

Продолжение Таблицы 5

Болезни органов дыхания, n=20 (21,1%)	хронический ларингит и ларинготрахеит	3	3,2
	хронический бронхит	13	13,7
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, n=19 (20,0%)	артроз позвоночника	17	17,9
	артриты	6	6,3
Болезни мочеполовой системы, n=5 (5,3%)	хронический пиелонефрит	2	2,1
	мочекаменная болезнь	2	2,1

Среди больных почесухой взрослых у 26 пациентов (27,4%) выявлена сенсibilизация к различным аллергенам, в том числе среди них: к пищевым аллергенам – у 8 больных (30,8%), к бытовым аллергенам и к шерсти животных – по 6 больных (по 23,1%), к лекарственным препаратам – у 3 больных (11,5%), к пыльце растений – у 17 больных (65,4%).

Проведена оценка лабораторных показателей больных почесухой взрослых по сравнению с контрольной группой. Установлено, что общий IgE был выше физиологических показателей у 83 больных (87,4%). В среднем у больных почесухой взрослых уровень общего IgE, субстанции Р, β -триптазы в сыворотке крови достоверно превышал показатели у лиц контрольной группы (Таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели крови у больных почесухой взрослых по сравнению с контрольной группой ($M \pm m$)

Лабораторные показатели	Пациенты (n=95)	Контрольная группа (n=37)	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,2 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,4$	$p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$127 \pm 5,0$	$121 \pm 7,8$	$p > 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,5 \pm 3,5$	$7,4 \pm 2,0$	$p > 0,05$
СОЭ, мм/ч	$8,2 \pm 2,5$	$5,5 \pm 1,1$	$p > 0,05$
Общий IgE, МЕ/мл	$154,2 \pm 13,9$	$56,6 \pm 12,7$	$p < 0,05$
Субстанция Р, нг/мл	$4,27 \pm 1,15$	$0,08 \pm 0,02$	$p < 0,001$
β -триптаза, мкг/л	$59,4 \pm 16,1$	$0,06 \pm 0,01$	$p < 0,001$

Для оценки клинической значимости было проведено сравнение уровня концентрации субстанции Р и β -триптаза в зависимости от тяжести течения дерматоза (Таблица 7). Наиболее высокие значения изучаемых показателей регистрировались у больных с тяжелой степенью почесухи взрослых (субстанция Р – $6,6 \pm 2,1$ нг/мл, β -триптаза – $64,3 \pm 14,2$ мкг/л).

Таблица 7 – Уровни показателей субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови у больных почесухой взрослых в зависимости от степени тяжести дерматоза

Показатель	Легкая степень (n=21)	Средняя степень (n=62)	Тяжелая степень (n=12)	p
Субстанция Р (нг/мл)	$1,2 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,7$	$6,6 \pm 2,1$	$p^1=0,006$ $P^2=0,054$ $p^3=0,005$
β -триптаза (мкг/л)	$17,9 \pm 5,6$	$37,4 \pm 6,1$	$64,3 \pm 14,2$	$p^1=0,422$ $p^2=0,568$ $p^3=0,343$
Примечание: P^1 – различия между группами больных с легкой и средней степенью тяжести почесухи; p^2 – различия между группами больных со средней и тяжелой степенью тяжести почесухи, p^3 – различия между группами больных с легкой и тяжелой степенью тяжести почесухи.				

Оценка степени корреляционной связи между степенью тяжести почесухи взрослых и уровнем изучаемых показателей выявила умеренную корреляционную связь между тяжестью дерматоза и уровнями субстанции Р ($r=0,51$, $p=0,047$) и β -триптазы ($r=0,58$, $p=0,037$) в сыворотке крови, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве биомаркеров тяжести заболевания.

Проведена оценка содержания субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови у больных почесухой взрослых в зависимости от длительности заболевания (Таблица 8). Минимальные уровни субстанции Р зафиксированы у пациентов с длительностью заболевания до 1 года ($55,1 \pm 8,3$ МЕ/мл и $0,12 \pm 0,03$ нг/мл соответственно), β -триптазы – с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет ($29,4 \pm 5,8$ мкг/л). При этом уровень субстанции Р повышался по мере увеличения длительности заболевания.

Таблица 8 – Содержание субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови у больных чесухой взрослых в зависимости от длительности заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Длительность заболевания			
	до 2 лет (n=6)	от 2 до 5 лет (n=23)	от 6 до 10 лет (n=50)	более 10 лет (n=16)
Субстанция Р (нг/мл)	0,12 $\pm$ 0,03	1,27 $\pm$ 0,44*	3,26 $\pm$ 1,15**	5,93 $\pm$ 2,0**
β -триптаза (мкг/л)	14,1 $\pm$ 3,9	29,4 $\pm$ 5,8	44,1 $\pm$ 13,9*	69,6 $\pm$ 15,4**
Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с длительностью заболевания до 1 года, ** — $p < 0,01$ по сравнению с длительностью заболевания до 1 года.				

Интенсивность зуда по шкале ВАШ на момент обращения за медицинской помощью составляла от 3 до 10 баллов, в среднем – 8,3 $\pm$ 2,9 баллов. Выраженный зуд отмечали у себя 75 больных (78,9%), умеренный зуд – 15 пациентов (15,8%), на слабый зуд указали 5 пациентов (5,3%) (Рисунок 5).

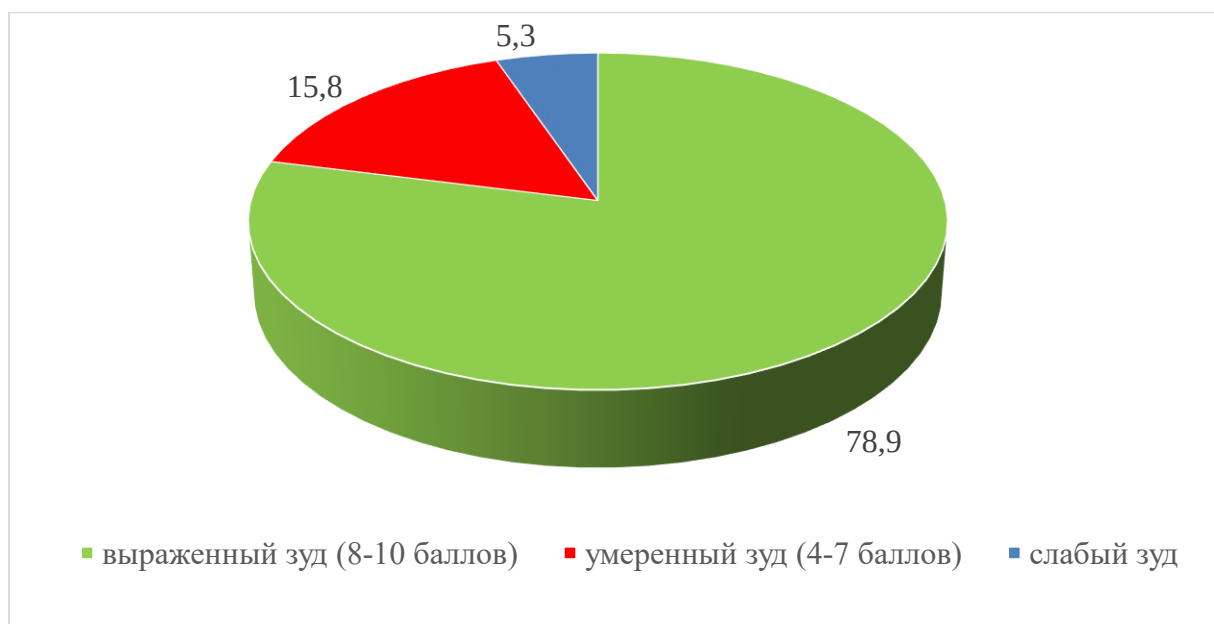


Рисунок 5 – Распределение больных чесухой взрослых по интенсивности зуда по шкале ВАШ

Анализ показателя интенсивности зуда по Пруриндексу, показатели которого фиксировались трижды в день (утром, днем и вечером) по шести-бальной шкале, показал, что больных беспокоил кожный зуд, интенсивность которого

варьировалась в разное время суток. Утром зуд отсутствовал у 10,5% или был очень слабым у 14,7% пациентов. Днем зуд отсутствовал у 4,2% или был очень слабым у 16,8% пациентов. Пациентов без зуда в вечернее время не выявлено, а очень слабый зуд ощущали 5,3% пациентов.

Утренний зуд характеризовали как «заметный» 23,2% больных, как «выраженный» – 16,8%, днем указывали на «заметный» зуд 28,4% и «выраженный» – 15,8% пациентов, «заметный» зуд вечером отмечали 7,4% пациентов, «выраженный» – 14,7% соответственно.

Кожный зуд оценивался как «сильный» у 12,6% больных в утреннее время, у 13,7% – в дневное время и у 38,9% – в вечернее время. На «очень сильный» зуд утром указали 22,1%, днем – 21,1%, вечером – 33,7% пациента. Таким образом, сильный или очень сильный зуд в вечернее время отмечали у себя 72,6% обследованных пациентов (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение больных чесухой взрослых по интенсивности зуда по Пруриндексу

Баллы	Утро		День		Вечер	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0 – зуд отсутствует	10	10,5	4	4,2	0	0
1 – зуд очень слабый	14	14,7	16	16,8	5	5,3
2 – зуд заметный	22	23,2	27	28,4	7	7,4
3 – зуд выраженный	16	16,8	15	15,8	14	14,7
4 – зуд сильный	12	12,6	13	13,7	37	38,9
5 – зуд очень сильный	21	22,1	20	21,1	32	33,7
Всего	95	100,0	95	100,0	95	100,0

При детальном анализе ДИКЖ по разделам выявлено следующее: беспокойство в связи с кожным зудом, болью, жжением и болезненностью кожи пациенты оценили в $2,87 \pm 1,02$ балла, неловкость или стыд в связи с состоянием кожи – в $2,4 \pm 0,03$ балла. В среднем по разделу «Симптомы и ощущения» показатель составил $5,27 \pm 0,6$ балла.

По разделу «Повседневная деятельность» среднее значение составило $3,32 \pm 0,92$ балла, в том числе на вопрос «Мешало ли Вам состояние кожи при совершении покупок, работе по дому или на даче за последнюю неделю?» средняя оценка составила $1,5 \pm 0,03$ балла, а степень влияния заболевания на выбор одежды пациенты оценили в $1,8 \pm 0,07$ балла.

Степень влияния заболевания на отдых пациенты оценили в $4,22 \pm 1,5$ балла, в том числе на препятствия контактам с окружающими или активному отдыху – $2,8 \pm 1,07$ балла, занятиям физкультурой или спортом – $1,4 \pm 0,08$ балла.

Среднее значение при оценке влияния состояния кожи на посещение работы или учебы составило $1,3 \pm 0,19$ балла.

По разделу «Межличностные отношения» среднее значение показателя составило $3,9 \pm 1,05$ балла, в том числе заболевание являлось помехой общению с друзьями и родственниками ($1,5 \pm 0,02$ балла) и затрудняло интимные отношения, выбор полового партнера ($2,4 \pm 0,93$ балла).

Степень влияния кожного заболевания на порядок жизни пациенты оценили в среднем в $1,6 \pm 0,07$ балла.

Таким образом, имеющееся кожное заболевание оказало наиболее значимое влияние на такие разделы ДИКЖ, как «Симптомы и ощущения» и «Отдых».

Суммарный показатель ДИКЖ больных составил $22,1 \pm 3,7$ балла, что составляет 73,7% от максимального и расценивается как чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента. При этом следует отметить, что данный показатель имел различия в зависимости от пола: у женщин он составил $24,6 \pm 2,7$ балла, у мужчин – $14,5 \pm 3,6$ балла.

Был проанализирован уровень ДИКЖ в зависимости от длительности заболевания. Установлено, что наиболее высокий показатель выявлен при длительности заболевания более 10 лет ($25,1 \pm 3,9$ балла), при длительности заболевания от 6 до 10 лет уровень показателя был ниже ($18,6 \pm 2,7$ баллов), от 2 до 5 лет показатель составил $9,2 \pm 1,5$ балла. Наименьший уровень ДИКЖ отмечался у пациентов с длительностью заболевания до 2 лет ($4,8 \pm 0,3$ балла) (Рисунок 6).

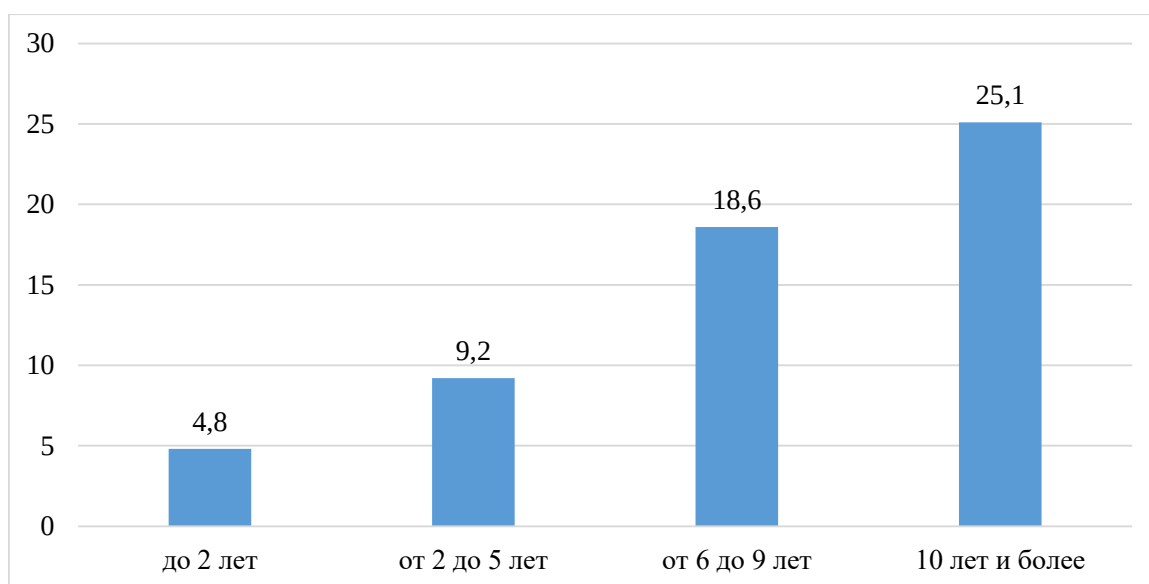


Рисунок 6 – Уровень ДИКЖ в зависимости от длительности заболевания (баллы)

При общей детализации субъективных ощущений по ДИКЖ было установлено, что у 92 пациентов (96,8%) дерматоз оказывал неблагоприятное влияние на качество жизни, у 88 пациентов (92,6%) дерматоз неблагоприятно влиял на работоспособность, у 79 (83,2%) – на проведение досуга. У 52 опрошенных (54,7%) вызывали беспокойство вопросы, связанные с лечением. Более половины (53 больных, 55,8%) респондентов были вынуждены каким-либо образом менять свою ежедневную активность, 31 (32,6%) больной ограничивали свои отношения с окружающими.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего более детального изучения патогенеза чесотки взрослых, значимости уровней β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови больных, тяжести зудящего компонента дерматоза и влияния заболевания на качество жизни пациентов.

3.2. Оценка клинической эффективности пролонгированной терапии антигистаминным препаратом Левоцетиризин

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных пруриго, терапией первого выбора являются антигистаминные препараты II поколения.

Для исследования выбран отечественный препарат Левоцетиризин, обладающий H₁-антигистаминным, противоаллергическим действием. Препарат был назначен пациентам в дозе 5 мг 1 раз в сутки внутрь.

В результате базового лечения у больных чесухой взрослых отмечалось выраженное клиническое улучшение (исчезновение или почти полное исчезновение воспалительных проявлений дерматоза). В частности, отмечались уменьшение количества папуловезикул, уменьшение зуда.

В дальнейшем в основной группе, в период пролонгированной терапии Левоцетиризином, новые элементы на коже не появлялись, эрозии и эксфолиации эпителизировались, зуд значительно уменьшился. У пациентов группы сравнения к концу периода наблюдения отмечалась отрицательная динамика (диссеминация кожного процесса, появились новые папулы-везикулы, сохранялся зуд) [66].

На основании динамики дерматологических индексов был выполнен сравнительный анализ эффективности проводимой терапии в основной группе и в группе сравнения.

На 28-й день базового лечения отмечено достоверное улучшение показателя ДИКЖ в основной группе – с $15,3 \pm 3,5$ до $1,8 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,01$), в группе сравнения – с $13,9 \pm 3,8$ до $2,3 \pm 0,6$ баллов ($p < 0,05$). Дальнейшее применение в основной группе системной поддерживающей терапии в виде Левоцетиризина до 3 месяцев способствовало дальнейшему снижению показателя ДИКЖ до $1,5 \pm 0,1$ балла. В группе сравнения при дальнейшем наблюдении после окончания базового лечения уровень ДИКЖ повышался и достиг к концу наблюдения $5,7 \pm 2,1$ балла, что в 3,0 раза превышало показатель в основной группе при 5-м визите ($p < 0,01$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика показателей ДИКЖ у больных почесухой взрослых в процессе лечения (баллы)

Группы	Визиты				
	1	2	3	4	5
Основная группа	15,3±3,5	4,6±1,5	1,8±0,1*	1,5±0,2*	1,9±0,4*
Группа сравнения	13,9±3,8	3,9±2,2	2,3±0,6*	4,7±1,2	5,7±2,1**
Примечание: * – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1; ** – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе					

В отношении зуда также отмечалась выраженная положительная динамика по ВАШ в результате базовой терапии: в основной группе показатель снизился с 7,3±3,4 до 1,6±0,4 баллов ($p<0,05$), в группе сравнения – с 7,1±2,9 до 1,5±0,2 баллов ($p<0,05$). Через 3 месяца пролонгированной терапии Левоцетиризином в основной группе индекс ВАШ был ниже, чем в группе сравнения, в 5,0 раз ($p<0,01$), к концу периода наблюдения – в 3,9 раза ($p<0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11– Динамика показателей ВАШ в процессе наблюдения (баллы)

Группы	Визиты				
	1	2	3	4	5
Основная группа	7,3±3,4	2,8±0,5	1,6±0,4*	0,5±0,1*	1,4±0,7*
Группа сравнения	7,1±2,9	2,8±0,2	1,5±0,2*	2,5±1,1	5,4±2,2**
Примечание: * – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1; ** – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе					

Аналогичная динамика значений наблюдалась по Пруриндексу, уровень которого снизился к окончанию базовой терапии с 7,5±2,1 до 0,8±0,2 баллов в основной группе ($p<0,01$) и с 7,7±2,4 до 0,9±0,4 баллов в группе сравнения ($p<0,05$). После 3-го визита в группе сравнения лечение Левоцетиризином было прекращено, при дальнейшем наблюдении выявлено повышение уровня Пруриндекса до 4,6±1,4 балла на 4-м визите ($p<0,01$ по сравнению с основной группой) и до 5,3 ±2,2 на 5-м визите ($p<0,01$ по сравнению с основной группой) (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика Пруриндекса в процессе наблюдения (баллы)

Группы	Визиты				
	1	2	3	4	5
Основная группа	7,5±2,1	2,9±0,2	0,8±0,2*	0,5±0,01*	0,7±0,04*
Группа сравнения	7,7±2,4	1,1±0,09*	0,9±0,4*	4,6±1,4	5,3±2,2**
Примечание: * – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1; ** – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе					

В течение 3 месяцев пролонгированной терапии в основной группе не отмечалось ни одного случая обострения почесухи, в то же время в группе сравнения у 12 пациентов (60,0%) за этот период отмечались рецидивы заболевания.

Возможность практического осуществления данной схемы лечения иллюстрируется клиническим примером.

Клинический пример 1.

Больная С., 35 лет.

Обратилась за медицинской помощью с жалобами на интенсивно зудящие высыпания на коже верхних и нижних конечностей, а также туловища, нарушение сна (плохой прерывистый сон) вследствие выраженного зуда. Обострения заболевания отмечались 2-3 раза в год на протяжении последних лет.

Анамнез заболевания: впервые высыпания появились около 5 лет назад на верхних конечностях. Лечилась самостоятельно, принимала антигистаминные препараты, наружно использовала антибактериальные и топические глюкокортикостероидные средства. Стойкого эффекта от проводимой терапии не отмечалось. Со временем поражение распространилось на нижние конечности и туловище, усилилась интенсивность зуда, в связи с чем обратилась на консультацию в клинику.

Данные объективного обследования:

- общий статус – состояние удовлетворительное, кожные покровы вне очагов поражения чистые, видимые слизистые не гиперемированы. Ладони влажные, дистальные отделы конечностей холодные.

В легких дыхание везикулярное, проводится равномерно по всем отделам, хрипов нет. Аускультативно: тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 78 уд/мин, АД 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Стул и диурез в норме.

- локальный статус (St. localis) – поражение кожи островоспалительного характера. Очаги локализуются на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, с наибольшей выраженностью на ногах. Кожный процесс представлен диссеминированными (рассеянными) мономорфными высыпаниями в виде полушаровидных папул диаметром от 3 до 7 мм, плотной, почти деревянистой консистенции. Папулы не склонны к слиянию, имеют буровато-красный цвет на периферии и застойно-бурую, цианотичную окраску в центре. Поверхность большинства папул частично или полностью покрыта геморрагическими (кровянистыми) корками темно-коричневого цвета. Повсеместно, на фоне высыпаний и на видимо здоровой коже, отмечаются множественные линейные и точечные эскориации (расчесы) различной степени свежести. Признаков вторичного пиогенного инфицирования не выявлено. Волосы и ногтевые пластинки не изменены (Рисунок 7).

Общие клинические анализы крови и мочи – без патологических изменений.

Оценка субъективных ощущений по шкалам: интенсивности зуда по ВАШ – 7 баллов из 10, индекс Пруриго (Пруриндекс) – 9 баллов, ДИКЖ – 21 балл (что свидетельствует о крайне негативном влиянии заболевания на качество жизни).

Диагноз: почесуха взрослых, хроническая форма, фаза обострения.



Рисунок 7 – Пациентка К., до лечения

Больной было назначено лечение:

- системная терапия: левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки перорально – длительным курсом на 3 месяца;
- наружная терапия: топический глюкокортикостероид (метилпреднизолонаацепонат) 1 раз в сутки на очаги поражения 14 дней, далее ингибитор кальциневрина (пимекролимус 1% крем) 2 раза в сутки 14 дней, далее 2 раза в неделю на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях, до полного исчезновения симптомов; метилтиониния хлорид (метиленовый синий) 1% раствор 2-3 в сутки на эскориации по показаниям.

Результаты лечения и катамнез: в течение 3-месячного курса комплексной терапии достигнута стойкая клиническая ремиссия. При осмотре отмечено полное разрешение папулезных высыпаний и явлений активного воспаления, на местах бывших элементов осталась незначительная поствоспалительная гиперпигментация. Отмечается резкое снижение интенсивности кожного зуда и нормализация сна. Показатель ВАШ снизился до 0,3 балла, Пруриндекс снизился до 0,2 балла (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Пациентка К. после 3 месяцев комплексного лечения

Для оценки эффективности сравниваемых схем лечебных мероприятий была составлена таблица сопряженности клинических исходов заболевания на основании снижения ДИКЖ после 3 месяцев наблюдения (Таблица 13).

Таблица 13 – Число больных чесухой взрослых, достигших и не достигших снижения ДИКЖ до 5 и менее баллов через 3 месяца наблюдения

Группы	Изучаемый благоприятный эффект через 3 месяца от начала терапии		
	есть	нет	всего
Основная группа	14 (A)	6 (B)	20 (A+B)
Группа сравнения	3 (C)	17 (D)	20 (C+D)

Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ в основной группе составил $14/20 = 0,70$; ЧБИК в группе сравнения – $4/20 = 0,15$.

На основе значений вспомогательных показателей вторым этапом анализа стал расчет требуемых параметров: $ПОП = (0,70 - 0,15)/0,15 \times 100\% = 366,7\%$; $ПАП = (0,70 - 0,15) = 0,55$; $ЧБНЛ = 1/ПАП = 1/0,55 = 1,8$ (это число больных, которым

необходимо пролонгировать прием Левоцетиризина до 3 месяцев, чтобы получить желаемый положительный эффект).

ОШ=(14:6):(3:17)=12,8, что соответствует увеличению вероятности благоприятного исхода лечебных мероприятий в основной группе больных.

Был проведен сравнительный анализ уровней концентрации субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови при наблюдении за пациентами основной группы (с поддерживающей терапией Левоцетиризином до 3-х месяцев) и группы сравнения.

В динамике в обеих группах наблюдалось достоверное снижение уровня концентрации субстанции Р в результате базовой терапии (с $4,37 \pm 1,26$ нг/мл до $0,97 \pm 0,21$ нг/мл в основной группе ($p < 0,05$) и с $4,26 \pm 1,09$ нг/мл до $0,82 \pm 0,20$ нг/мл в группе сравнения ($p < 0,05$)). На фоне пролонгированной терапии антигистаминным препаратом в основной группе показатель продолжал снижаться. В группе сравнения при дальнейшем контроле показатель имел тенденцию к росту и к концу периода наблюдения достоверно превышал таковой в основной группе ($p < 0,01$) (Таблица 14). [40].

Таблица 14 –Динамика уровня концентрации субстанции Р в сыворотке крови больных чесухой взрослых в процессе наблюдения (нг/мл)

Группы	Визиты				
	1	2	3	4	5
Основная группа	$4,37 \pm 1,26$	$1,66 \pm 0,53$	$0,97 \pm 0,21^*$	$0,07 \pm 0,01^*$	$0,82 \pm 0,09^*$
Группа сравнения	$4,26 \pm 1,09$	$1,39 \pm 0,62$	$0,82 \pm 0,20^*$	$2,14 \pm 0,16$	$3,91 \pm 1,0^{**}$
Примечание: * – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1; ** – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе					

Анализ изменения уровня концентрации β -триптазы в сыворотке крови выявил, что к концу базового лечения наблюдалось достоверное снижение уровня β -триптазы в обеих группах. В результате поддерживающей терапии Левоцетиризином в основной группе уровень β -триптазы снизился до $0,1 \pm 0,03$ мкг/л. В то же время в группе сравнения с 4-го визита показатель увеличивался, достоверно отличаясь от уровня показателя в основной группе при 4-м ($p < 0,001$) и 5-визитах ($p < 0,01$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика уровня концентрации β -триптазы в сыворотке крови больных чесоткой взрослых в процессе наблюдения (мкг/л)

Группы	Визиты				
	1	2	3	4	5
Основная группа	61,7 $\pm$ 15,9	25,2 $\pm$ 6,1	17,3 $\pm$ 5,2*	11 $\pm$ 0,03*	2,8 $\pm$ 0,6*
Группа сравнения	58,9 $\pm$ 14,9	27,8 $\pm$ 7,3	16,8 $\pm$ 5,3*	22,4 $\pm$ 7,3*	31,1 $\pm$ 9,1**
Примечание: * – различия в показателях достоверны по отношению к визиту 1; ** – различие в показателе достоверно по отношению к визиту 5 в основной группе					

Таким образом, использование Левоцетиризина в качестве пролонгированной терапии длительностью до 3-х месяцев у больных чесоткой взрослых способствовало улучшению клинической картины, формированию длительной ремиссии, снижению дерматологических индексов ВАШ, Пруриндекса и ДИКЖ, а также достоверному снижению уровней концентрации субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови. [66].

3.3. Определение прогностической значимости уровня β -триптазы в сыворотке крови больных чесоткой взрослых

На основании проведенного исследования был разработан патент по прогнозированию степени тяжести течения чесотки [68]. Изобретение заключается в том, что в фазе обострения заболевания определяют концентрацию β -триптазы в сыворотке крови и при ее значении 29 ± 10 прогнозируют легкое течение заболевания, а при ее значении 71 ± 15 и более – тяжелое течение заболевания.

Клинический пример 2.

Больная А., 48 лет. Обратилась за медицинской помощью в связи с обострением дерматоза. Жалобы на интенсивный, мучительный зуд и появление распространенных высыпаний на коже.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 10 лет, что указывает на длительный, хронический характер дерматоза. Ранее неоднократно получала курсы базовой терапии, однако с течением времени достичь стабильной ремиссии

не удавалось. Обратилась за медицинской помощью в связи с очередным обострением заболевания.

Общий статус: общее состояние удовлетворительное, патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Локальный статус: на коже сгибательных поверхностей нижних конечностей визуализируются множественные папулы округлой формы, плотной консистенции, характерные для чесотки. На месте разрешившихся элементов предыдущих обострений отмечаются многочисленные гипопигментированные (белесоватые) атрофические рубчики. Данный признак является объективным свидетельством давности и хронизации патологического процесса, а также результатом глубокого травмирования кожи вследствие неконтролируемого расчесывания.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

- стандартное комплексное лабораторное обследование патологии не выявило;

- при дополнительном обследовании в сыворотке крови определена высокая концентрация β -триптазы – 72 мкг/л. Данный показатель, в соответствии с патентом RU 2 707 181 (значение 71 ± 15 мкг/л и более), является критерием прогнозирования тяжелого течения пруриго.

Диагноз: чесотка взрослых, хроническая рецидивирующая форма, фаза острого обострения. Прогностически тяжелое течение.

Несмотря на своевременно начатую стандартную терапию (Левосетиризин по 5 мг 1 раз в сутки перорально, метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь 1 раз в сутки на пораженные участки кожи), через 48 часов у пациентки зафиксирована негативная динамика в виде диссеминации (распространения) кожного процесса. Появились свежие высыпания на коже верхних конечностей и груди, что подтвердило прогноз о тяжелом, агрессивном течении заболевания, изначально предсказанном по высокому уровню β -триптазы.

Данный клинический пример демонстрирует прогностическую ценность определения уровня β -триптазы в сыворотке крови. Высокий показатель (72 мкг/л) не только позволил заранее прогнозировать тяжелое течение чесотки, но и

клинически подтвердился быстрым распространением заболевания, несмотря на начатую терапию. Это указывает на необходимость у пациентов с подобными лабораторными данными сразу применять более агрессивные и комбинированные схемы лечения для подавления активного нейроиммунного воспаления, опосредованного тучными клетками и их медиаторами.

Клинический пример 3.

Больная О., 61 год. Обратилась за медицинской помощью с жалобами на поражение кожи, зуд.

Анамнез заболевания: Заболевание длится около 1 года. Ранее получала амбулаторное лечение по месту жительства, на фоне которого отмечались нестойкие, временные улучшения. За медицинской помощью обратилась в связи с обострением дерматоза, которое отмечает в течение последних двух дней.

Данные объективного обследования:

- общий статус: состояние удовлетворительное. Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем и органов брюшной полости патологии не выявлено;

- локальный статус (St. localis): симметричное поражение кожи верхних и нижних конечностей. Кожный процесс характеризуется единичными, изолированными высыпаниями. Элементы представлены типичными для чесотки папулами: твердой, плотной консистенции, полушаровидной формы, буровато-красного цвета. Папулы резко выступают над поверхностью окружающей кожи, создавая эффект «пальпации зернышка». Признаков диссеминации, слияния элементов или выраженных эскориаций не отмечено.

Данные лабораторного исследования:

- общие клинические анализы крови и мочи – без патологических изменений;
- ключевой прогностический маркер – уровень концентрации β -триптазы в сыворотке крови до лечения составил 25 мкг/л. В соответствии с патентом RU 2 707 181 (значение 29 ± 10 мкг/л для легкого течения), на основании данного показателя у пациентки был спрогнозирован легкий тип течения заболевания.

Диагноз: почесуха взрослых, фаза обострения. Прогностически легкое течение.

Было назначено базовое лечение в течение 14 дней (Левосетиризин по 5 мг 1 раз в сутки перорально, метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь 1 раз в сутки на пораженные участки кожи).

Последующее наблюдение за пациенткой полностью подтвердило первоначальный прогноз. Течение заболевания соответствовало легкой форме, а чем свидетельствовала положительная динамика на фоне проводимой терапии.

Данный клинический пример иллюстрирует высокую прогностическую ценность определения β -триптазы в сыворотке крови на этапе постановки диагноза. Низкий уровень маркера (25 мкг/л) позволил с высокой долей уверенности прогнозировать благоприятный, легкий вариант течения почесухи, что в дальнейшей и подтвердилось клинически.

Также на основании проведенного исследования клинических случаев был разработан патент для мониторинга терапии почесухи взрослых на основании уровня концентрации β -триптазы в сыворотке крови [68]. Суть изобретения заключается в динамическом контроле уровня β -триптазы на 14 день лечения:

- при концентрации β -триптазы менее 45 мкг/л констатируется высокая эффективность лечения (отсутствие новых высыпаний, заживление существующих элементов).

- при уровне 45 мкг/л и более прогнозируется низкая эффективность терапии и высокий риск негативной динамики (диссеминация процесса, появление новых папул).

Была доказана возможность определения уровня концентрации β -триптазы для оценки эффективности лечения пруриго, что иллюстрируется клиническими примерами.

Клинические пример 4.

Пациент: Н., 60 лет. Обратился за медицинской помощью с жалобами на зуд и высыпания на коже верхних конечностей, с последующим распространением на кожу живота, спины и груди.

Анамнез заболевания: заболевание длится около года. Дебют симптомов характеризовался появлением зуда и высыпаний в области верхних конечностей. Заболевание имело прогрессирующее течение: несмотря на проводимое лечение, отмечалось постепенное распространение кожного процесса на туловище.

Данные объективного обследования:

- общий статус – состояние удовлетворительное;
- локальный статус (St. localis) – поражение кожи разгибательных поверхностей верхних конечностей. На момент осмотра кожный процесс был представлен характерными для пруриго плотными папулами округлой формы, красно-коричневого цвета, что свидетельствовало об их давности и хроническом воспалительном процессе.

Установленный диагноз: пруриго взрослых, хроническая форма, фаза обострения с диссеминацией процесса. Низкая эффективность стандартной терапии.

Больному была назначена комплексная терапия, включающая:

- системную терапию: левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки перорально для уменьшения зуда;
- наружную терапию: топический глюкокортикостероид (метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь) в виде аппликаций 1 раз в сутки до 14 дней для подавления локального воспаления; метилтиониния хлорид (метиленовый синий 1%) раствор 2-3 в сутки на эксфолиации (антисептическая обработка).

На 14-й день проводимой терапии была проведена оценка эффективности лечения по лабораторному критерию. Уровень концентрации β -триптазы в сыворотке крови составил 60 мкг/л, что превышает пороговое значение в 45 мкг/л и, согласно патенту, указывает на низкую эффективность лечения. Данные лабораторного маркера полностью коррелировали с негативной клинической динамикой. Несмотря на терапию, у пациента произошла дальнейшая диссеминация кожного процесса: появились новые отечные папулы на коже живота, спины и груди.

Данный случай является примером применения объективного биомаркера (β -триптазы) для мониторинга эффективности терапии почесухи. Стандартная противозудная и противовоспалительная терапия оказалась неспособной подавить активность тучных клеток и связанный с ними нейрогенный воспалительный процесс, о чем свидетельствовал высокий уровень β -триптазы на 14-й день лечения. Клинически это выразилось в прогрессировании заболевания с появлением новых высыпаний.

Клинический пример 5.

Пациент А., 47 лет. Обратился за медицинской помощью с жалобами на интенсивный зуд и высыпания на коже верхних и нижних конечностей.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение двух лет, причиной возникновения заболевания называет психоэмоциональный стресс. Заболевание характеризовалось активным кожным процессом с выраженным зудом.

Данные объективного обследования:

- общий статус: состояние удовлетворительно. Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем и органов брюшной полости патологии не выявлено;

- локальный статус: поражение кожи носило распространенный характер с вовлечением верхних и нижних конечностей, а также кожи живота и груди. Кожный процесс был представлен множественными инфильтрированными папулами красновато-коричневого цвета, что свидетельствовало о смеси активного воспаления и застойных явлений. Практически все элементы были покрыты эскориациями (расчесами) с геморрагическими корочками, что являлось объективным подтверждением интенсивного, мучительного зуда.

Общие клинические анализы крови и мочи – без патологических изменений.

Была назначена комплексная терапия, включающая:

- системную терапию: левоцетиризин 5 мг/сут в (блокатор H1-гистаминовых рецепторов);

- наружную терапию: топический глюкокортикостероид (метилпреднизолонацепонат 0,1% мазь) в виде аппликаций 1 раз в сутки до 14 дней

для подавления локального воспаления; метилтиониния хлорид (метиленовый синий 1%) раствор 2-3 в сутки на экскориации (антисептическая обработка).

Оценка эффективности лечения и динамика состояния: на 14-й день терапии проведена комплексная оценка по лабораторному критерию – уровню концентрации β -триптазы в сыворотке крови, который составил 25 мкг/л, что значительно ниже порогового значения в 45 мкг/л и, согласно патенту, однозначно указывает на высокую эффективность лечения.

Данные лабораторного маркера были полностью подтверждены положительной динамикой в состоянии пациента. Отмечено, что все кожные элементы эпителизировались (произошло полное заживление), а зуд прекратился.

Быстрая и значительная положительная динамика, подтвержденная как клиническим осмотром (полное заживление элементов и купирование зуда), так и объективным лабораторным показателем (снижение β -триптазы до 25 мкг/л), доказывает высокую эффективность выбранной тактики.

Таким образом, клинические наблюдения являются наглядной демонстрацией возможностей использования β -триптазы не только для прогнозирования тяжести течения, но и для объективной оценки эффективности проводимой терапии.

3.4. Оценка психосоматического состояния больных чесоткой взрослых

Оценка психосоматического состояния больных чесоткой взрослых проводилась неврологом. Исходный анализ выявил признаки нарушений у 43 пациентов (45,3%), из них 67,4% (29 человек) составили женщины, 32,6% (14 человек) – мужчины.

Анализ степени выраженности по шкале HDRS установил депрессивное расстройство средней степени тяжести у 58,1% больных, легкое депрессивное расстройство у 41,9% пациентов. Депрессивное расстройство тяжелой степени и крайне тяжелой степени тяжести у пациентов не выявлено (Таблица 16).

Таблица 16 – Степень выраженности депрессии по шкале HDRS у больных с почесухой взрослых

Степень выраженности	Количество больных	
	Абс.	%
Легкое депрессивное расстройств	18	41,9
Депрессивное расстройство средней степени тяжести	25	58,1
Депрессивное расстройство тяжелой степени	0	0
Депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести	0	0
Всего	43	100,0

При оценке уровня тревоги по шкале HARS у 9 пациентов (20,9%) выявлены симптомы тревоги, у 27 (63,0%) – тревожное состояние, у 7 пациентов (16,3%) – паническое расстройство (Таблица 17).

Таблица 17 – Степень выраженности тревоги по шкале HARS у больных с почесухой взрослых

Степень выраженности	Количество больных	
	Абс.	%
Симптомы тревоги	9	20,9
Тревожное состояние	27	62,8
Паническое расстройство	7	16,3
Всего	43	100,0

Проведен подсчет среднего суммарного балла по шкалам оценки депрессии и тревоги Гамильтона (Рисунок 9).

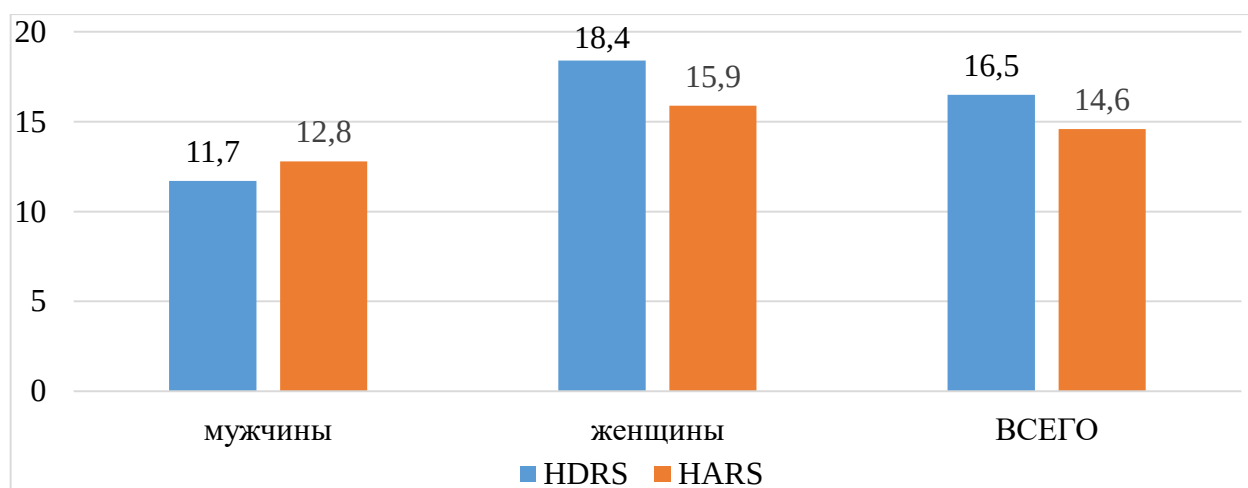


Рисунок 9 – Среднее значение суммарного балла по шкалам Гамильтона (баллы)

Из представленного рисунка 9 следует, что среднее значение по шкале оценки депрессии (HDRS) составило 16,5 балла, при этом у мужчин он был ниже (11,7 балла), чем у женщин (18,4 балла). Уровень показателя по шкале оценки тревоги (HARS) составил 14,6 балла (12,8 балла у мужчин и 15,9 балла у женщин).

Был проведен анализ суммарного балла по шкалам оценки депрессии и тревоги Гамильтона в зависимости от длительности заболевания (Таблица 18).

Таблица 18 – Среднее значение суммарного балла по шкалам Гамильтона в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Шкалы Гамильтона	
	HDRS	HARS
До 2-х лет (n=3)	2,3	4,2
От 2 до 5 лет (n=10)	8,4	6,1
От 6 до 10 лет (n=23)	17,5	14,8
Более 10 лет (n=7)	19,1	16,7

Из таблицы следует, что уровень среднего балла по шкалам депрессии и тревоги у больных чесоткой взрослых возрастал по мере длительности заболевания в анамнезе и имел максимальное значение среди пациентов с длительностью дерматоза более 10 лет (HDRS – 19,1 балл, HARS – 16,7 баллов).

Анализ реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина выявил низкий уровень реактивной тревожности у 3 пациентов (6,5%),

средний – у 24 (52,2%), высокий – у 19 (41,3%) больных. Низкий уровень личностной тревожности выявлен у 4 (8,7%), средний – у 14 (30,4%), высокий – у 28 (60,9%) (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина у больных почесухой взрослых

Уровень тревожности	Реактивная Тревожность		Личностная тревожность	
	Абс.	%	Абс.	%
Низкая	3	7,0	4	9,3
Средняя	22	51,1	13	30,2
Высокая	18	41,9	26	60,5
Всего	43	100,0	43	100,0

Проведен подсчет суммарного балла реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина (Рисунок 10).

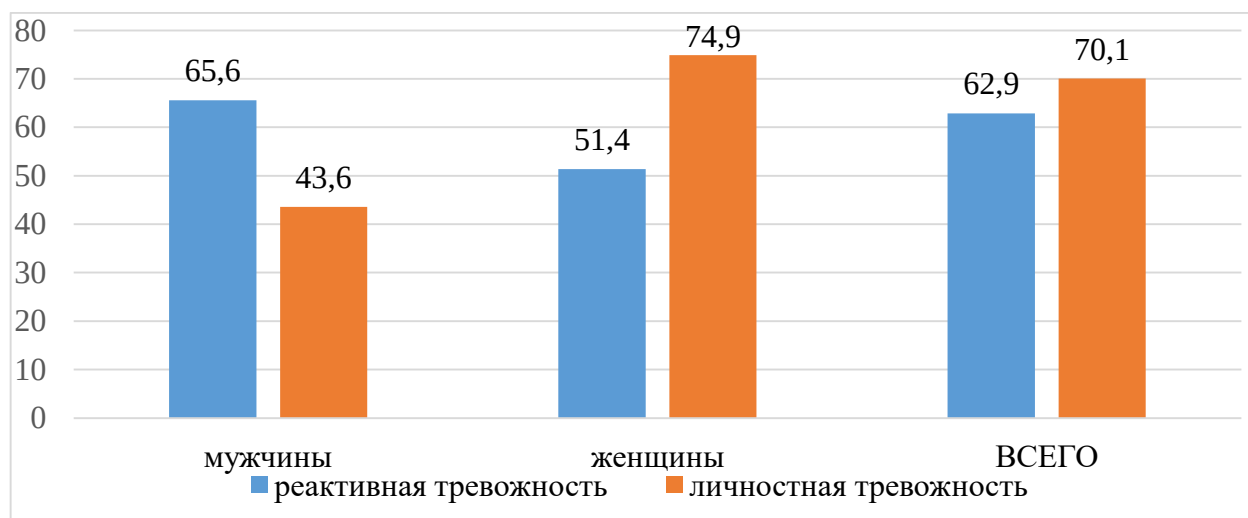


Рисунок 10 – Среднее значение суммарного балла по шкалам Спилбергера – Ханина

Из представленного рисунка 11 следует, что среднее значение уровня реактивной тревожности составило 62,9 балла, личностной – 70,1 балла, при этом уровень реактивной тревожности был выше у мужчин (65,6 балла), а личностной тревожности – у женщин (74,9 балла).

Был проведен анализ суммарного балла реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина (Таблица 20).

Таблица 20 – Среднее значение суммарного балла реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	Шкала Спилбергера – Ханина	
	Реактивная тревожность	Личностная тревожность
До 2-х лет (n=3)	34,5	40,1
От 2 до 5 лет (n=10)	52,3	49,1
От 6 до 10 лет (n=23)	66,1	75,0
Более 10 лет (n=7)	74,8	76,2

Как следует из таблицы, длительность заболевания имеет большое влияние на уровни реактивной и личностной тревожности, что подтверждается максимальным уровнем показателей у больных с длительностью заболевания более 10 лет.

Таким образом, чесука взрослых имеет определенное влияние на психоэмоциональное состояние больных, что свидетельствует о необходимости включать в базовую терапию дерматоза методы терапевтической коррекции психодерматологических расстройств.

3.5. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии чесуки взрослых с применением темгиколурила

Пациентам с выявленными психосоматическими нарушениями дополнительно к базовому лечению дерматоза неврологом был назначен анксиолитик темгиколурил в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течении 3 месяцев.

При анализе результатов лечения по шкале HDRS через три месяца терапии установлен значительный клинический эффект, что выражалось в уменьшении доли пациентов с легким депрессивным расстройством с 41,9% до 11,6%, с депрессивным расстройством средней степени тяжести – с 58,1% до 7,0%, у 81,4%

пациентов в результате терапии темгиколурилом проявления депрессии не выявлены (Таблица 21).

Таблица 21 – Динамика степени выраженности депрессии по шкале HDRS у больных с почесухой взрослых

Степень выраженности	Количество больных до лечения		Количество больных после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкое депрессивное расстройство	18	41,9	5	11,6*
Депрессивное расстройство средней степени тяжести	25	58,1	3	7,0**
Проявления депрессии отсутствуют	0	0	35	81,4
Всего	43	100,0	43	100,0
Примечание: * – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,05$; ** – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,01$.				

Через 3 месяца после назначения анксиолитика клинический эффект терапии по шкале HARS выражался в уменьшении доли пациентов с симптомами тревоги с 20,9% до 13,9%, с тревожным состоянием – с 62,8% до 11,6% и паническими расстройствами – с 16,3% до 2,3%. У 32 пациентов (74,4%) проявления тревоги нивелировались (Таблица 22).

Таблица 22 – Степень выраженности тревоги по шкале HARS у больных с почесухой взрослых

Степень выраженности	Количество больных до лечения		Количество больных после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Симптомы тревоги	9	20,9	6	14,0
Тревожное состояние	27	62,8	5	11,6**
Паническое расстройство	7	16,3	1	2,3**
Проявления тревоги отсутствуют	0	0	31	72,1
Всего	43	100,0	43	100,0
Примечание: ** – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,01$.				

По окончании курса лечения темгиколурилом средний суммарный уровень депрессии и тревоги снизился на 14,0 и 11,4 балла соответственно. Таким образом, к концу лечения среднее значение по шкале депрессии составило 2,5 балла, по шкале тревоги – 3,2 балла (Рисунок 11).

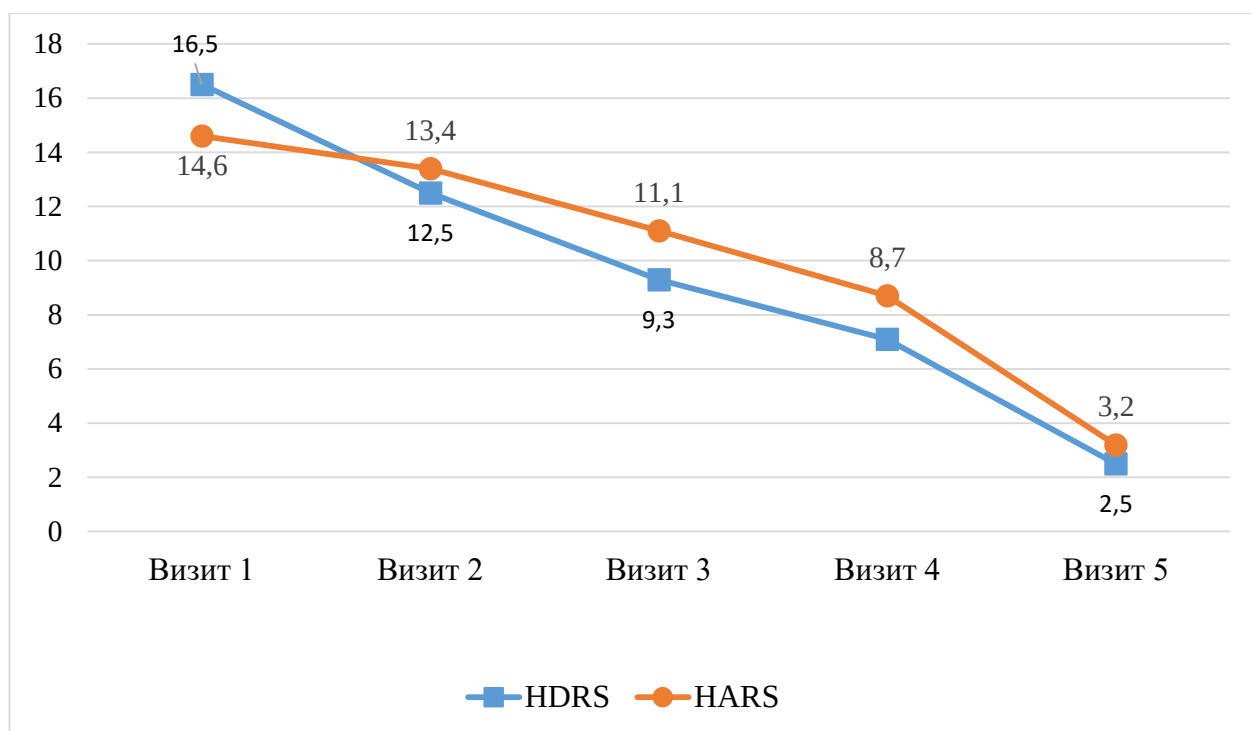


Рисунок 11 – Динамика абсолютных средних значений по шкалам Гамильтона (баллы)

Анализ реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина также выявил положительную динамику показателей через 3 месяца от начала терапии темгиколурилом. Доля пациентов с низким уровнем реактивной тревожности увеличился с 7,0% до 23,2%, в тоже время уменьшились доли пациентов со средним (с 51,1% до 9,3%) и высоким (с 41,9% до 2,3%) уровнями тревожности. По окончании лечения у 65,1% пациентов проявления реактивной тревожности не были выявлены (Таблица 23).

Таблица 23 – Динамика уровня реактивной тревожности у больных с почесухой взрослых

Уровень реактивной тревожности	Количество больных до лечения		Количество больных после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Низкая	3	7,0	10	23,2*
Средняя	22	51,1	4	9,3**
Высокая	18	41,9	1	2,3**
Отсутствует	0	0	28	65,1
Всего	43	100,0	43	100,0
Примечание: * – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,05$; ** – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,01$.				

Показатели личностной тревожности также улучшились. Доля больных с низким уровнем личностной тревожности увеличилась с 9,3% до 18,6%. Средний уровень личностной тревожности, выявленный до лечения у 30,2% больных, после лечения выявлен у 9,3%, высокий – у 60,5% до лечения до 2,2% после лечения. У 81,4% больных по итогам лечения проявления симптомов личностной тревожности не выявлены (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика уровня личностной тревожности у больных с почесухой взрослых

Уровень личностной тревожности	Количество больных до лечения		Количество больных после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
Низкая	4	9,3	6	14,0
Средняя	13	30,2	4	9,3*
Высокая	26	60,5	1	2,3**
Отсутствует	0	0	32	74,4
Всего	43	100,0	43	100,0
Примечание: * – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,05$; ** – наличие достоверных статистических различий с долей больных до лечения – $p<0,01$.				

Также наблюдалась положительная динамика редукции реактивной (-51,3 балла) и личностной (-55,0 балла) тревожности по шкале Спилберга-Ханина (Рисунок 12).

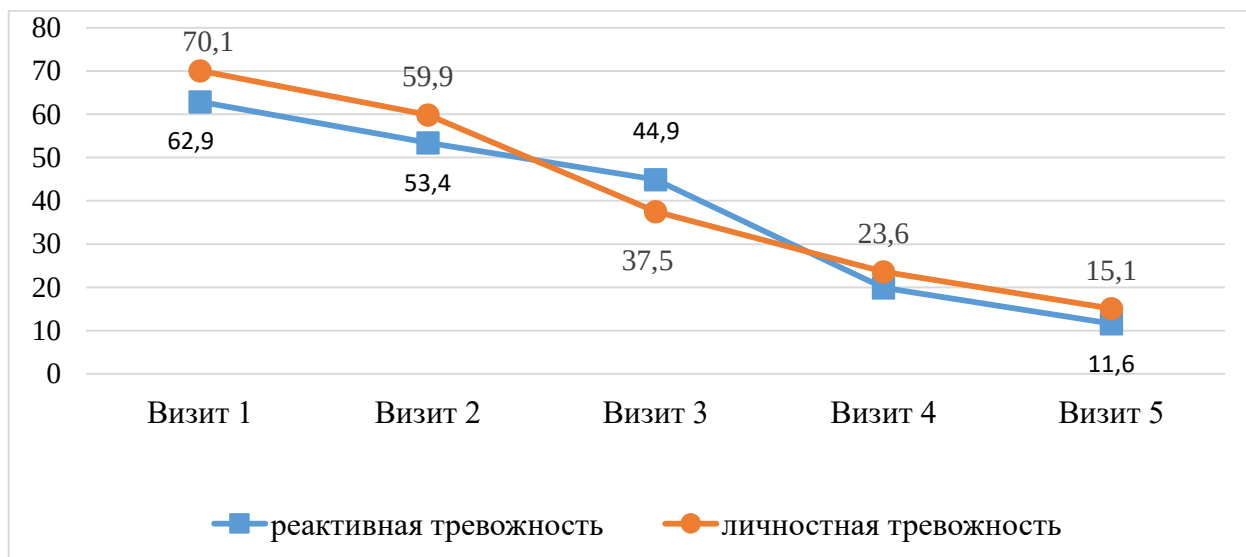


Рисунок 12 – Динамика абсолютных средних значений по шкале Спилберга-Ханина (баллы)

В конце периода наблюдения (через 3 месяца приема темгиколурила) средний уровень реактивной тревожности составил 11,6 балла, личностной тревожности – 15,1 балла.

Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность включения в комплексную терапию чесотки взрослых анксиолитика темгиколурил, способствующий улучшению показателей качества жизни больных на фоне коррекции психофизиологических показателей. [32].

Таким образом, алгоритм диагностики и лечения пациентов с чесоткой взрослых заключается в следующем (Рисунок 13).

1. При обращении пациента за медицинской помощью проводится сбор анамнеза и стандартное объективное обследование. Оценивается клинический статус больного с использованием критериев тяжести заболевания, бальных оценок вариантов индекса зуда, ДИКЖ.

2. Дополнительно проводятся специальные методы исследования: определение уровней концентрации субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови.

3. Назначается стандартная терапия:

- системный антигистаминный препарат (Левосетиризин) по 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 28 дней,

- наружная терапия: топический глюкокортикостероид (метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь) в виде аппликаций 1 раз в сутки 14 дней; топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус 1% крем) 2 раза в сутки 14 дней, метилтиониния хлорид (метиленовый синий 1%) раствор 2-3 в сутки на экскориации по показаниям.

4. Проводятся исследования в динамике изучаемых показателей. При уровне триптазы 29 ± 10 мкг/л и значения Пруриндекса ≥ 2 баллов терапия антигистаминным препаратом Левосетиризин пролонгируется до 3 месяцев.

5. При уровне субстанции Р $\geq 2,5$ нг/мг, значении ДИКЖ > 6 баллов, средней и тяжелой степени тяжести пруриго (≥ 20 морфологических элементов) назначается проактивная терапия топическим ингибитором кальциневрина (пимекролимус 1% крем) 2 раза в неделю до 3 месяцев на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях.

6. Неврологом проводится исследование психосоматических показателей у больных чесоткой взрослых с использованием шкал Гамильтона для оценки депрессии и тревоги и шкалы Спилбергера-Ханина оценки уровня реактивной и личностной тревожности.

7. При значении уровня депрессии по шкале HDRS ≥ 8 баллов, уровня тревоги по шкале HARS ≥ 14 баллов, уровня реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина ≥ 31 баллов назначается анксиолитик темгиколурил внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

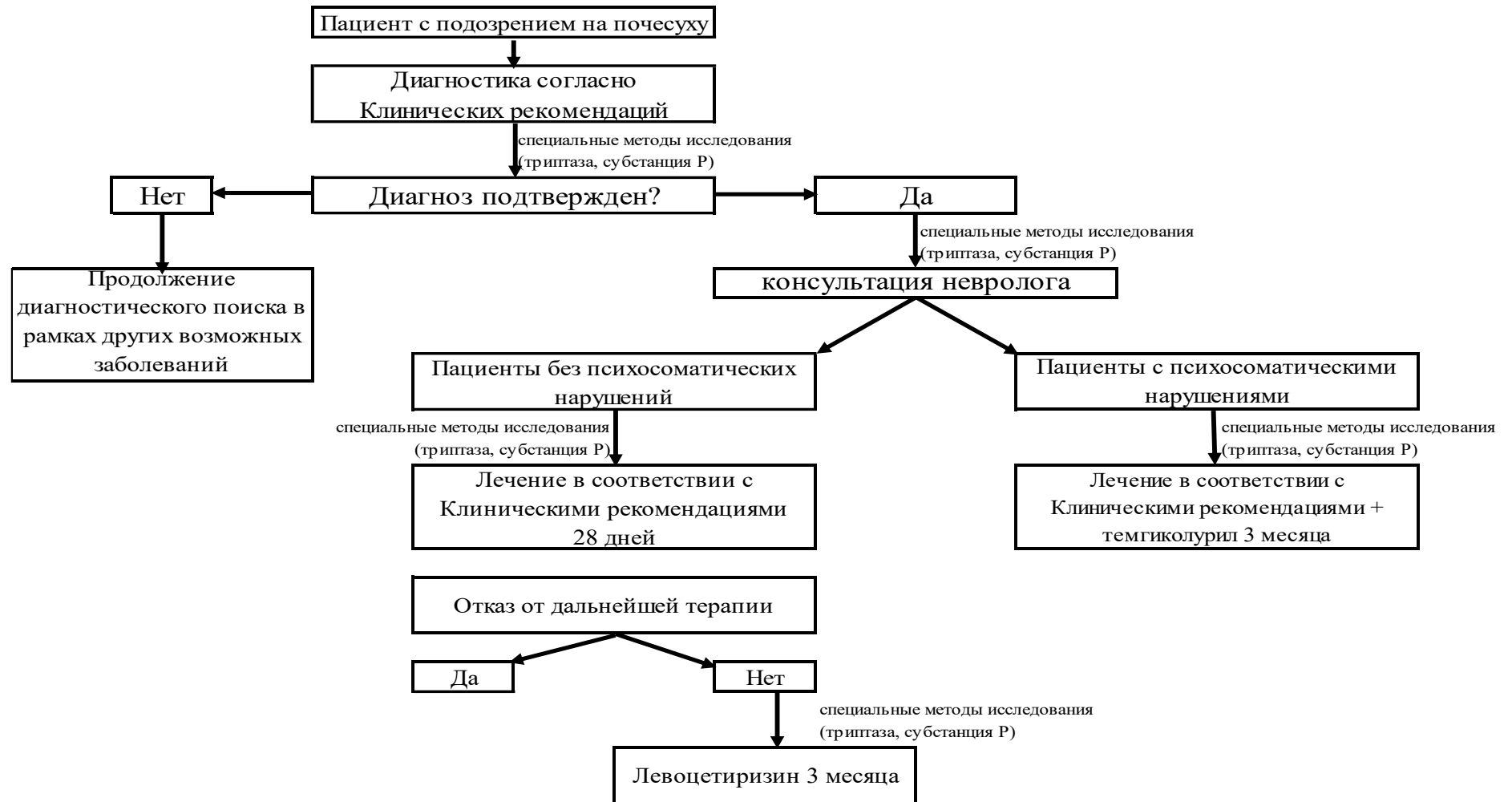


Рисунок 13 – Алгоритм диагностики и лечения чесотки взрослых

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почесуха относится к распространенным хроническим заболеваниям кожи с долей до 5% в структуре дерматологической заболеваемости. Актуальность проблемы почесухи связана с тенденцией к росту заболеваемости, длительным рецидивирующим течением, учащением за последние годы тяжёлых вариантов заболевания, торпидных к традиционной терапии.

По данным литературы, почесуха взрослых наблюдается чаще среди женщин в возрасте 18–30 лет, рецидив может наблюдаться во время менопаузы, а у мужчин – в возрасте 40–50 лет. В основе этиологии заболевания лежит воздействие эндогенных и экзогенных раздражителей.

Несмотря на многолетнее изучение, этиопатогенез заболевания остаётся недостаточно раскрытым. Для восполнения этих пробелов актуальным представляется комплексное исследование, включающее клинико-анамнестические, иммунологические и патоморфологические данные. Выявление ключевых предикторов и детализация механизмов развития позволят оптимизировать диагностику и повысить результативность терапии.

Отличительной особенностью хронической почесухи является хронический, не прекращающийся ни днем, ни ночью, интенсивный зуд, наличие единичных или множественных, обычно симметрично расположенных зудящих, отечных папул. Происходит постепенное распространение зудящих кожных высыпаний по всему кожному покрову.

Важное значение в патофизиологии кожного зуда при воспалительных дерматозах имеет нервная система, которая поддерживает воспалительный процесс посредством выработки нейропептидов [176], представляющих собой биологически активные соединения [89], изменение экспрессии которых в совокупности с элементами иммунной системы провоцирует развитие нейрогенного воспаления. Кожные проявления при почесухе взрослых связаны с увеличением количества сенсорных нейропептидов, что может обуславливать интенсивный зуд, сопровождающий почесуху [155]. Наиболее значимыми

нейропептидом при хронических дерматозах является субстанция Р, которая высвобождаясь из окончаний чувствительных нервов в ответ на гистамин, является ключевым фактором в возникновении нейрогенного воспаления, проявляющегося зудом, покраснением и увеличению сосудистой проницаемости [197].

Известны разнообразные провоспалительные эффекты β -триптазы, в том числе усиление проницаемости сосудистой стенки и экспрессии молекул адгезии 1-го типа. В результате активации и дегрануляции мастоцитов уровень триптазы в крови возрастает [201]. Для дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с симптомами активации мастоцитов, проводятся тестирование на триптазу крови, уровень которой является удобным и информативным диагностическим маркером заболевания [166].

Изнуряющий зуд, сопровождающий почесуху, значительно ухудшало качество жизни больных и отрицательно влияло на их психоэмоциональное состояние [152, 215]. Психоэмоциональные реакции, обусловленные зудом и/или видимыми косметическими дефектами в свою очередь влияли на течение самого дерматоза, усугубляя тяжесть проявлений [77]. На этом фоне актуальным является признание больных о важности психотерапевтического подхода при лечении дерматоза [39].

По данным литературы современное состояние фармакотерапии почесухи зачастую носит симптоматический характер и в большинстве случаев только системная терапия обладает достаточной эффективностью. Вопросы комплексного длительного лечения почесухи взрослых в современной литературе представлены скудно.

Целью настоящей работы явилось повышение эффективности лечения почесухи взрослых за счет обоснованного пролонгирования курса антигистаминных препаратов и включения в схему лечения анксиолитика. Для достижения поставленной цели было изучено клиническое течение почесухи взрослых на основании дерматологических индексов, показателей качества жизни и характера психосоматических нарушений; проведена оценка уровня концентрации β -триптазы и субстанции Р в сыворотке крови у больных с почесухой

взрослых и определена взаимосвязь показателей с тяжестью течения и эффективностью терапии; изучена терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Левоцетиризин в качестве пролонгированной терапии почесухи взрослых; проведена оценка клинической целесообразности дополнительного назначения темгиколурила к стандартной терапии почесухи взрослых и его влияния на психосоматическое состояние пациентов; разработан алгоритм диагностики и комплексной терапии почесухи взрослых и проведена оценка ее эффективности.

Для решения поставленных задач проведено клинико-лабораторное обследование 95 пациентов с почесухой взрослых. Кроме этого, неврологом проведен анализ психоэмоционального состояния больных по шкалам Гамильтона и Спилберга-Ханина.

Более двух трети больных составили женщины (68,4%), 31,6% – мужчины, средний возраст больных составил $39,6 \pm 5,2$ лет. Наибольший удельный вес составили лица в возрасте от 36 до 45 лет (53,7%), на втором – от 46 до 55 лет (32,6%).

Чаще всего триггерным фактором манифестации почесухи взрослых пациенты называли психоэмоциональные стрессы (25,3%), на втором месте – пищевую аллергию (20,0%), на третьем – инсоляцию (15,8%).

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались болезни органов пищеварения (60,0%), на втором месте – болезни системы кровообращения (34,7%). Оценка неврологом психоэмоционального состояния выявила нарушения у 43 (45,3%) больных.

При определении уровня общего IgE у больных почесухой взрослых общий IgE был выше физиологических показателей у 87,4% больных. В среднем у больных почесухой взрослых уровень общего IgE, субстанции P, β -триптазы в сыворотке крови достоверно превышал показатели у лиц контрольной группы

При оценке интенсивности зуда по шкале ВАШ установлено, что 78,9% больных оценили зуд как выраженный, средний балл составил $8,3 \pm 2,9$. При оценке интенсивности зуда по Пруриндексу выявлено, что наибольший удельный вес

больных (72,6%) с интенсивностью зуда 4 и 5 баллов (то есть сильный и очень сильный) отмечался в вечернее время.

Суммарный показатель ДИКЖ больных составил $22,1 \pm 3,7$ балла, что составляет 73,7% от максимального и расценивается как чрезвычайно сильный эффект дерматоза на жизнь пациента. Среди женщин показатель был в 1,7 раза выше чем среди мужчин. Наиболее высокий ДИКЖ выявлен при длительности заболевания более 10 лет ($25,1 \pm 3,9$ балла), а наименьший – с длительностью заболевания до 1 года ($4,8 \pm 0,3$ балла).

У 2,7% больных установлена легкая степень тяжести дерматоза, у 65,3% – средняя степень тяжести, у 12,6% – тяжелая степень.

Учитывая, что базовая стандартная терапия почесухи взрослых предназначена для больных легкой и средней степенью тяжести дерматоза, а для лечения тяжелой степени почесухи рекомендуются более агрессивные методы (системная терапия H1-антигистаминами парентерально, внутриочаговые инъекции глюкокортикостероидными препаратами или глюкокортикоидные препараты системно, антиметаболиты, иммунодепрессанты или фототерапия), в дальнейшем исследовании оценки эффективности предложенного алгоритма лечения пациенты с тяжелой степенью почесухи были исключены.

Всем пациентам с легкой и средней степенью тяжести дерматоза ($n=83$) было назначено базовое лечение, включающее в себя системную и наружную терапию.

Через 28 дней пациенты без психосоматических расстройств ($n=40$) были рандомизированы на две терапевтические группы в зависимости от дальнейшей тактики лечения. Больным основной группы ($n=20$) в качестве пролонгированной системной терапии был продолжен прием Левоцетиризина по 5 мг 1 раз в сутки до 3 месяцев. В группе сравнения ($n=20$) лечение ограничилось базовой терапией.

У пациентов обеих групп к окончанию базового лечения отмечалось идентичное снижение средних значений индексов ВАШ, Пруриндекса и ДИКЖ.

Пролонгирование системной поддерживающей терапии Левоцетиризином до 3 месяцев в основной группе способствовало дальнейшему снижению показателя

ДИКЖ до $1,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). В группе сравнения уровень ДИКЖ к концу наблюдения поднялся до $7,7 \pm 2,1$ балла, что в 3,0 раза превышал показатель в основной группе при 5-м визите ($p < 0,01$). Оценка эффективности по показателю ДИКЖ методом доказательной медицины установила, что ЧБНЛ при пролонгации приема Левоцетиризина до трех месяцев составило 1,8 (ОШ=12,8).

Оценка динамики индексов зуда (ВАШ и Пруриндекс) в течение 6 месяцев наблюдения также подтвердила эффективность пролонгированного применения Левоцетиризина.

Был проведен сравнительный анализ уровней концентрации субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови при наблюдении за пациентами основной группы и группы сравнения.

В динамике в обеих группах наблюдалось достоверное снижение уровня концентрации субстанции Р в результате базовой терапии. На фоне пролонгированной терапии антигистаминным препаратом в основной группе показатель продолжал снижаться, в группе сравнения при дальнейшем контроле показатель имел тенденцию к росту и к концу периода наблюдения достоверно превышал таковой в основной группе ($p < 0,01$).

К концу базового лечения наблюдалось достоверное снижение уровня β -триптазы в обеих группах. В группе сравнения с 4-го визита показатель увеличивался, достоверно отличаясь от уровня показателя в основной группе при 4-м ($p < 0,001$) и 5-м визите ($p < 0,01$).

На основании проведенного исследования были разработаны патенты по способу прогнозирования степени тяжести течения почесухи взрослых и по оценке эффективности лечения почесухи на основании уровня концентрации β -триптазы в сыворотке крови.

Исходный анализ психосоматического состояния больных выявил признаки нарушений у 43 пациентов (35,8%), их них 67,4% составили женщины, 32,6% – мужчины.

Оценка неврологом психосоматического состояния больных выявила депрессивное расстройство средней степени тяжести по шкале HDRS у 58,1%

больных, легкое депрессивное расстройство – у 41,9% пациентов. Оценка уровня тревоги по шкале HARS выявила симптомы тревоги у 20,9%, тревожное состояние – у 63,0%, паническое расстройство – у 16,3% пациентов. Среднее значение по шкале HDRS составило 16,5 балла (11,7 балла у мужчин, 18,4 балла у женщин). Уровень показателя по шкале HARS составил 14,6 балла (12,8 балла у мужчин, 15,9 балла у женщин).

Анализ реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга – Ханина выявил низкий уровень реактивной тревожности у 6,5%, средний – у 52,2%, высокий – у 41,3% больных. Низкий уровень личностной тревожности выявлен у 8,7%, средний – у 30,4%, высокий – 60,9% пациентов. Среднее значение уровня реактивной тревожности составило 62,9 балла, личностной – 70,1 балла, при этом уровень реактивной тревожности был выше у мужчин (65,6 балла), а личностной тревожности – у женщин (74,9 балла).

Пациентам с выявленными психосоматическими нарушениями дополнительно к базовому лечению дерматоза неврологом был назначен анксиолитик темгиколурил в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течении 3 месяцев.

При анализе результатов лечения по шкале HDRS установлено значимое уменьшение доли пациентов с легким депрессивным расстройством с 41,3% до 13,0%, с депрессивным расстройством средней степени тяжести – с 58,7% до 8,8%, у 78,2% пациентов в результате терапии темгиколурилом проявления депрессии не были выявлены. Также клинический эффект терапии по шкале HARS выражался в уменьшении доли пациентов с симптомами тревоги с 21,7% до 15,2%, тревожным состоянием – с 63,0% до 13,0% и паническими расстройствами – с 15,2% до 2,2%. У 32 пациентов (69,6%) проявления тревоги нивелировались.

Анализ реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина также выявил положительную динамику показателей через 3 месяца от начала терапии темгиколурилом. Доля пациентов с низким уровнем реактивной тревожности увеличилась с 6,5% до 23,9%, в тоже время уменьшились доли пациентов со средним (с 52,2% до 10,9%) и высоким (с 41,3% до 2,2%) уровнями тревожности. По окончании лечения у 63,0% пациентов проявления реактивной

тревожности не были выявлены. Доля больных с низким уровнем личностной тревожности увеличилась с 8,7% до 19,6%. Средний уровень личностной тревожности, выявленный до лечения у 30,4%, после лечения выявлен у 8,7%, высокий – у 60,9% и 2,2% соответственно. У более двух трети больных (69,5%) по итогам лечения проявления симптомов личностной тревожности отсутствовали.

По окончании курса лечения темгиколурилом средний суммарный уровень показателя по шкалам HDRS и HARS снизился на 14,0 и 11,4 балла соответственно и составил по шкале депрессии – 2,5 балла, по шкале тревоги – 3,2 балла. Также наблюдалась положительная динамика редукции реактивной (-51,3 балла) и личностной (-55,0 балла) тревожности по шкале Спилберга-Ханина, в конце периода наблюдения по шкале реактивной тревожности показатель составил 11,6 балла, по шкале личностной тревожности – 15,1 балла.

Таким образом, на основании клинико-anamnestических данных, патогенетических факторов, наличия психосоматических нарушений, оценки эффективности базовой и пролонгированной терапии был разработан алгоритм диагностики и лечения чесотки взрослых, способствующий формированию длительной ремиссии, снижению показателей дерматологических индексов и улучшению психосоматического состояния пациентов [86].

ВЫВОДЫ

1. Среди больных чесоткой взрослых у каждого второго (52,6%) длительность заболевания составила от 6 до 9 лет, среди причин возникновения заболевания каждый четвертый (25,3%) называл психоэмоциональные стрессы, у 79,4% имели место рецидивы в течение последнего года. Интенсивность зуда по шкале ВАШ у больных составила в среднем $8,3 \pm 1,9$ баллов, наибольшая интенсивности зуда по Пруриндексу отмечалась в вечернее время. Суммарный показатель ДИКЖ у больных составил $22,11 \pm 0,02$ балла, что свидетельствует о сильном влиянии дерматоза на качество жизни пациентов. Средний уровень содержания субстанции Р ($4,37 \pm 1,26$ нг/мл) и β -триптазы ($61,7 \pm 15,9$ мкг/л) в сыворотке крови больных дерматозом достоверно превышал уровень показателей у лиц контрольной группы ($0,028 \pm 0,01$ нг/мл и $8,9 \pm 5,0$ мкг/л соответственно).

2. Оценка уровня β -триптазы в сыворотке крови больных чесоткой взрослых является эффективным методом прогнозирования степени тяжести течения дерматоза и оценки эффективности лечения.

3. Обосновано пролонгированное применение антигистаминного препарата второго поколения Левоцетиризин для лечения чесотки взрослых, что подтверждается выраженным клиническим улучшением, отсутствием рецидивов, статистически значимым снижением индексов зуда, уровня содержания субстанции Р и β -триптазы в сыворотке крови к концу периода наблюдения. Оценка эффективности по показателю ДИКЖ установила, что ЧБНЛ при пролонгации приема Левоцетиризина до трех месяцев составило 1,4(ОШ=35,3).

4. Среди больных чесоткой взрослых у 35,8% выявлены нарушения психоэмоционального состояния. По шкалам Гамильтона средний суммарный балл HDRS составил 16,5, HARS – 14,6. По шкале Спилбергера-Ханина среднее значение уровня реактивной тревожности составило 62,9 балла, личностной – 70,1 балла. Психосоматические нарушения имели определенные различия в зависимости от пола и длительности заболевания.

5. При включении в стандартную терапию при психосоматических нарушениях у больных чесухой взрослых анксиолитика темгиколурил существенно уменьшилась сопутствующая тревожно-депрессивная симптоматика. По шкалам Гамильтона среднее количество баллов в конце периода наблюдения составило 2,5(HDRS)и 3,2 балла (HARS), по шкале Спилбергера-Ханина средний показатель реактивной тревожности составил 11,6 балла, личностной тревожности – 15,1 балла. Уровень данных показателей соответствовал нормальному психоэмоциональному состоянию пациентов.

6. Применение разработанного алгоритма диагностики и лечения чесухи взрослых способствовало формированию длительной ремиссии, снижению показателей дерматологических индексов и улучшению психосоматического состояния пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более широкого внедрения в практику врачей-дерматологов рекомендуется применение разработанных способов прогнозирования степени тяжести течения пруриго и оценки эффективности лечения на основании уровня концентрации триптазы в крови.

2. Для достижения стойкой и длительной ремиссии чесухи взрослых рекомендуется применение антигистаминного препарата второго поколения Левоцетиризин в качестве пролонгированной терапии.

3. Включение в комплексную терапию пациентов с психосоматическими нарушениями анксиолитика темгиколурил позволит уменьшить тревожно-депрессивную симптоматику у больных чесухой взрослых.

4. С целью повышения эффективности комплексной терапии чесухи взрослых с учетом дерматологического и психосоматического статуса целесообразно использовать разработанный и апробированный нами алгоритм диагностики и лечения данного дерматоза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГП	—	антигистаминные препараты
ВАШ	—	визуально-аналоговая шкала
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ДИКЖ	—	дерматологический индекс качества жизни
мРНК	—	матричная рибонуклеиновая кислота
ОШ	—	отношение шансов
ПОП	—	повышение относительной пользы
ПАП	—	повышение абсолютной пользы
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
тГКС	—	топические глюкокортикостероиды
ТИК	—	топические ингибиторы кальциневрина
ТКС	—	топические кортикостероиды
ЧБИК	—	частота благоприятных исходов в контрольной группе
ЧБИЛ	—	частота благоприятных исходов в группе лечения
ЧБНЛ	—	среднее число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы повысить вероятность развития благоприятного исхода
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
CGRP	—	кальцитонин-ген-регулируемый пептид
DLQI	—	Dermatology Life Quality Index
IFN γ	—	интерферон гамма
IgA	—	иммуноглобулин А
IgE	—	иммуноглобулин Е
IL	—	Интерлейкин
GM-CSF	—	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HADS	—	госпитальная шкала тревоги и депрессии
HARS	—	шкала оценки тревоги Гамильтона
HDRS	—	шкала оценки депрессии Гамильтона
NF-κB	—	транскрипционный ядерный фактор
NGF	—	фактор роста нервов
NK1R	—	рецептор нейрокина 1
RANTS	—	цитокин, относящийся к β-хемокинам
PAR-2	—	активируемый протеазой рецептор 2
Th	—	Т-хелперы
TNF-α	—	tumor necrosis factor alpha
TRP	—	каналы переходного рецепторного потенциала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – Москва: Издательство Панфилова, 2014. – 352 с.
2. Адаскевич, В. П. Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен / В. П. Адаскевич. – Москва: Издательство Панфилова, 2014. – 272 с.
3. Актуализированная информация по применению левоцетиризина при крапивнице / Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев, И. В. Гамова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 69-82.
4. Анализ индекса качества жизни DLQI (thedermatologylifequalityindex) у пациентов с различными дерматологическими нозологиями / Е. Н. Ефанова, Е. А. Васильева, Н. В. Кобылянская, М. А. Калинин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 22–26.
5. Андрющенко, А. В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине / А. В. Андрющенко // Психические расстройства в общей медицине. – 2011. – № 1. – С. 14–27.
6. Артемьева, С. И. Изучение патогенетических аспектов зуда при различных дерматозах: пруриго, красном плоском лишае и псориазе / С. И. Артемьева, А. Я. Атабиева, С. И. Бобко, М. А. Смердова // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 350-360.
7. Астафьева, Н. Г. Профессиональная и социальная активность как важные характеристики качества жизни трудоспособных лиц с заболеваниями кожи / Н. Г. Астафьева, М. Г. Еремина // Социология медицины. – 2014. – Т. 1, № 24. – С. 51–59.
8. Атякшин, Д. А. Триптаза как полифункциональный компонент секретома тучных клеток / Д. А. Атякшин, А. С. Бурцева, Н. Т. Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 121-132.
9. Ашмарин, И. П. Нейропептиды / И. П. Ашмарин, Е. П. Каразеева // Нейрохимия / под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. – Москва: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996. – С. 296-333.

10. Ашмарин, И. П. Синактоны функционально связанные комплексы эндогенных регуляторов. Один из путей создания новых лекарств (концептуальный обзор) / И. П. Ашмарин, С. В. Королева, Н. Ф. Мясоедов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 5. – С. 3–6.
11. Баткаева, Н. В. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами / Н. В. Баткаева, Э. А. Баткаев, М. М. Гитинова // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 8-2. – С. 68–71.
12. Бетехтин, М. С. Научный вклад Р. Виллана в развитие мировой научной дерматологии / М. С. Бетехтин, А. И. Завьялов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 681-685.
13. Божко, С. А. Возможности применения нелекарственных методов для коррекции кожных заболеваний стрессорного генеза / С. А. Божко, Т. Ф. Шерина // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 63-68.
14. Галлямова, Ю. А. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике / Ю. А. Галлямова, А. В. Асоскова // Лечащий Врач. – 2021. – № 5. – С. 46-51.
15. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов. – Москва, 2007. – 475 с.
16. Глазкова, Л. К. Нозогении в дерматологической практике: пути коррекции / Л. К. Глазкова, Н. В. Волкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 46-51.
17. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.
18. Горбенко, А. С. Эффективность лечения больных аллергодерматозами на фоне тревожных состояний / А. С. Горбенко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2018. – № 4 (22). – С. 6-11.
19. Горшунова, Ю. С. Анализ индекса качества жизни DLQI (The Dermatology Life Quality Index) у пациентов с различными дерматологическими нозологиями /

- Ю. С. Горшунова, А. А. Полонская, Д. А. Толмачев // ModernScience. – 2021. – № 11-4. – С. 41–46.
20. Гржибовский, А. М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7-23.
21. Гущин, И. С. Полифункциональные противоаллергические возможности антагониста H1-рецепторов – левоцетиризина / И. С. Гущин // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 11–24.
22. Деркач, Е. Ф. Эффективные биомаркеры в диагностике пищевой аллергии на яблоко и их сравнительная оценка / Е. Ф. Деркач, Н. С. Аляхнович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 77-90.
23. Дерматовенерология / В. В. Чеботарёв, О. Б. Тамразова, Н. В. Чеботарёва, А. В. Одинец. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 345 с.
24. Дерматовенерология: национальное руководство / под ред. Ю. С. Бутовой, Ю. К. Скрипкиной, О. Л. Ивановой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
25. Дерматологические проявления психических заболеваний / Г. В. Прутян, А. С. Жуков, Н. В. Лавров [и др.] // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 6. – С. 55–62.
26. Един, А. С. К вопросу о применении алимемазина (Тералиджен®) у больных атопическим дерматитом в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством / А. С. Един // ConsiliumMedicum. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 145-150.
27. Елисютина, О. Г. Левоцетиризин в клинической практике врача-аллерголога / О. Г. Елисютина, О. В. Штырбул // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 49-50.
28. Емельянов, А. В. Клиническое применение H1-антигистаминных препаратов / А. В. Емельянов // Медицинский совет. – 2016. – № 4. – С. 74-81.
29. Житкова, Ю. В. Опыт применения мебикара у пациентов с вегетативной дисфункцией, сочетающейся с когнитивными нарушениями и тревожным расстройством / Ю. В. Житкова, Д. Р. Хасанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 56-63.

30. Зайнуллина, О. Н. Качество жизни и психоэмоциональные нарушения при заболеваниях кожи / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Е.С. Красильникова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – №6. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_59723011_39978616.pdf (дата обращения: 25.03.2026)
31. Зайнуллина, О. Н. Современные принципы противовоспалительной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степеней у детей / О. Н. Зайнуллина, З. Р. Хисматуллина, Д. В. Печуров // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 299-305.
32. Зайнуллина, О.Н. Эффективность комбинированной терапии чесотки взрослых с применением анксиолитика темгиколурила / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Е.С. Красильникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 210-216.
33. Исследование эмоциональных нарушений у дерматологических и кардиологических больных / В. Д. Елькин, М. Ю. Коберник, Т. Г. Седова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 3. – С. 68–75.
34. Клинический опыт применения препарата Гленцет (левоцетиризин) в терапии зудящих дерматозов / А. В. Самцов, А. В. Стаценко, В. Р. Хайрутдинов [и др.] // Дерматология. Приложение к журналу ConsiliumMedicum. – 2011. – № 2. – С. 13-15.
35. Коваленко, Ю. А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда / Ю. А. Коваленко, Л. С. Круглова, Е. А. Шатохина // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 90-96.
36. Коннов, П. Е. Оценка качества жизни и эффективности комбинированной фармакотерапии с применением анксиолитика у больных хроническим актиническим дерматитом / П. Е. Коннов, Е. В. Орлов, А. А. Арсеньева // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 64-67.
37. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.

38. Кочергин, Н. Г. Пруриндекс как метод оценки и мониторинга зуда / Н. Г. Кочергин, Д. В. Игнатьев // Вестник последипломного медицинского образования. – 2004. – № 1. – С. 39.
39. Кочорова, Л. В. Опыт лечения дерматологических больных в психосоматическом отделении / Л. В. Кочорова, А. А. Максимова, В. С. Скрипов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 62, № 2. – С.36–39.
40. Красильникова, Е.С. Оценка эффективности проактивной терапии почесухи взрослых / Е.С. Красильникова, О.Н. Зайнуллина // Тезисы 13-го Всероссийского форума Национального альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». – Москва, 2023. – С. 18
41. Красильникова, Е. С. Нейропептиды и их роль в патогенезе почесухи взрослых / Е. С. Красильникова, О. Н. Зайнуллина, З. Р. Хисматуллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 324–328.
42. Красильникова, Е. С. Психосоматические аспекты пруриго взрослых / Е. С. Красильникова, З. Р. Хисматуллина, Э. С. Камалов // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 52-56.
43. Красильникова, Е.С. Ретроспективный анализ клинических проявлений и распространенности пруриго в Республике Башкортостан с 2014 по 2017 гг. / Е.С. Красильникова, З.Р. Хисматуллина // Южно-уральский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 9-10.
44. Красильникова, Е.С. Современные подходы к лечению почесухи взрослых / Е.С. Красильникова, О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т.22. – №5. – С.524-532.
45. Круглова, Л. С. Влияние узкополосной средневолновой фототерапии на адаптивные системы организма у больных пруриго / Л. С. Круглова, Г. А. Абесадзе, Е. Н. Маляренко // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1.

46. Круглова, Л. С. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов / Л. С. Круглова, Н. С. Татаурщикова, Е. В. Типаева // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 87–93.
47. Круглова, Л. С. Левоцетиризин в комплексном лечении больных аллергическим дерматитом / Л. С. Круглова, А. Л. Бакулев // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 105–109.
48. Круглова, Л. С. Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами / Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина, Ю. А. Коваленко // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 6–10.
49. Круглова, Л. С. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне / Л. С. Круглова, М. А. Самушия, А. М. Талыбова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12. – С. 4-10.
50. Кубанова, А. А. Дерматовенерология / А. А. Кубанова. – Москва: ДЭКС-Пресс, 2010. – 428 с.
51. Курбачева, О. М. Принципы диагностики и лечения больных с кожными проблемами, сопровождающимися зудом / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 11. – С. 682-687.
52. Лусс, Л. А. Роль психосоматических расстройств при атопическом дерматите. Возможности коррекции / Л. А. Лусс // Доктор.Ру. – 2010. – № 2 (53). – С. 55-58.
53. Львов, А. Н. Атопический дерматит и психические расстройства: психосоматические соотношения / А. Н. Львов, С. В. Иванов, А. В. Миченко // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – С. 9-14.
54. Матушевская, Е. В. Антигистаминные препараты в дерматологии / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 14-21.
55. Мачарадзе, Д. Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога / Д. Ш. Мачарадзе // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 1 (64). – С. 4-14.

56. Мачарадзе, Д. Ш. Тучные клетки и триптаза. Современные представления / Д. Ш. Мачарадзе // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 1271-1284.
57. Милус, И. Е. Психосоматические нарушения у больных атопическим дерматитом и обоснование психокорригирующей терапии / И. Е. Милус // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2022. – № 1 (35). – С. 34–38.
58. Миченко, А. В. Зуд в дерматовенерологии: психосоматические аспекты и новые мишени для терапии / А. В. Миченко, Д. В. Романов, А. Н. Львов // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 42–46.
59. Мкртчян, В. Р. Возможности применения адаптола в клинической практике / В. Р. Мкртчян, В. А. Орлов, Л. З. Кожокова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5, № 6. – С. 27-32.
60. Мухамадеева, О. Р. Уровень качества жизни, тревоги и депрессии у пациентов с хроническими дерматозами старше трудоспособного возраста / О. Р. Мухамадеева, Н. Х. Шарафутдинова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 5–10.
61. Мухамадиева, К. М. Роль психовегетативных дисфункций в патогенезе почесухи / К. М. Мухамадиева, С. С. Исматуллоева, А. М. А. Алмаамари // Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 407-412.
62. Нейропептидная регуляция иммунитета / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, О. А. Башкина [и др.] // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 5-6. – С. 326-336.
63. Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах / А. А. Кубанова, В. А. Смольянникова, В. В. Чикин, А. Э. Карамова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 57-61.
64. Николаева, Т. В. Патофизиологические механизмы прурицептивного зуда и сенситизации при атопическом дерматите / Т. В. Николаева, А. Д. Николаев // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 6. – С. 103.
65. Обыденова, К. В. Почесуха / К. В. Обыденова, А. В. Федоровская // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 10-1 (19). – С. 106-108.

66. Оптимизация терапии почесухи взрослых / О.Н. Зайнуллина, Е.С. Красильникова, З.Р. Хисматуллина, Е.С. Галимова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_54387480_67242562.pdf (дата обращения: 21.03.2026).
67. Орлов, Е. В. Клиническая эффективность комбинированной терапии атопического дерматита с применением адаптола / Е. В. Орлов, П. Е. Коннов, А. А. Арсеньева // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 78-82.
68. Патент № 2 707 096 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ оценки эффективности лечения пруриго: № 2019125915: заявл. 15.08.2019: опубл. 22.11.2019 / Хисматуллина З.Р., Красильникова Е.С. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюллетень № 33.
69. Патент № 2 707 181 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования степени тяжести течения пруриго методом определения уровня концентрации триптазы в крови: № 2019125914: заявл. 15.08.2019: опубл. 25.11.2019 / Хисматуллина З.Р., Галимова Е.С., Красильникова Е.С. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюллетень № 33.
70. Пашинян, А. Г. Оценка качества жизни больных псориазом: обзор современных исследований / А. Г. Пашинян, А. С. Дворников, Е. В. Донцова // Лечебное дело. – 2019. – № 2. – С. 32–35.
71. Перламутров, Ю. Н. Антигистаминные препараты в дерматологической практике / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, А. О. Ляпон // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 62-69.
72. Перламутров, Ю. Н. Место современных антигистаминных препаратов в терапии атопического дерматита / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, А. О.

Ляпон // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 187-191.

73. Почесуха: федеральные клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2020. – URL: <https://www.rodv.ru> (дата обращения: 20.12.2025).

74. Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения: резолюция совета экспертов / Е. Р. Аравийская, А.Л. Бакулев, О.Г. Елисютина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 25. – С. 6-14.

75. Проценко, О. А. Психовегетативные и соматические расстройства у пациентов с аллергодерматозами, проживающими в зоне боевых действий / О. А. Проценко, А. С. Горбенко // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2016. – № 2 (36). – С. 47–49.

76. Психокоррекционные мероприятия в комплексной терапии больных псориазом / А. В. Филонова, С. Р. Утц, Д. А. Шнайдер, О. П. Гуськова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 466-471.

77. Психосоматические аспекты атопического дерматита / Н. С. Потекаев, И. В. Данилин, И. М. Корсунская [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29, № 2. – С. 18–21.

78. Психосоматические расстройства и качество жизни при хронических дерматозах фациальной локализации и их динамика на фоне применения медицинского камуфляжа / Н. Н. Потекаев, А. Н. Львов, О. В. Жукова, Е. А. Хлыстова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 58–72.

79. Разумная, Ф. Г. Влияние комплексного лечения с применением психофармакологических средств на клинические проявления и тревожное состояние больных псориазом / Ф. Г. Разумная, О. М. Капулер, Ф. С. Зарудий // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2013. – № 6. – С. 36-40.

80. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
81. Романов, Д. В. Психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова: обзор литературы (часть I) / Д. В. Романов // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 1. – С. 37–45.
82. Романов, Д. В. Терапия психических расстройств в дерматологии / Д. В. Романов // Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции, Москва, 29 октября 2018 года. Часть 1. – Москва: Издательский дом КДУ, 2019. – С. 303-306.
83. Савченко, Е. С. Коррекция психовегетативных нарушений в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами / Е. С. Савченко, Ю. Р. Полозов, В. И. Лемешева // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № S3-4. – С. 240-244.
84. Самцов, А. В. Дерматовенерология / А. В. Самцов, В. В. Барбинов. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. – 352 с.
85. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688142 Российская Федерация. Программное обеспечение по выбору тактики лечения почесухи: № 2024687083: заявл. 05.11.2024: опубл. 25.11.2024 / Красильникова Е.С., Зайнуллина О.Н., Печуров Д.В., Тяжева А.А.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. № 12.
86. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 538 с.
87. Столбова, С. В. Нарушение сна у подростков и юношей, больных atopическим дерматитом, и его фармакологическая коррекция / С. В. Столбова, Н. П. Ишутина, В. М. Столбов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 1. – С. 44–48.

88. Султанова, Э.А. Клинические особенности почесухи взрослых / Э. А. Султанова, Е.С. Красильникова, З.Р. Хисматуллина // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 147.
89. Теоретические и технологические основы нейропептидомики (обзор) / Е. А. Тепляшина, Р. Я. Оловянникова, Е. В. Харитонов [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 10. – С. 3-11.
90. Тимофеева, А. Н. Влияние комплексной терапии с афобазолом на показатели дерматологического, психофизиологического и иммунного статуса у больных хронической экземой / А. Н. Тимофеева, И. И. Бобынцев, Л. В. Силина // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 11-2. – С. 29-33.
91. Уровень тревожности и дерматологический индекс качества жизни больных атопическим дерматитом / Е. В. Орлов, Л. И. Мостовая, П. Е. Коннов, А. А. Арсеньева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 3. – С. 48-51.
92. Участие нейропептидов и в-эндорфина в патогенезе атопического дерматита. Оценка эффективности левоцетирезина и его влияние на уровни нейропептидов у детей с атопическим дерматитом / В. А. Ревякина, А. С. Агафонов, Т. Б. Сенцова, М. П. Фабрика // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 72-78.
93. Халфин, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А. А. Халфин. – Москва: Бином, 2008. – 505 с.
94. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. – Ленинград: ЛНИИ ФК, 1976. – 18 с.
95. Хисматуллина, З. Р. Качество жизни и комплаентность у больных атопическим дерматитом / З. Р. Хисматуллина, Д. В. Печкуров, О. Н. Зайнуллина // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 10-12.
96. Хисматуллина, З. Р. Клинические варианты течения почесухи, этиология и патогенез / З. Р. Хисматуллина, Е. С. Красильникова, А. Ю. Халиф // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 5-8.

97. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики / М. Холлендер, Д. Вульф; пер. с англ. – Москва: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
98. Чикин, В. В. Роль белков, регулирующих рост нервных волокон, в формировании зуда у больных атопическим дерматитом / В. В. Чикин, В. А. Смольяникова, М. А. Нефедова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 125.
99. Чучалин, А. С. Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов I и II поколения: супрастин и лоратадин / А. С. Чучалин, Т. А. Суржикова // Студенческий вестник. – 2021. – Т. 18, № 4 (163). – С. 48-49.
100. Шавловская, О. А. Психодерматология: взгляд на проблему / О. А. Шавловская // Дерматология. Приложение к журналу ConsiliumMedicum. – 2015. – № 4. – С. 27-32.
101. Щеткина, М. В. Оптимизация лечения больных атопическим дерматитом с нарушением психоэмоционального статуса / М. В. Щеткина, Л. И. Слыш // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2022. – № 1 (91). – С. 35-42.
102. Щурок, И. Н. Диагностика фенотипов аллергического ринита / И. Н. Щурок, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 3. – С. 69–77.
103. Эффективность Адаптола в комплексной терапии больных псориатическим артритом / Ф. С. Мусина, Р. Т. Хамидуллин, Т. А. Мельникова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 31-35.
104. A common haplotype containing functional CACNA1H variants is frequently coinherited with increased TPSAB1 copy number / J. J. Lyons, S. Stotz, J. Chovanec [et al.] // Genetics in medicine. – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 503–512.
105. A prospective study examining the effect of selected topical and systemic drugs on pruritus grading system score and stat 6 expression in patients of prurigo nodularis / D. Agrawal, K. Sardana, S. R. Mathachan [et al.] // Indian journal of dermatology. – 2021. – Vol. 66. – P. 638-644.

106. A review of the efficacy of thalidomide and lenalidomide in the treatment of refractory prurigo nodularis / V. M. Lim, E. L. Maranda, V. Patel [et al.] // *Dermatology and therapy*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 397-411.
107. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis / A. A. Qureshi, L. E. Abate, G. Yosipovitch, A. J. Friedman // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 80, № 3. – P. 756-764.
108. Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate pediatric atopic dermatitis / A. Ningombam, S. Handa, N. Srivastava [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. – 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 724–729.
109. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties / H. Kawauchi, K. Yanai, D. Y. Wang [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 213.
110. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis / O. Grimstad, Y. Sawanobori, C. Vestergaard [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 35-43.
111. Anxiety and depression in patients with atopic dermatitis in a southeast asian tertiary dermatological centre / V. Z. Lim, R. C. Ho, S. I. Tee [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 451–455.
112. Appraisal of proactive topical therapy in atopic dermatitis: pros and cons / A. S. Frølund, J. P. Thyssen, M. Deleuran, C. Vestergaard // *American journal of clinical dermatology*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 775-783.
113. Aprepitant in anti-histamine-refractory chronic nodular prurigo: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase-II trial (APREPRU) / A. Tsianakas, C. Zeidler, C. Riepe [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. – 2019. – Vol. 99, № 4. – P. 379–385.
114. Benefits and harms of NK1 R antagonists in pruritus: A systematic review and meta-analysis / Y. Yang, L. Guo, Z. Chen [et al.] // *Dermatologic therapy*. – 2021. – Vol. 34, № 1. – Art. e14698.

115. Bischoff, S. C. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils / S. C. Bischoff, C. A. Dahinden // *Blood*. – 1992. – Vol. 79, № 10. – P. 2662-2669.
116. Brain, S. D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin / S. D. Brain, A. D. Grant // *Physiological reviews*. – 2004. – Vol. 84, № 3. – P. 903-934.
117. Butler, D. C. Psychotropic medications in dermatology / D. C. Butler, J. Howard // *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 126-129.
118. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions / N. Mikami, H. Matsushita, T. Kato [et al.] // *Journal of immunology*. – 2011. – Vol. 186, № 12. – P. 6886-6893.
119. Caughey, G. H. Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators / G. H. Caughey // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2011. – Vol. 716. – P. 212-234.
120. CGRP-immunoreactive nerves in prurigo nodularis — an exploration of neurogenic inflammation / Y. Liang, H. H. Jacobi, C. M. Reimert [et al.] // *Journal of Cutaneous Pathology*. – 2000. – Vol. 27, № 7. – P. 359-366.
121. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study / M. P. Pereira, V. Hoffmann, E. Weisshaar [et al.] // *Journal of the european academy of dermatology and venereology*. – 2020. – Vol. 34, № 10. – P. 2373-2383.
122. Chronic prurigo / M. P. Pereira, T. Nau, C. Zeidler, S. Ständer // *Der hautarzt*. – 2018. – Bd. 69, Nr. 4. – S. 321-330.
123. Chronic prurigo of nodular type: a review / C. Zeidler, A. Tsianakas, M. Pereira [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. – 2018. – Vol. 98, № 2. – P. 173-179.
124. Chronic prurigo: A retrospective study of 168 cases / K. Inui, T. Ugajin, T. Namiki, H. Yokozeki // *The journal of dermatology*. – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 283-289.
125. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria / P. Valent, H. P. Horny, M. Triggiani, M. Arock // *International archives of allergy and immunology*. – 2011. – Vol. 156, № 2. – P. 119-127.

126. Clinical definition and classification / F. Schedel, C. Schürmann, D. Metze [et al.] // *Der hautarzt*. – 2014. – Vol. 65, № 8. – P. 684–690.
127. Comparative efficacy and safety of ebastine 20 mg, ebastine 10 mg and levocetirizine 5 mg in acute urticaria / V. Goyal, A. Gupta, O. Gupta [et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research*. – 2017. – Vol. 11, № 9. – P. 6-9.
128. Cutaneous allergic contact dermatitis responses are diminished in mice deficient in neurokinin 1 receptors and augmented by neurokinin 2 receptor blockage / T.E. Scholzen, M. Steinhoff, A. Sindrilaru [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2004. – Vol. 18, № 9. – P. 1007–1009.
129. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study / G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Vizzaccaro [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2005. – Vol. 5, № 13-14. – P. 1800-1808.
130. Devillier, P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review / P. Devillier, N. Roche, C. Faisy // *Clinical pharmacokinetics*. – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 217–230.
131. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo / H. F. Ständer, S. Elmariah, C. Zeidler [et al.] // *Journal of the american academy of dermatology*. – 2020. – Vol. 82, № 2. – P. 460–468.
132. Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis / C. D. Kwon, R. Khanna, K. A. Williams [et al.] // *Medicines*. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 97.
133. Dosage de la tryptase: un guide d'utilisation pour le clinicien / H. Lobbes, Q. Reynaud, S. Mainbourg [et al.] // *La revue de médecine interne*. – 2020. – Vol. 41, № 11. – P. 748-755.
134. Dual delivery of fluticasone propionate and levocetirizine dihydrochloride for the management of atopic dermatitis using a microemulsion-based topical gel / S. Almawash, S. S. Quadir, A. Al Saqr [et al.] // *ACS Omega*. – 2022. – Vol. 7, № 9. – P. 7696-7705.
135. Dupilumab for Chronic Prurigo in Different Backgrounds: A Case Series / N. Luo, Q. Wang, M. Lei [et al.] // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2022. – Vol. 15. – P. 1863-1867.

136. Effects of rupatadine on platelet-activating factor-induced human mast cell degranulation compared with desloratadine and levocetirizine (The MASPAF study) / R. Munoz-Cano, E. Ainsua-Enrich, I. Torres-Atencio [et al.] // *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 161-168.
137. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases / D. Metze, S. Reimann, S. Beissert, T. Luger // *Journal of the american academy of dermatology*. – 1999. – Vol. 41, № 4. – P. 533-539.
138. Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient / M. T. Giura, R. Viola, M. T. Fierro [et al.] // *Dermatologic therapy*. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. e13201.
139. Eichenfield, D. Z. Management of acne vulgaris: A review / D. Z. Eichenfield, J. Sprague, L. F. Eichenfield // *Journal of the American medical association*. – 2021. – Vol. 326, № 20. – P. 2055-2067.
140. Endogenous NGF regulates CGRP expression in human monocytes, and affects HLA-DR and CD86 expression and IL-10 production / L. Bracci-Laudiero, L. Aloe, M. C. Caroleo [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 10. – P. 3507-3514.
141. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo / M. P. Pereira, S. Steinke, C. Zeidler [et al.] // *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. – 2018. – Vol. 32, № 7. – P. 1059-1065.
142. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, double-blind phase II trial / D. Siepmann, T. Lotts, C. Blome [et al.] // *Dermatology*. – 2013. – Vol. 227, № 4. – P. 353–360.
143. Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later / A. G. Corsico, S. Leonardi, A. Licari [et al.] // *Multidisciplinary respiratory medicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 40.
144. Fowler, E. A new generation of treatments for Itch / E. Fowler, G. Yosipovitch // *Acta dermato-venereologica*. – 2020. – Vol. 100, № 2. – P. adv00027.

145. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus / K. M. Matsuda, D. Sharma, A. R. Schonfeld, S. G. Kwatra // *Journal of the american academy of dermatology*. – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 619-625.e6.
146. Garibyan, L. Understanding the pathophysiology of itch / L. Garibyan, C. G. Rheingold, E. A. Lerner // *Dermatologic therapy*. – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 84-91.
147. Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1 / D. A. Groneberg, F. Serowka, N. Peckenschneider [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. – 2005. – Vol. 161, № 1-2. – P. 87-92.
148. Graziano, F. M. Antihistamines and epithelial cells / F. M. Graziano, E. B. Cook, J. L. Stahl // *Allergy and asthma proceedings*. – 2000. – Vol. 21, № 3. – P. 129-140.
149. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) / Ring J., Alomar A., Bieber T. [et al.] // *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. – 2012. – № 26. – P. 1045–1060.
150. Hakim-Rad, K. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation / K. Hakim-Rad, M. Metz, M. Maurer // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 427-430.
151. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1960. – Vol. 23, № 1. – P. 56-62.
152. Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis / K. A. Whang, T. K. Le, R. Khanna [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2022. – Vol. 86, № 3. – P. 573–580.
153. Hon, K. L. Quality of life for children with allergic skin diseases / K. L. Hon, S. Chu, A. K. C. Leung // *Current pediatric reviews*. – 2022. – Vol. 18, № 3. – P. 191-196.
154. Huang, A. H. Prurigo nodularis: epidemiology and clinical features / A. H. Huang, K. A. Williams, S. G. Kwatra // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2020. – Vol. 83, № 6. – P. 1559-1565.
155. Immunohistochemical analysis of prurigo nodularis in 209 patients: clinicopathological analysis between atopic and non-atopic patients and between treatment response groups / H. J. Byun, D. Jang, D. Y. Lee, J. M. Yang // *Annals of dermatology*. – 2021. – Vol. 33, № 5. – P. 407-418.

156. Immunotargets and therapy for prurigo nodularis / A. Labib, T. Ju, A. Vander Does, G. Yosipovitch // Immunotargets and therapy. – 2022. – Vol. 11. – P. 11-21.
157. In vivo anti-inflammatory effect of H1-antihistamines in allergic rhinitis / C. I. Bocşan, A. I. Bujor, N. Miron [et al.] // Balkan medical journal. – 2015. – Vol. 32. – P. 352-358.
158. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells / M.Y. Shih , J. Y. Hsu , Y.S. Weng [et al.] // Allergy and asthma proceedings. – 2008. – №29. – P. 480–485.
159. Inhaled tryptase causes bronchoconstriction in sheep via histamine release / J. F. Molinari, M. Scuri, W. R. Moore [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1996. – Vol. 154, № 3 (Pt 1). – P. 649–653.
160. Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta / T. Hashimoto, L. A. Nattkemper, H. S. Kim [et al.] // Experimental dermatology. – 2021. – Vol. 30, № 6. – P. 804-810.
161. James, W. D. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology / W. D. James, T. G. Berger, D. M. Elston. – 11th ed. – London: Elsevier, 2011. – P. 51.
162. Kabashima, K. Interleukin-31 as a clinical target for pruritus treatment / K. Kabashima, H. Irie // Frontiers in medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 638325.
163. Kage, P. Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities / P. Kage, J. C. Simon, R. Treudler // Journal der deutschen dermatologischen gesellschaft. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 93-102.
164. Kang, H. Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis / H. Kang, D. G. Byun, J. W. Kim // Annals of allergy, asthma & immunology. – 2000. – Vol. 85, № 3. – P. 227-232.
165. Krystel-Whittemore, M. Mast cell: a multifunctional master cell / M. Krystel-Whittemore, K. N. Dileepan, J. G. Wood // Frontiers in Immunology. – 2016. – Vol. 6. – P. 620.

166. Lee, A. Y. S. Elevated serum tryptase in non-anaphylaxis cases: a concise review / A. Y. S. Lee // *International archives of allergy and immunology*. – 2020. – Vol. 181, № 5. – P. 357–364.
167. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils / H. Hasala, M. Janka-Junttila, E. Moilanen, H. Kankaanranta // *Allergy and asthma proceedings*. – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 582-591.
168. Lopes, C. Personality traits may influence the severity of atopic dermatitis in adult patients: A Pilot Study / C. Lopes, L. Pinto, C. Leite // *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 198–199.
169. Mantyh, P. W. Neurobiology of substance P and the NK1 receptor / P. W. Mantyh // *The journal of clinical psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, Suppl. 11. – P. 6-10.
170. Mast cell activation syndrome: Importance of consensus criteria and call for research / P. Valent, C. Akin, P. Bonadonna, K. Hartmann [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2018. – Vol. 142, № 3. – P. 1008–1010.
171. Mast cell disorders: From infancy to maturity / A. Wilcock, R. Bahri, S. Bulfone-Paus, P. D. Arkwright // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 53–63.
172. Mast cells: promoters of health and modulators of disease / M. Maurer, M. Köberle, M. Metz, T. Biedermann // *The journal of allergy and clinical immunology*. – 2019. – Vol. 144, № 4S. – P. S1–S3.
173. Mesotherapy: from historical notes to scientific evidence and future prospects / M. Mammucari, E. Maggiori, D. Russo [et al.] // *The scientific world journal*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3542848.
174. Michalska-Krzanowska, G. Tryptase in diagnosing adverse suspected anaphylactic reaction / G. Michalska-Krzanowska // *Advances in clinical and experimental medicine*. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 403-408.
175. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation / M. Steinhoff, S. Ständer, S. Seeliger [et al.] // *Archives of dermatology*. – 2003. – Vol. 139, № 11. – P. 1479–1488.
176. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin / L. Marek-Jozefowicz, B. Nedoszytko, M. Grochocka [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 5001.

177. Morris-Jones, R. ABC of dermatology / R. Morris-Jones. – 6th ed. – Chichester: Wiley-Blackwell, 2014. – P. 36-37.
178. Mucosal adjuvant activity of cholera toxin requires Th17 cells and protects against inhalation anthrax / S. K. Datta, M. Sabet, K. P. Nguyen [et al.] // Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america. – 2010. – Vol. 107, № 23. – P. 10638-10643.
179. Müller, S. Therapeutic potential of biologics in prurigo nodularis / S. Müller, T. Bieber, S. Ständer // Expert opinion on biological therapy. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 47-58.
180. Nakamura, M. Phototherapy for the treatment of prurigo nodularis: A review / M. Nakamura, J. Y. Koo // Dermatology online journal. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 13030.
181. Non-atopic chronic nodular prurigo (prurigo nodularis hyde): a systematic review of best-evidenced treatment options / A. S. Frølund, M. A. K. Wiis, H. Ben Abdallah [et al.] // Dermatology. – 2022. – Vol. 238, № 5. – P. 950-960.
182. Park, K. K. Use of psychotropic drugs in dermatology: unique perspectives of a dermatologist and a psychiatrist / K. K. Park, J. Koo // Clinics in dermatology. – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 92-100.
183. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis / K. A. Williams, Y. S. Roh, I. Brown [et al.] // Expert review of clinical pharmacology. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 67–77.
184. Pereira, M. P. How to define chronic prurigo? / M. P. Pereira, S. Ständer // Experimental dermatology. – 2019. – Vol. 28, № 12. – P. 1455-1460.
185. Phototherapy for prurigo nodularis: Our experience and a review of the literature / A. Arrieta, A. Jaka, E. Del Alcázar [et al.] // Actas dermo-sifiliográficas (English Edition). – 2021. – Vol. 112, № 4. – P. 339-344.
186. Potent pruritogenic action of tryptase mediated by PAR-2 receptor and its involvement in anti-pruritic effect of nafamostat mesilate in mice / H. Ui, T. Andoh, J. B. Lee [et al.] // European journal of pharmacology. – 2006. – Vol. 530, № 1–2. – P. 172–178.

187. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus / S. Elmariah, B. Kim, T. Berger [et al.] // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2021. – Vol. 84, № 3. – P. 747-760.
188. Prurigo nodularis: pathogenesis and management / K. A. Williams, A. H. Huang, M. Belzberg, S. G. Kwatra // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2020. – Vol. 83, № 6. – P. 1567–1575.
189. Psychiatric morbidity in patients with psoriasis / S.M. Singh, T. Narang, S. Dogra [et al.] // *Cutis*. – 2016. – Vol. 97, № 2. – P. 107–112.
190. Psychosomatik in der dermatologie / U. Gieler, V. Niemeier, J. Kupfer, W. Harth // *Der hautarzt*. – 2008. – №. 59 (5). – P. 415-432.
191. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP) / A. Duvetorp, M. Østergaard, L. Skov [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2019. – Vol. 311, № 5. – P. 351-360.
192. Quality of life assessment among patients suffering from different dermatological diseases / H. M. AlOtaibi, N. A. AlFurayh, B. M. AlNooh [et al.] // *Saudi medical journal*. – 2021. – Vol. 42, № 11. – P. 1195-1200.
193. Rajka, G. On therapeutic approaches to some special types of acne / G. Rajka // *Acta dermato-venereologica. Supplementum*. – 1985. – Vol. 120. – P. 39–42.
194. Rambhia, P. H. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab / P. H. Rambhia, J. O. Levitt // *JAAD Case Reports*. – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. 471-473.
195. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment / L. E. Wiznia, S. W. Callahan, D. E. Cohen, S. J. Orlow // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2018. – Vol. 78, № 6. – P. 1209–1211.
196. Recommendations for the use of tryptase in the diagnosis of anaphylaxis and clonal mastcell disorders / S. Platzgummer, N. Bizzaro, M. B. Bilò [et al.] // *European annals of allergy and clinical immunology*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 51-61.
197. Remröd, C. Study of substance P and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus / C. Remröd, S. Lonne-Rahm, K. Nordlind // *Archives of dermatological research*. – 2007. – Vol. 299, № 2. – P. 85-91.

198. Richards, R.N. Update on intralesional steroid: focus on dermatoses / R.N. Richards // *Journal of cutaneous medicine and surgery*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 19–23.
199. Role of substance P in stress-derived degranulation of dermal mast cells in mice / S. Kawana, Z. Liang, M. Nagano, H. Suzuki // *Journal of dermatological science*. – 2006. – Vol. 42, № 1. – P. 47-54.
200. Rook's textbook of dermatology / C. E. M. Griffiths, J. N. W. N. Barker, T. O. Bleiker [et al.]; ed. by C. E. M. Griffiths [et al.]. – 9th ed. – Chichester: Wiley-blackwell, 2016. – Vol. 2. – P. 83.13–83.18.
201. Sandes, A.F. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations / A.F. Sandes, R.S. Medeiros, E.G. Rizzatti // *Sao paulo medical journal*. – 2013. – Vol. 131, № 4. – P. 264–274.
202. Sardana, K. An observational analysis of low-dose thalidomide in recalcitrant prurigo nodularis / K. Sardana, A. Gupta, S. Sinha // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2020. – Vol. 45, № 1. – P. 92–96.
203. Schneider, G. Psychosomatic aspects of prurigo nodularis / G. Schneider, J. Hockmann, A. Stumpf // *Der hautarzt*. – 2014. – Vol. 65, № 8. – P. 704–708.
204. Sharma, D. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus / D. Sharma // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2016. – Vol. 74, № 2. – P. 363–369.
205. Shenefelt, P.D. Psychological interventions in the management of common skin conditions / P.D. Shenefelt // *Psychology research and behavior management*. – 2010. – № 3. – P. 51–63.
206. Soutor, C. Clinical Dermatology / C. Soutor, M.K. Hordinsky. – 1st edition. – New York: McGraw-Hill Education, LLC, 2013. – 286 p.
207. Specific binding and lack of growth-promoting activity of substance P in cultured human keratinocytes / L. Kemény, B. von Restorff, G. Michel, T. Ruzicka // *Journal of investigative dermatology*. – 1994. – Vol. 103, № 4. – P. 605-606.

208. Ständer, S. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment / S. Ständer, E. Weisshaar, T. A. Luger // *Experimental Dermatology*. – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 161–169.
209. Ständer, S. Substance P and neurokinin 1 receptor are new targets for the treatment of chronic pruritus / S. Ständer, G. Yosipovitch // *British journal of dermatology*. – 2019. – Vol. 181, № 5. – P. 932–938.
210. Ständer, S. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis / S. Ständer, G. Yosipovitch, F. J. Legat // *The new england journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 706–716.
211. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel antipruritic strategy / S. Ständer, D. Siepmann, I. Herrgott [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – No. 5. – Article number e10968.
212. TCP-102 study group serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial / S. Ständer, P. Kwon, J. Hirman [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 80, № 5. – P. 1395–1402.
213. Thalidomide for the treatment of chronic refractory prurigo nodularis / C. Aguh, S. G. Kwatra, A. He, G. A. Okoye // *Dermatology online journal*. – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 13030.
214. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update / T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, № 7. – P. 868–887.
215. The impact of prurigo nodularis on quality of life: a systematic review and meta-analysis / S. R. Janmohamed, E. C. Gwillim, M. Yousaf [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2021. – Vol. 313, № 8. – P. 669–677.
216. The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin / E. M. Peters, C. Liezmann, B. F. Klapp, J. Kruse // *Annals of the New York academy of sciences*. – 2012. – Vol. 1262. – P. 118–126.

217. The role of therapy in impairing quality of life in dermatological patients: a multinational study / F. N. Balieva, A. Y. Finlay, J. Kupfer [et al.] // *Acta dermatovenereologica*. – 2018. – Vol. 98, № 6. – P. 563-569.
218. The self-assessed psychological co morbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries / E. Brenaut, J. A. Halvorsen, F. J. Dalgard [et al.] // *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 157-162.
219. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? / V.C. Romão, A. Lima, M. Bernardes [et al.] // *Immunologic research*. – 2014. – № 60. – P. 289–310.
220. Todberg, T. Treatment and burden of disease in a cohort of patients with prurigo nodularis: a survey-based study / T. Todberg, C. Zachariae, L. Skov // *Acta dermatovenereologica*. – 2020. – Vol. 100, № 8. – P. adv00119.
221. Tominaga, M. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch / M. Tominaga, K. Takamori // *Biological and pharmaceutical bulletin*. – 2013. – Vol. 36, № 8. – P. 1241–1247.
222. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin / M. Mazza, G. Guerriero, G. Marano [et al.] // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 16-18.
223. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases / T. Klejtman, M. Beylot-Barry, P. Joly [et al.] // *Journal of the european academy of dermatology and venereology*. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 437-440.
224. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors / S. Ständer, F. Schürmeyer-Horst, T. A. Luger, E. Weisshaar // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 213–218.
225. Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions / E. H. Kowalski, D. Kneiber, M. Valdebran [et al.] // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2019. – Vol. 12. – P. 163-172.
226. Tsianakas, A. Prurigo nodularis management / A. Tsianakas, C. Zeidler, S. Ständer // *Current problems in dermatology*. – 2016. – Vol. 50. – P. 94–101.

227. Update on the immunological mechanism of action behind phototherapy / D. Tartar, T. Bhutani, M. Huynh [et al.] // *Journal of drugs in dermatology*. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 564–568.
228. US prescription trends of antihistamines for atopic dermatitis, 2011-2016 / S. Garg, J. Zhao, K. Tegtmeyer[et al.] // *Pediatric dermatology*. – 2021. – Vol. 38, № 1. – P. 324–326.
229. Valent, P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology / P. Valent // *Hematology. American society of hematology. Education program*. – 2015. – P. 98–105.
230. Weigelt, N. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients / N. Weigelt, D. Metze, S. Ständer // *Journal of cutaneous pathology*. – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 578–586.
231. Weisshaar, E. Epidemiology of Itch / E. Weisshaar // *Current Problems in Dermatology*. – 2016. – Vol. 50. – P. 5–10.
232. Weisshaar, E. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity / E. Weisshaar, F. Dalgard // *Acta dermato-venereologica*. – 2009. – Vol. 89, № 4. – P. 339–350.
233. Williams, J. B. W. A structured interview guide for the hamilton depression rating scale / J. B. W. Williams // *Archives of general psychiatry*. – 1989. – Vol. 45, № 8. – P. 742–747.
234. Yosipovitch, G. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches / G. Yosipovitch, J. D. Rosen, T. Hashimoto // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2018. – Vol. 142, № 5. – P. 1375–1390.
235. Zeidler, C. The Neuromodulatory effect of antipruritic treatment of chronic prurigo / C. Zeidler, M. Pereira, S. Ständer // *Dermatology and therapy*. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 613–622.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Таблица А. 1 - Опросник дерматологического индекса качества жизни

№	Вопрос	Вариант ответа	Балл
1	Беспокоили ли Вас зуд, боль, жжение, болезненность кожи за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Умеренно	
		Немного	
		Не беспокоят	
2	Испытывали ли Вы неловкость или стыд из-за состояния своей кожи за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Умеренно	
		Немного	
		Совсем не было	
3	Мешало ли Вам состояние кожи при совершении покупок, работе по дому или на даче за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не мешало	
4	Повлияло ли состояние Вашей кожи на выбор одежды за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не повлияло	
5	Мешало ли состояние Вашей кожи контактам с окружающими или активному отдыху за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не мешало	
6	Помешало ли состояние Вашей кожи занятиям физкультурой или спортом за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не помешало	
7	Повлияло ли состояние Вашей кожи на посещение работы или учебы за последнюю неделю? Если «нет», мешала ли проблема, возникшая у Вас с кожей, работе или учебе за последнюю неделю?	Да	
		Нет	
		Нет ответа	
		Сильно	
		Немного	
		Не мешала	
8	Мешало ли состояние Вашей кожи общению с близкими друзьями, родственниками, сексуальным партнером за последнюю неделю?	Очень часто	
		Часто	
		Редко	
		Не мешало	

Продолжение Таблицы А.1

9	Затрудняло ли состояние Вашей кожи интимные отношения, выбор полового партнера за последнюю неделю?	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не затрудняло	
10	Изменило ли лечение кожного заболевания порядок Вашей жизни (например, Вы потеряли много времени, уделяли меньше внимания дому) за последнюю неделю	Очень сильно	
		Сильно	
		Немного	
		Не изменило	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЕПРЕССИИ (HDRS)

1. ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ

(подавленность, безнадежность, беспомощность, чувство собственной малоценности):

- 0 — отсутствие;
- 1 — выражение указанного чувства только при прямом вопросе;
- 2 — жалоба высказывается спонтанно;
- 3 — определяется невербально (поза, мимика, голос, плаксивость);
- 4 — пациент выражает только эти чувства как в высказываниях, так и невербально.

2. ЧУВСТВО ВИНЫ:

- 0 — отсутствие;
- 1 — самоуничижение, считает, что подвел других;
- 2 — чувство собственной вины, мучительные размышления о собственных ошибках и грехах;
- 3 — настоящее заболевание расценивается как наказание, бредовые идеи виновности;
- 4 — вербальные галлюцинации обвиняющего и / или осуждающего содержания и / или зрительные галлюцинации угрожающего содержания.

3. СУИЦИДАЛЬНЫЕ НАМЕРЕНИЯ:

- 0 — отсутствие;
- 1 — чувство, что жить не стоит;
- 2 — желание смерти или мысли о возможности собственной смерти;
- 3 — суицидальные высказывания или жесты;
- 4 — суицидальные попытки.

4. РАННЯЯ БЕССОННИЦА:

- 0 — отсутствие затруднений при засыпании;
- 1 — жалобы на эпизодические затруднения при засыпании (более 30 минут);
- 2 — жалобы на невозможность заснуть каждую ночь.

5. СРЕДНЯЯ БЕССОННИЦА:

- 0 — отсутствие;
- 1 — жалобы на беспокойный сон в течение всей ночи;
- 2 — многократные пробуждения в течение всей ночи, подъем с постели.

6. ПОЗДНЯЯ БЕССОННИЦА:

- 0 — отсутствие;
- 1 — раннее пробуждение с последующим засыпанием;
- 2 — окончательное раннее утреннее пробуждение.

7. РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ:

- 0 — отсутствие трудностей;

1 — мысли и ощущение несостоятельности, чувство усталости и слабости, связанное с работой или хобби;

2 — утрата интереса к работе или хобби, выраженная непосредственно в жалобах или опосредованно через апатичность и нерешительность (чувство потребности в дополнительном усилии приступить к работе или проявить активность);

3 — уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности;

4 — отказ от работы вследствие настоящего заболевания.

8. ЗАТОРМОЖЕННОСТЬ

(замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение моторной активности):

0 — нормальная речь и мышление;

1 — легкая заторможенность в беседе;

2 — заметная заторможенность в беседе;

3 — выраженные затруднения при проведении опроса;

4 — ступор.

9. АЖИТАЦИЯ:

0 — отсутствие;

1 — беспокойство;

2 — беспокойные движения руками, теребление волос;

3 — подвижность, неусидчивость;

4 — постоянное перебирание руками, обкусывание ногтей, выдергивание волос, кусание губ.

10. ПСИХИЧЕСКАЯ ТРЕВОГА:

0 — отсутствие;

1 — субъективное напряжение и раздражительность;

2 — беспокойство по незначительным поводам;

3 — тревога, проявляющаяся в выражении лица и речи;

4 — страх, выражаемый и без расспроса.

11. СОМАТИЧЕСКАЯ ТРЕВОГА

(физиологические проявления тревоги: гастроинтестинальные — сухость во рту, метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка; сердечно-сосудистые — сердцебиение, головные боли; дыхательные — гипервентиляция, одышка + учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение):

0 — отсутствие;

1 — слабая;

2 — средняя;

3 — сильная;

4 — крайне сильная.

12. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ:

0 — отсутствие;

1 — утрата аппетита, но с приемом пищи без сильного принуждения, чувство тяжести в животе;

2 — прием пищи только с упорным принуждением, потребность в слабительных средствах или препаратах для купирования гастроинтестинальных симптомов.

13. ОБЩИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ:

0 — отсутствие 1 — тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил;

2 — любые резко выраженные симптомы.

14. ГЕНИТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

(утрата либидо, менструальные нарушения):

0 — отсутствие симптомов;

1 — слабо выраженные;

2 — сильно выраженные.

15. ИПОХОНДРИЯ:

0 — отсутствие;

1 — поглощенность собой (телесно);

2 — чрезмерная озабоченность здоровьем;

3 — частые жалобы, просьбы о помощи;

4 — ипохондрический бред.

16. ПОТЕРЯ В ВЕСЕ

(оценивается либо А, либо Б):

А. По данным анамнеза:

0 — отсутствие;

1 — вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием;

2 — явная (со слов) потеря в весе;

3 — не поддается оценке.

Б. Если изменения в весе имеют место еженедельно:

0 — менее 0,5 кг в неделю;

1 — более 0,5 кг в неделю;

2 — более 1 кг в неделю;

3 — не поддается оценке.

17. КРИТИЧНОСТЬ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ:

0 — осознание болезни;

1 — осознание болезненности состояния, но отнесение его на счет плохой пищи, климата, переутомления и т. д.;

2 — полное отсутствие осознания болезни.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТРЕВОГИ (HARS)

Таблица В.1 – Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS)

1	Тревожное настроение (озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность)	0	1	2	3	4
2	Напряжение (ощущение напряжения, вздрагивание, легко возникающая плаксивость, дрожь, чувство беспокойства, неспособность расслабиться)	0	1	2	3	4
3	Страхи (темноты, незнакомцев, одиночества, животных, толпы, транспорта)	0	1	2	3	4
4	Инсомния (затрудненное засыпание, прерывистый сон, не приносящий отдыха, чувство разбитости и слабости при пробуждении, кошмарные сны)	0	1	2	3	4
5	Интеллектуальные нарушения (затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти)	0	1	2	3	4
6	Депрессивное настроение (утрата привычных интересов, чувства удовольствия от хобби, подавленность, ранние пробуждения, суточные колебания настроения)	0	1	2	3	4
7	Соматические мышечные симптомы (боли, подергивания, напряжение, судороги клонические, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус)	0	1	2	3	4
8	Соматические сенсорные симптомы (звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания)	0	1	2	3	4
9	Сердечно-сосудистые симптомы (тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи)	0	1	2	3	4
10	Респираторные симптомы (давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи)	0	1	2	3	4

Продолжение Таблицы В.1

11	Гастроинтестинальные симптомы (затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры, снижение веса тела)	0	1	2	3	4
12	Мочеполовые симптомы (учащенное мочеиспускание, сильные позывы на мочеиспускание, аменорея, меноррагия, фригидность, преждевременная эякуляция, утрата либидо, импотенция)	0	1	2	3	4
13	Вегетативные симптомы (сухость во рту, покраснение или бледность кожи, потливость, головные боли с чувством напряжения)	0	1	2	3	4
14	Поведение при осмотре (ёззание на стуле, беспокойная жестикуляция и походка, тремор, нахмуривание лица, напряженное выражение лица, вздохи или учащенное дыхание, частое сглатывание слюны)	0	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ШКАЛА РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ

Таблица Г. 1-Шкала реактивной тревожности

№ пп	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжения	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Таблица Г. 2 -Шкала личностной тревожности

№ пп	Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
21	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23	Я легко расстраиваюсь	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
26	Я чувствую прилив сил и желание работать	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Я чувствую себя беззащитным	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я бываю доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4