

На правах рукописи



Бобкова Анна Евгеньевна

**Совершенствование комплексной терапии гангренозной пиодермии с применением
низкотемпературной аргоновой плазмы**

3.1.23 Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Грабовская Ольга Валентиновна

Официальные оппоненты:

Хайрутдинов Владислав Ринатович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней, профессор кафедры

Тамразова Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «19» октября 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гангренозная пиодермия (ГП) представляет собой редкое, тяжелое хроническое заболевание кожи из группы нейтрофильных, аутовоспалительных заболеваний, характеризующееся прогрессирующим язвенным процессом, выраженным болевым синдромом и высоким риском инвалидизации пациентов. Несмотря на низкую распространенность (от 3 до 10 случаев на 1 миллион населения), медико-социальная значимость заболевания обусловлена тяжестью клинических проявлений, частой ассоциацией с системными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника, артриты, гемобластозы), выявляемой у 50–75% больных, и повышенным риском смертности, который в три раза превышает показатели в общей популяции [О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, 2022; A. Alavi, L. E. French, M. D. Davis [et al.], 2017; E. Maverakis, A. V. Marzano, S. T.Le [et al.], 2020].

Ключевой проблемой современной дерматологии остается сложность своевременной диагностики гангренозной пиодермии [Д. Т. Кусраева, 2024]. Ввиду отсутствия патогномоничных лабораторных маркеров и специфических гистологических признаков, диагноз устанавливается методом исключения, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и задержке назначения адекватной терапии. По данным собственного исследования, средний срок от дебюта заболевания до верификации диагноза составляет более 3 лет, что способствует прогрессированию язвенного процесса, формированию обезображивающих рубцов и развитию осложнений. Особую опасность представляет феномен патергии, при котором травматизация тканей (в том числе хирургическая) провоцирует обострение заболевания, диктуя необходимость поиска максимально атравматичных методов лечения [С. Moltrasio, M. Romagnuolo, G. Tavoletti [et al.], 2025; E. Maverakis, C. Ma, K. Shinkai [et al.], 2018].

Терапия гангренозной пиодермии остается одной из наиболее сложных задач в дерматологии. Золотым стандартом лечения является системная иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, циклоспорин, биологические препараты). Однако эффективность данных методов ограничена: частота терапевтических неудач достигает 49%, а риск рецидивов составляет около 30% [Д. Т. Кусраева, 2024]. Длительное применение системных иммуносупрессантов сопряжено с высоким риском развития серьезных нежелательных явлений (инфекционные осложнения, метаболические нарушения, органная токсичность), что особенно критично для пациентов с отягощенным соматическим статусом. Кроме того, существующие схемы лечения не всегда обеспечивают достаточный контроль болевого синдрома и не оказывают целенаправленного воздействия на локальные нарушения микроциркуляции, играющие ключевую роль в патогенезе некроза тканей.

Влияние гангренозной пиодермии на качество жизни пациентов сопоставимо с тяжестью других хронических дерматозов и онкологических заболеваний [О. Ю. Олисова, О. В. Грабовская, Л. Н. Каюмова, А. Е. Бобкова, 2026]. Выраженный болевой синдром, часто имеющий невропатический компонент, физические ограничения и психоэмоциональные нарушения требуют комплексного подхода к оценке эффективности терапии, включающего не только клинические критерии заживления, но и валидированные инструменты оценки боли (PainDetect) и качества жизни (ДИКЖ). Вместе с тем, в клинической практике недостаточно разработаны объективные методы мониторинга состояния микроциркуляторного русла в периульцеральной зоне, что затрудняет персонализацию лечения и прогнозирование исходов.

В последние годы перспективным направлением в лечении хронических раневых дефектов становится применение низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП). Данный метод обладает доказанными антимикробными, анальгезирующими и репаративными свойствами, обеспечивает бесконтактную обработку тканей без риска термического повреждения и не способствует формированию резистентности микроорганизмов [Д. А. Суров, Н. А. Сизоненко, Д. А. Дымников [и др.], 2024]. Механизмы действия НАП, включающие модуляцию окислительно-восстановительного баланса, стимуляцию ангиогенеза и нормализацию микроциркуляции, патогенетически обоснованы для применения при ранах и язвах различного генеза. Однако, несмотря на активное внедрение плазменных технологий в хирургию и дерматологию, данные об эффективности НАП именно при гангренозной пиодермии в доступной литературе отсутствуют, что свидетельствует о низкой степени разработанности темы.

Таким образом, необходимость совершенствования комплексной терапии гангренозной пиодермии обусловлена высокой социальной значимостью заболевания, ограниченностью и токсичностью существующих методов лечения, а также потребностью в внедрении безопасных, патогенетически обоснованных физических методов воздействия. Разработка методики применения низкотемпературной аргоновой плазмы, оценка ее влияния на микроциркуляцию, болевой синдром и качество жизни пациентов представляет собой актуальную научную и практическую задачу, решение которой позволит оптимизировать ведение больных данной категории и улучшить прогнозы заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Проведен тщательный анализ мировой литературы по данной тематике, полученные результаты свидетельствуют о низкой степени разработанности темы в связи с недостаточным количеством работ о применении НАП и отсутствием таковых при лечении ГП.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - Усовершенствование комбинированной терапии ГП на основе разработки методики применения низкотемпературной аргоновой плазмы у больных гангренозной пиодермией.

Задачи исследования:

1. Изучить и оценить эффективность комплексной терапии с применением низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП) у пациентов с ГП по сравнению со стандартными методами ведения без применения НАП.
2. Изучить и сравнить особенности микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (показатель K_v , M , σ) в очаге поражения у пациентов с ГП, получавших комплексную терапию с применением НАП и у пациентов с ГП, получавших стандартные методы лечения, до и после курса терапии;
3. Провести сравнительный анализ болевого синдрома с использованием инструмента оценки Paindetect у пациентов с ГП до и после лечения с применением и без применения НАП;
4. Изучить параметры качества жизни с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до и после лечения у пациентов с ГП с применением и без применения НАП.

Научная новизна

1. Впервые для терапии ГП использована НАП, разработана схема лечения с обоснованием эффективности данного метода.
2. Оценено влияние НАП на течение ГП.
3. Изучены особенности микроциркуляции в краевой зоне язвы у больных ГП до и после проведения лечения с применением НАП и без применения НАП.
4. Впервые проведена оценка болевого синдрома у пациентов с ГП с использованием опросника Pain detect до и после лечения у пациентов с ГП с применением и без применения НАП.
5. Проведена оценка качества жизни пациентов с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до и после лечения у пациентов с ГП с применением и без применения НАП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Гангренозная пиодермия представляет собой редкий, тяжёлый и плохо поддающийся лечению аутовоспалительный нейтрофильный дерматоз. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что впервые в отечественной и мировой дерматологии обосновано применение низкотемпературной аргоновой плазмы в терапии данного заболевания.

Расширены представления о патогенезе за счёт выявленной взаимосвязи между клиническим течением и нарушениями микроциркуляции в краевой зоне язв, что подтверждено объективными параметрами лазерной доплеровской флоуметрии. Впервые проведена комплексная оценка болевого синдрома с использованием валидированного опросника PainDetect, что позволило доказать наличие выраженного невропатического компонента боли и его обратимость под влиянием низкотемпературной аргоновой плазмы. Уточнена роль микроциркуляторных нарушений как одного из ключевых звеньев патогенеза, показано, что их коррекция коррелирует с улучшением клинических и качественных показателей, что создаёт основу для разработки патогенетически ориентированных подходов к терапии.

Практическая значимость исследования определяется разработкой и внедрением в клиническую практику новой эффективной и безопасной схемы комплексного лечения с использованием низкотемпературной аргоновой плазмы, позволяющей сократить длительность активной фазы заболевания, ускорить репарацию и рубцевание язв, а также улучшить качество жизни пациентов. Предложена объективная система мониторинга эффективности терапии, включающая лазерную доплеровскую флоуметрию с расчётом интегрального показателя вариаций Kv как маркера вазомоторной активности микрососудов, оценку болевого синдрома по опроснику PainDetect и измерение качества жизни по ДИКЖ. Метод низкотемпературной аргоновой плазмы может быть рекомендован к применению в дерматологических стационарах, в том числе у пациентов с замедленным рубцеванием язв или невозможностью проведения полноценной иммуносупрессивной терапии, что расширяет арсенал современных терапевтических средств.

Методология и методы исследования

Проведенная научная-исследовательская работа представляет собой проспективное когортное сравнительное исследование. Пациенты были разделены на две рандомизированные группы по 24 и 26 человек соответственно. Первой группе была проведена комплексная терапия с применением низкотемпературной аргоновой плазмы – установка «Плазморан» (курс лечения состоял от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день). Всем пациентам проводилось исследование особенностей микроциркуляции в краевой зоне язвы. Для изучения влияния заболевания на качество жизни применяли дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Для оценки степени болевого синдрома использовали опросник боли Paindetect. Проведен анализ результатов исследования, сравнение полученных данных до и после проведенного лечения у пациентов с гангренозной пиодермией, сравнение результатов в первой и второй группе. В проведенном исследовании было использовано современное лабораторное оборудование. Все вычисления проводились с применением современных методов статистической обработки

данных. Результаты лабораторных исследований наглядно демонстрируют достоверность проведенного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые обоснована и внедрена в клиническую практику схема применения низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП, «Плазморан») в комплексной терапии гангренозной пиодермии, включающая 7–14 процедур, что обеспечивает достоверное улучшение клинических исходов, снижение болевого синдрома и повышение качества жизни пациентов при высоком профиле безопасности.

2. Установлена ключевая роль нарушений микроциркуляции в патогенезе гангренозной пиодермии, подтверждённая объективными параметрами лазерной доплеровской флоуметрии, и впервые показано, что применение НАП приводит к нормализации вазомоторной активности микрососудов, что проявляется в значимом снижении интегрального показателя вариаций Kv на 20,08% по сравнению с 8,88% при стандартной терапии ($p < 0,001$).

3. Впервые проведена комплексная оценка болевого синдрома и качества жизни у пациентов с гангренозной пиодермией с использованием валидированных инструментов — опросника PainDetect и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), что позволило объективизировать эффективность терапии и доказать выраженный анальгезирующий и реабилитационный эффект НАП.

4. Разработана и предложена к внедрению объективная система мониторинга эффективности лечения гангренозной пиодермии, основанная на сочетании клинических, анкетных и инструментальных (лазерная доплеровская флоуметрия) параметров, что создаёт основу для персонализированного и патогенетически ориентированного подхода к ведению данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Случай тяжёлого течения гангренозной пиодермии с поражением слизистых / Московское общество дерматовенерологов и косметологов. 1148-е заседание МОДВ (Москва, 2022).

2) Гангренозная пиодермия как маркер онкологического заболевания / Московское общество дерматовенерологов и косметологов. 1157-е заседание МОДВ (Москва, 2024).

3) Новые подходы к лечению гангренозной пиодермии / XLI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения»: «От болезни к здоровой коже» (Москва, 2024).

4) Опыт применения низкотемпературной аргоновой плазмы в комплексной терапии гангренозной пиодермии / XLII Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения»: «Дерматовенерология и косметология: на стыке науки и практики» (Москва, 2025).

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 1 апреля 2026 года (протокол № 19).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в формировании концепции и дизайна исследования. Автором представлены цель и задачи, определены материалы и методы исследования; все специальные обследования, тестирование и процедуры НАП для всех больных проводились лично автором; проведены сбор, обобщение и систематизация материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, определение научной и практической значимости работы, а также опубликованы печатные труды по результатам научной работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 4 иных публикации по результатам исследования, 1 патент, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. – Дерматовенерология, отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 2, 4, 5, 7 паспорта научной специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов,

заклучения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 158 источников (14 отечественных и 144 иностранных). Работа иллюстрирована 51 рисунком, 10 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика больных

Научная работа выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В исследовании приняли участие 50 больных, страдающих гангренозной пиодермией в возрасте от 20 до 92 лет.

В результате проведенного обследования, включавшего тщательный сбор анамнеза в том числе семейного, гистологическое исследование биоптатов кожи, комплексное клинико-лабораторное обследование, пациенты были разделены на две рандомизированные группы по 24 и 26 человек соответственно. Первой группе была проведена комплексная терапия с применением низкотемпературной аргоновой плазмы «Плазморан» (курс лечения состоял от 7 до 14 процедур). Всем пациентам проводилось исследование особенностей микроциркуляции в краевой зоне язвы методом (уровень капиллярного кровотока по параметру микроциркуляции (M), среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока (σ), коэффициент вариации (Kv). В каждой группе был проведен всесторонний анализ показателей тяжести заболевания методом, а также исследование количественных (возраст, возраст при дебюте заболевания, длительность заболевания до постановки диагноза, количество локализаций, ДИКЖ, Painedetect, и категориальных (локализация очагов поражения, наличие провоцирующего фактора, эффективность проводимой терапии, побочные явления от проводимой терапии) потенциальных факторов. Проведено сравнение полученных результатов пациентов с ГП, получавших комплексную терапию с применением НАП (1 группа) и пациентов ГП, получавших стандартное лечение (2 группа).

Методы обследования больных

Всем пациентам назначался полный комплекс диагностических процедур: углубленный сбор анамнестических сведений (в том числе семейного анамнеза), гистологическая верификация кожных биоптатов, а также всестороннее клинико-лабораторное обследование. Его задачами выступали дифференциальная диагностика язвенно-некротических дерматозов, идентификация сопутствующей системной патологии и факторов, модифицирующих прогноз.

Программа обязательного лабораторного минимума охватывала клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, оценку гемостатического звена (коагулограмму), электрофоретическое разделение сывороточных белков, количественное определение С-реактивного белка и ревматоидного фактора, а также серологическое исключение ВИЧ-инфекции, сифилиса и вирусных гепатитов В и С.

Расширенное иммунологическое тестирование выполнялось по клиническим показаниям, которые определялись характером дерматоза и предполагаемой степенью системного вовлечения. В него входили: определение титров антинуклеарных антител (АНА), цитоплазматических и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (цАНЦА, пАНЦА), а также количественная оценка уровня D-димера.

Для исключения ассоциированной воспалительной патологии кишечника использовались: анализ кала на скрытую кровь, измерение концентрации фекального кальпротектина, выявление антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). При наличии соответствующих клинических оснований выполнялось эндоскопическое исследование дистальных отделов толстой кишки — ректороманоскопия или колоноскопия.

Инструментальный блок дополняли ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, дуплексное исследование артериального и венозного русла, рентгенография грудной клетки, а также онкоскрининг, проводимый с учетом возрастных нормативов и индивидуальных факторов риска.

Оценивался уровень боли с помощью опросника Paindetect. Все пациенты заполняли анкету до и после лечения, каждый ответ предусматривает определенное количество баллов, по сумме которых проводилась интерпретация результатов.

Также проводилась оценка уровня негативного влияния ГП на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом (ДИКЖ). Все пациенты заполняли анкету до лечения – проводилась оценка тяжести состояния больного и после лечения – как критерий эффективности после проведенного лечения. Каждый ответ предусматривает определенное количество баллов, по сумме которых проводилась интерпретация результатов.

Специальные методы исследования

Всем пациентам проводилась объективная оценка состояния микроциркуляторного кровотока с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Данный метод отличается неинвазивностью, высокой информативностью и объективностью, а также позволяет достоверно оценивать уровень перфузии исследуемой ткани. Благодаря своей безопасности и неинвазивному характеру, ЛДФ в сочетании со спектральным анализом колебаний кровотока

является одним из наиболее широко применяемых подходов в клинической практике для изучения микроциркуляции у человека.

Метод ЛДФ обладает высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики и предоставляет информацию о нарушениях регуляторных механизмов в микроциркуляторном русле, подлежащих последующей коррекции. Это делает его предпочтительным по сравнению с другими способами исследования микроциркуляции, поскольку позволяет не просто зафиксировать уровень кровотока, но и оценить функциональное состояние механизмов его регуляции.

Предлагаемая медицинская технология включает новые диагностические подходы, основанные на анализе как быстрых, так и медленных колебаний микрокровотока, что позволяет более точно оценивать состояние микроциркуляции в тканях.

После получения ЛДФ-грамм на экран выводились основные статистические параметры флоуметрии — амплитудные характеристики сигнала прибора: среднее значение перфузионного кровотока (M) за период регистрации, среднеквадратичное отклонение (σ), а также интегральный коэффициент вариабельности (KV), отражающий вазомоторную активность микрососудов. При анализе расчётных параметров степень изменчивости перфузии ткани (флакса) оценивается с помощью коэффициента вариации (Kv), который рассчитывается по формуле: $Kv = (\sigma / M) \times 100\%$. Эти расчётные показатели обеспечивают комплексную оценку состояния гемомикроциркуляции.

Методы лечения больных с ГП

Всем пациентам проведено лечение: системные кортикостероиды (преднизолон, начальная доза 0.5 - 1 мг\кг) в сочетании с корригирующей терапией, при упорном течении — азатиоприн по 100 мг в сутки; по показаниям нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, сосудистые, антигистаминные препараты. Наружно: влажно-высыхающие повязки с антисептическими растворами, эпителизирующие мази, коллагеновые губки, сетки, гидрогелевые повязки. 24 пациентам дополнительно проводились процедуры НАП (установка плазменно-дуговая хирургическая для лечения ран «Плазморан»). Поток плазмы направлен на язвенный дефект на расстоянии от 15 до 20 см; время экспозиции от 20 сек. с постепенным увеличением до 40 сек., режим В2. Курс составляет от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день.

Заявляемый способ лечения можно использовать на любом этапе лечения гангренозной пиодермии после стабилизации процесса вне зависимости от длительности течения заболевания.

У этих пациентов после проведения 7-14 процедур «Плазморана» наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения гиперемии вокруг очагов, очищения язв от гнойно-

некротических наслоений и частичного рубцевания язвенных дефектов. Субъективные симптомы купированы. Явлений патергии при применении НАП ни разу не было отмечено.

Оценка терапевтической эффективности

Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям:

- значительное улучшение – отмечалось рубцевание очагов более, чем на 50%: формируется атрофический или гипертрофический рубец, часто с гипер- или гипопигментацией. Рубец может быть уплощённым, крайне редко формируется атрофический рубец.

- улучшение – прекращение прогрессирования заболевания (рубцевание менее 50% от общей площади поражения: формируется зрелая грануляционная ткань, заполняющая язвенный дефект);

- незначительное улучшение – частичное прекращение прогрессирования заболевания (уменьшается боль, отёк, отсутствует тенденция к росту ГП. Появляются признаки грануляции и рубцевание менее 30% от общей площади поражения);

- отсутствие эффекта – отсутствие положительного эффекта на фоне проводимой терапии;

Отдаленные результаты прослеживались в течение 2-х лет.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel» и специализированных библиотек для статистической обработки данных на Python. При описании выборок применялись как описательные (дескриптивные), так и инференциальные (выводные) статистические методы. Категориальные переменные представлялись в виде абсолютных частот и соответствующих процентных долей. Для визуализации распределений количественных данных строились гистограммы и ящичковые диаграммы (box plots); для анализа парных наблюдений использовались графики рассеяния и линейные диаграммы. Оценка неопределённости точечных оценок осуществлялась путём построения доверительных интервалов (ДИ). Для долей бинарных признаков рассчитывались доверительные интервалы Клоппера–Пирсона и Уилсона (Wilson interval). В случаях, когда требовалась непараметрическая оценка ДИ для произвольных статистик, применялся метод бутстрапа (bootstrap) с 10000 повторных выборок. При сравнении долей бинарного признака между независимыми группами использовался точный критерий Фишера, что особенно актуально при малых объёмах выборок или неравномерном

распределении частот в ячейках таблицы сопряжённости. Для количественной оценки ассоциации между категориальными переменными рассчитывался коэффициент взаимной сопряжённости V Крамера (Cramér's V), позволяющий оценить силу связи независимо от размерности таблицы сопряжённости. В случае бинарных признаков дополнительно вычислялось отношение шансов (odds ratio, OR) с соответствующим 95 % доверительным интервалом, что обеспечивало как оценку направления, так и степени ассоциации между исследуемыми факторами. Критический уровень статистической значимости во всех процедурах проверки гипотез принимался равным $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 50 больных, страдающих гангренозной пиодермией в возрасте от 20 до 92 лет, из них 26 (52%) женщин и 24 (48%) мужчин.

После проведенного обследования, включавшего тщательный сбор анамнеза в том числе семейного, гистологическое исследование биоптатов кожи, комплексное клинико-лабораторное обследование пациенты были произвольно разделены на две группы по 24 и 26 человек. Первой группе ($n=24$) была проведена комплексная терапия с применением низкотемпературной аргоновой плазмы «Плазморан» (курс лечения состоял от 7 до 14 процедур ежедневно и/или через день). Всем пациентам проводилось исследование особенностей микроциркуляции в краевой зоне язвы. В каждой группе был проведен всесторонний анализ показателей тяжести заболевания, а также исследование количественных (возраст, возраст при дебюте заболевания, длительность заболевания до постановки диагноза, количество локализаций, ДИКЖ, Paindetect, M (величина среднего потока перфузии крови), σ (флекса) (среднеквадратичное отклонение) и категориальных (локализация очагов поражения, наличие провоцирующего фактора, эффективность проводимой терапии, побочные явления от проводимой терапии) потенциальных факторов. Проведено сравнение полученных результатов пациентов с ГП, получавших комплексное лечение с применением НАП (1 группа) и пациентов с ГП, получавших стандартное лечение (2 группа), с целью выявления эффективности комплексной терапии с применением НАП с традиционными методами ведения без применения НАП у пациентов с ГП.

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 50 пациентов с верифицированным диагнозом гангренозной пиодермии (ГП), из них 24 мужчины и 26 женщин. Возраст пациентов варьировал от 20 до 92 лет; средний возраст (с 95% доверительным интервалом, ДИ) составил 59,3 года (54,4–64,3). Распределение пациентов по возрасту иллюстрируется Рисунком 1.

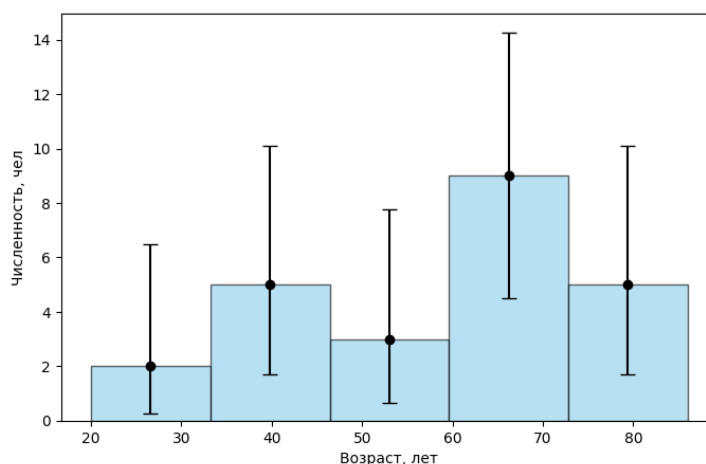


Рисунок 1 – Гистограмма распределения возраста пациентов с ГП с 95% ДИ численности групп. Используем Clopper–Pearson interval, так как количество человек в группах меньше 30

Медиана длительности заболевания от первых симптомов до установления диагноза ГП составила 41,8 мес (95% ДИ 31,1–52,4 мес); максимальная длительность достигла 17 лет (204 мес). Гистограмма распределения длительности представлена на Рисунке 2.

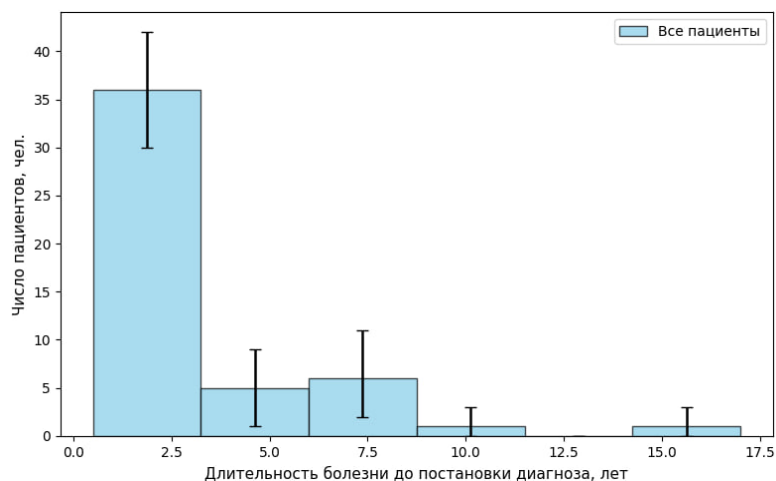


Рисунок 2 – Гистограммы распределения длительности болезни до постановки диагноза ГП с 95% ДИ численности групп

Локализация язвенных дефектов: в 70% случаев (35 пациентов) поражение отмечалось на голенях; в 20% (10 пациентов) – на бедрах; в 12% (6 пациентов) – на животе. Поражение наружных половых органов (паховая область, молочные железы) выявлено у 6 пациентов (12%); ягодицы и стопы – у 3 пациентов каждый (по 6%). Единичные случаи (по 2%) зафиксированы для лица, подмышечных впадин и спины. У 14 пациентов (28%) диагностировано одновременное наличие нескольких язв на различных анатомических участках.

Анализ провоцирующих факторов: травма установлена в 11 случаях (22%), вирусное заболевание – в 2 (4%), приём лекарственных препаратов – у 5 пациентов (10%). Синдромальная форма ГП (PASH, PASS) диагностирована у 3 пациентов (6%).

Все 50 пациентов (100%) получали системные глюкокортикостероиды. Монотерапия проводилась у 29 пациентов (58%), комбинированная терапия с азатиоприном – у 21 пациента (42%).

Сравнение групп по количественным дискретным признакам

Сравнительный анализ выполнен в двух группах: 1-я группа (комплексное лечение с применением низкотемпературной аргоновой плазмы, НАП; n=24) и 2-я группа (стандартное лечение, без НАП; n=26). Оценивалось распределение пациентов по числу локализаций патологического процесса.

В 1-й группе преобладали пациенты с одной локализацией – 79% (95% ДИ 63–95%). Доля пациентов с двумя, тремя и четырьмя локализациями составила 13% (95% ДИ 0–25%), 4% (0–13%) и 4% (0–13%) соответственно. Во 2-й группе одна локализация выявлена у 66% (46–85%), две – у 15% (4–30%), три – у 15% (4–30%), пять локализаций – у 4% (0–12%).

Согласно критерию Манна–Уитни, различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,268$). Нулевая гипотеза об отсутствии различий не отвергается при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Таким образом, группы сопоставимы по количеству локализаций патологического процесса.

Оценка показателей микроциркуляторного русла

Влияние терапии на вазомоторную активность микрососудов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии по следующим параметрам: средний поток перфузии (M), среднее квадратичное отклонение (σ) и интегральный коэффициент вариации $Kv = \sigma/M \times 100\%$.

Средний поток перфузии (M). Установлено, что распределение абсолютного прироста M в 1-й группе (НАП) характеризовалось смещением в сторону более высоких значений и меньшей дисперсией по сравнению со 2-й группой (стандартная терапия). Это свидетельствует о большей однородности положительного ответа на терапию НАП. Во 2-й группе распределение носило более пологий характер с большей дисперсией, что отражает вариабельность индивидуального ответа на стандартное лечение. Абсолютные значения прироста M в основной группе в среднем превышали таковые в контрольной группе, что коррелирует с клинически регистрируемым улучшением трофики тканей и ускорением репаративных процессов. На Рисунке 3 представлена динамика M в первой и второй группе до и после лечения.

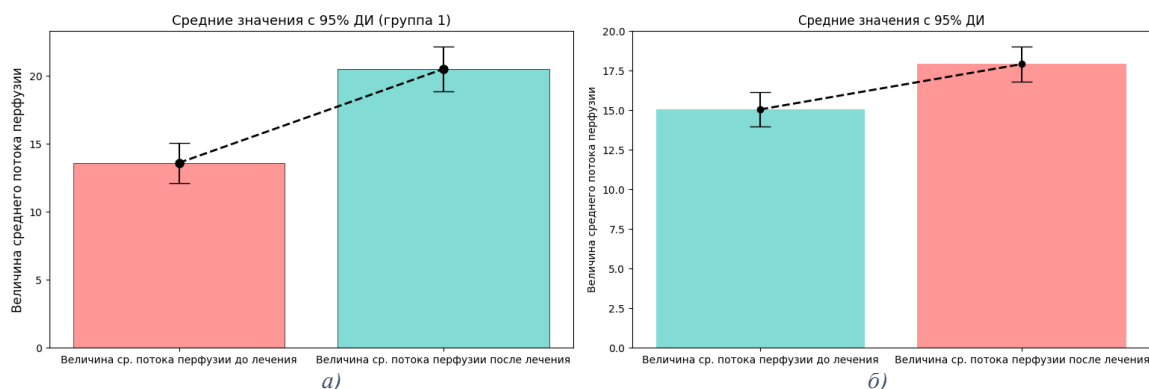


Рисунок 3 – Величина среднего потока перфузии до и после лечения в 1 (а) и в 2 (б) группе

Среднеквадратичное отклонение (σ). Анализ динамики σ показал, что снижение данного показателя после лечения в обеих группах указывает на уменьшение патологической лабильности сосудистого тонуса и стабилизацию гемодинамических параметров. В 1-й группе снижение σ было более выраженным и статистически значимым по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности терапии НАП не только увеличивать объёмный кровоток, но и оптимизировать его временную организацию (Рисунок 4). Стабилизация показателя σ имеет важное патофизиологическое значение, поскольку избыточная вариабельность микроциркуляции ассоциирована с нарушением доставки кислорода и метаболитов в ткани, что особенно актуально при язвенно-некротических поражениях кожи.

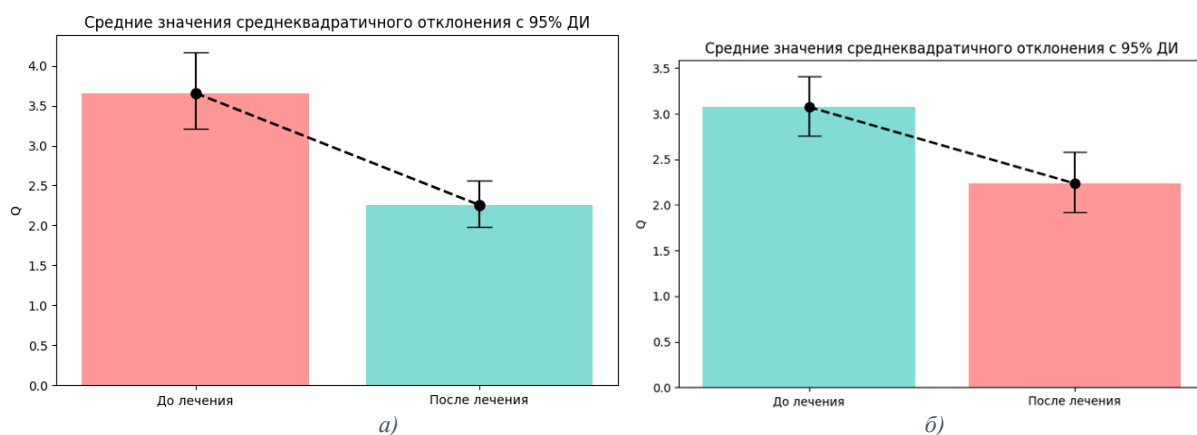


Рисунок 4 – Среднеквадратичное отклонение до и после лечения в 1 (а) и 2 (б) группе

Интегральный коэффициент вариации (K_v). На Рисунке 5 представлена динамика K_v в обеих группах. В 1-й группе ($n=24$) среднее значение K_v снизилось с 31,79% (95% ДИ 26,00–37,58) до 11,71% (9,57–13,85); абсолютное снижение составило 20,08% (14,61–25,55). Во 2-й группе ($n=25$) K_v уменьшился с 21,48% (18,71–24,25) до 12,60% (10,49–14,71); снижение – 8,88% (6,59–11,17). Разница между группами по величине снижения K_v достигла 11,20% (95% ДИ 6,35–16,05) и была статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, применение НАП («установка

Плазморан») способствует более выраженной стабилизации гемомикроциркуляции по сравнению со стандартной терапией.

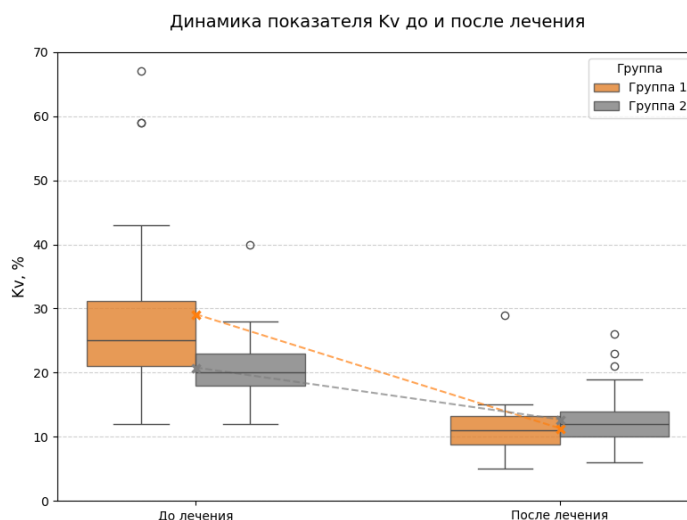


Рисунок 5 – Динамика показателя Kv до и после лечения

Сравнение степени выраженности болевого синдрома

Болевой синдром оценивали по опроснику PainDetect. До лечения средний показатель по всей выборке – 25,4; в 1-й группе – 24,5; во 2-й – 26,0, что указывает на высокую вероятность невропатического компонента боли.

В результате лечения в 1-й группе среднее снижение балла составило 8,38 (95% ДИ 6,60–10,15); во 2-й – 2,86 (2,43–3,29). Гистограмма распределения баллов в первой и второй группе до и после лечения представлена на Рисунках 6 и 7.

По критерию Уилкоксона для парных выборок в 1-й группе: $Z = -4,82$, $p < 0,001$, $r = 0,78$ (большой размер эффекта). Во 2-й группе: $Z = -2,15$, $p = 0,031$, $r = 0,35$. При межгрупповом сравнении динамики (Манна–Уитни) преимущество НАП подтвердилось: $U = 187,5$, $p < 0,001$, $r = 0,62$. Следовательно, терапия НАП обеспечивает выраженный анальгетический эффект.

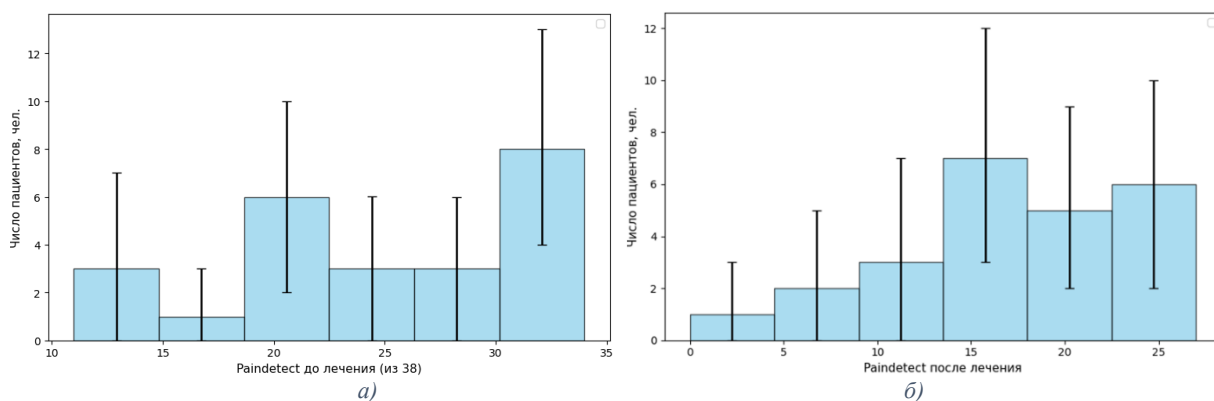


Рисунок 6 – Гистограмма распределения оценки боли по опроснику Paindetect в 1 группе пациентов с ГП до (а) и после (б) лечения с 95% ДИ численности групп

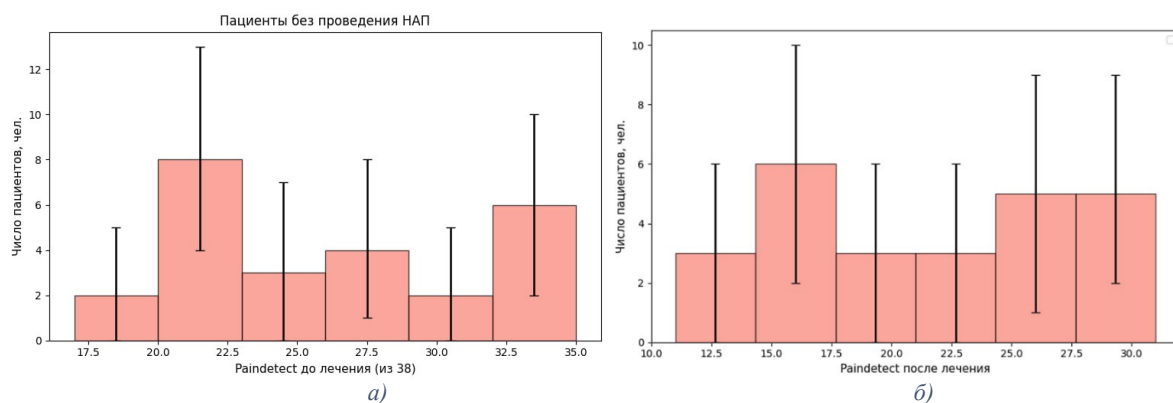


Рисунок 7 – Гистограмма распределения оценки боли по опроснику Paindetect во 2 группе пациентов с ГП до (а) и после (б) лечения с 95% ДИ численности групп

Сравнение уровня отрицательного влияния заболевания

Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). До лечения средний балл по всей выборке составил 18,0; в 1-й группе – 17,4; во 2-й – 18,6, что соответствует очень высокой степени негативного влияния заболевания на повседневную активность.

После лечения в 1-й группе средний балл снизился с 17,4 до 6,38 (95% ДИ 4,41–8,34); во 2-й группе – с 18,6 до 12,55 (10,82–14,28) (Рисунки 8, 9).

Абсолютное снижение балла в 1-й группе составило 11,02 (95% ДИ 9,06–12,98; $Z = -5,41$, $p < 0,001$, $r = 0,88$), что интерпретируется как переход из категории «очень сильное влияние» в категорию «малое влияние». Во 2-й группе снижение составило 6,05 (4,32–7,78; $p < 0,001$), однако итоговое значение остаётся в зоне «умеренного влияния».

При межгрупповом сравнении (критерий Манна–Уитни) улучшение в 1-й группе оказалось на 4,97 балла более выраженным (95% ДИ 2,51–7,43; $U = 195$, $p < 0,001$, $r = 0,58$). Эта разница превышает минимальное клинически значимое изменение ($MCID \approx 4,0$ балла для опросника ДИКЖ). Таким образом, добавление НАП к стандартной терапии достоверно и клинически значимо улучшает качество жизни пациентов с ГП.

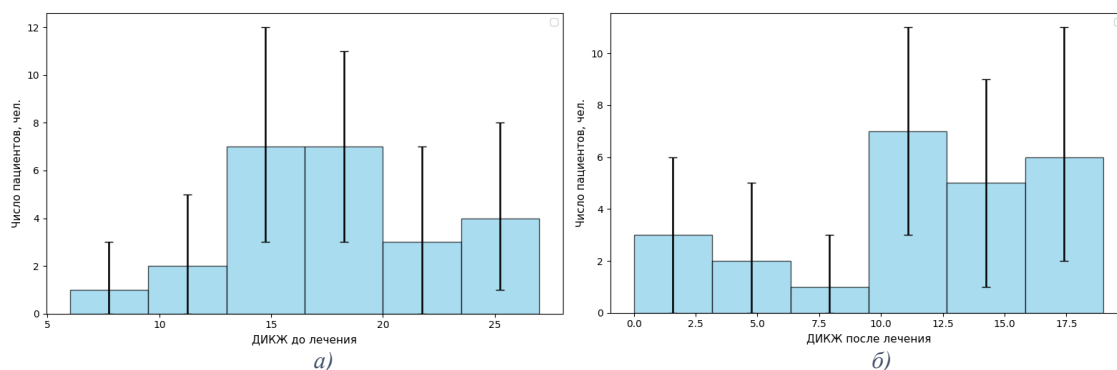


Рисунок 8 – Гистограмма распределения уровня отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ в 1 группе до (а) и после (б) лечения

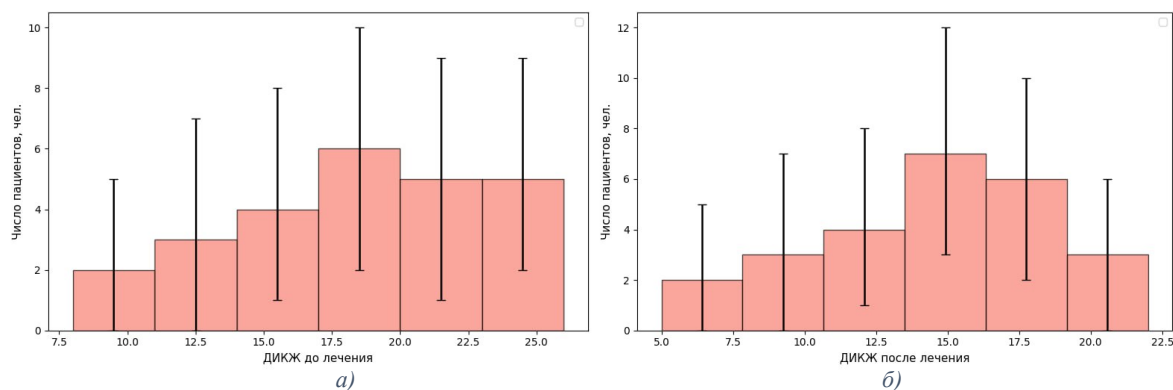


Рисунок 9 – Гистограмма распределения уровня отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни на основании анализа ДИКЖ во 2 группе до (а) и после (б) лечения

Мультивариантное прогностическое моделирование исходов терапии

С целью персонализации терапевтического подхода проведён мультивариантный ROC-анализ. Изолированная оценка показала, что возраст пациента (AUC 0,72) и исходный уровень боли по PainDetect (AUC 0,77) обладают высокой самостоятельной прогностической значимостью. Более молодой возраст и менее выраженный стартовый болевой синдром ассоциированы с большей вероятностью клинического улучшения.

Разработана многофакторная логистическая регрессионная модель, интегрирующая оба показателя. Комбинирование предикторов позволило увеличить AUC до 0,81 (Рисунок 10). Полученные данные свидетельствуют, что регенеративный резерв (возраст) и исходная тяжесть патологического процесса (PainDetect) являются фундаментальными факторами эффективности лечения.

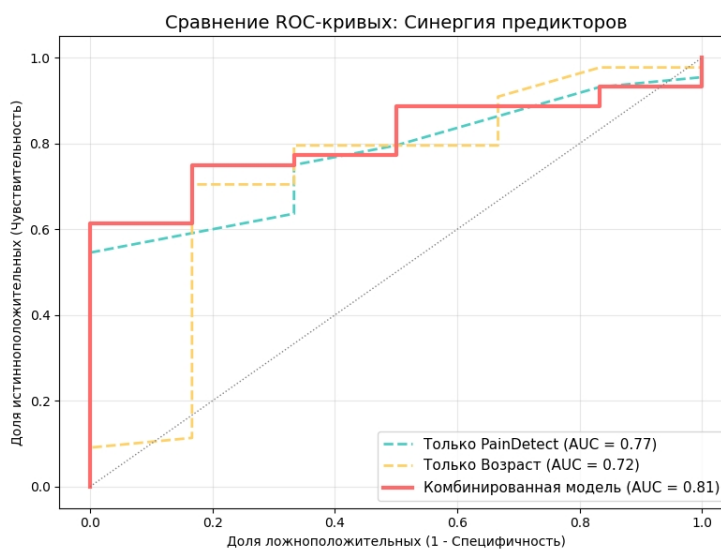


Рисунок 10 – Комбинированная прогностическая модель

Нежелательные явления

В процессе лечения НАП побочные явления наблюдались у 3 пациентов (12,5%): болезненность во время и после процедуры, сохранявшаяся в течение суток. Болезненность регрессировала самостоятельно и не требовала дополнительных назначений. Явлений патергии не было отмечено.

Клинические примеры

Эффективность комплексной терапии ГП с применением НАП на установке «Плазморан» иллюстрируют клинические примеры. На Рисунке 11 представлены фотографии пациентов до и после курса процедур (10–14 сеансов). Во всех случаях отмечено ускорение репаративных процессов, уменьшение площади язвенных дефектов и положительная динамика показателей лазерной доплеровской флоуметрии. Детальное описание методики и результатов защищено патентом РФ. Полученные данные обосновывают применение НАП в комплексной терапии ГП.



Рисунок 11 – Клинические примеры пациентов с гангренозной пиодермией до и после проведения комплексной терапии с применением НАП

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработана и внедрена схема применения низкотемпературной аргоновой плазмы (НАП) (аппарат «Плазморан», 7–14 процедур) в комплексной терапии гангренозной пиодермии. Применение НАП статистически значимо повышает клиническую эффективность лечения по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$). Метод обеспечивает ускорение

репарации и рубцевания язвенных дефектов, сокращает длительность активной фазы заболевания, обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, не провоцирует феномен патергии, что обосновывает его целесообразность в качестве оптимального дополнения к системной терапии.

2. Объективная оценка методом лазерной доплеровской флоуметрии подтвердила, что применение НАП способствует более выраженной нормализации микроциркуляторного русла в краевой зоне язв. У пациентов основной группы отмечено достоверное увеличение среднего потока перфузии (M) и снижение патологической лабильности кровотока (σ), а также статистически значимое уменьшение интегрального показателя вариаций (Kv) на 20,08% (95% ДИ: 14,61–25,55), что достоверно превосходит показатели контрольной группы (снижение на 8,88%; $p < 0,001$). Данные изменения свидетельствуют о восстановлении вазомоторной активности микрососудов и оптимизации тканевой перфузии.

3. Мониторинг по шкале PainDetect позволил объективно зафиксировать выраженный анельгизирующий эффект НАП. В основной группе интенсивность боли, включая её нейропатическую составляющую, снизилась статистически значимо: средний балл упал на 8,38 (95% ДИ: 6,60–10,15) против снижения на 2,86 балла в контроле (95% ДИ: 2,43–3,29; $p < 0,001$). Такой результат делает лечение более переносимым и улучшает функциональное состояние пациентов.

4. Данные опросника ДИКЖ показали, что подключение НАП к комплексной терапии приводит к статистически значимому росту качества жизни. У пациентов основной группы показатель ДИКЖ опустился до 6,38 (95% ДИ: 4,41–8,34), тогда как в контроле он составил 12,55 (95% ДИ: 10,82–14,28; $p < 0,001$). Переход в зону «умеренного» влияния болезни (в отличие от «очень сильного» в группе сравнения) сопряжён с рубцеванием язвенных дефектов, стиханием боли и нормализацией психоэмоционального фона, что делает обоснованным включение НАП в клинические алгоритмы ведения больных гангренозной пиодермией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение метода НАП в клиническую практику. Рекомендуется включать процедуры низкотемпературной аргоновой плазмы (аппарат «Плазморан») в алгоритм комплексного лечения гангренозной пиодермии как патогенетически обоснованное дополнение к системной терапии глюкокортикостероидами и/или иммуносупрессантами при стабилизации язвенных элементов.

2. Оптимизация протокола лечения. Курс терапии НАП целесообразно проводить объемом от 7 до 14 сеансов, назначаемых ежедневно или через день. Процедуру следует

выполнять в режиме В2, с расстояния 15–20 см от поверхности раны, с экспозицией от 20 до 40 секунд (с постепенным увеличением времени по мере толерантности тканей).

3. Объективный мониторинг эффективности. Для оценки динамики микроциркуляторных нарушений и эффективности проводимой терапии рекомендуется использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с расчетом коэффициента вариации перфузии ($K_v = (\sigma / M) \times 100\%$). Снижение показателя K_v служит объективным маркером восстановления регуляторных механизмов микроциркуляторного русла.

4. Контроль субъективных показателей. С целью оценки влияния лечения на состояние пациента целесообразно проводить динамическое анкетирование с использованием опросников PainDetect (для оценки невропатической боли) и ДИКЖ (для оценки качества жизни) до начала терапии и после завершения курса. Метод НАП особенно показан пациентам с выраженным болевым синдромом и низким качеством жизни для достижения быстрой клинической ремиссии.

5. Рекомендуется при отборе пациентов и планировании консервативной терапии проводить сочетанную оценку возраста пациента и исходного уровня болевого синдрома (по шкале PainDetect) в качестве интегрального предиктора исхода лечения: применение методики обладает наибольшим клиническим потенциалом и вероятностью достижения выраженного улучшения у пациентов более молодого возраста с умеренной начальной интенсивностью боли.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гангренозная пиодермия, имитирующая гранулематоз с полиангиитом: клинический случай и обзор литературы / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская, Д. Т. Кусраева, Л. Н. Каюмова, **А. Е. Бобкова**, В. А. Варшавский, Л. Ф. Комлева, Е. В. Петренко, К. Ю. Боброва // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2023. – Т. 99. – № 2. – С.7-9

2. К вопросу о синдромальных формах гангренозной пиодермии / О. Ю. Олисова, О. В. Грабовская, Н. П. Теплюк, **А. Е. Бобкова**, А. Р. Тавитова, Д. Т. Кусраева, Д. А. Мышлянова // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. - 2024. - Т. 27. - № 4. - С. 419-434. doi: 10.17816/dv629665

3. **Бобкова, А.Е.** Совершенствование комплексной терапии гангренозной пиодермии с применением низкотемпературной аргоновой плазмы / **А. Е. Бобкова**, О. В. Грабовская // **Рахмановские чтения: материалы XLI Научно-практической конференции с международным участием «От болезни к здоровой коже»**, Москва, 17 мая 2024 г. – Москва: Издательство Сеченовского Университета, 2024. – С. [б. н.].

4. Дифференциальный диагноз язвенных поражений кожи у пациентки с гангренозной пиодермией в ассоциации с язвенным колитом и множественной эндокринной неоплазией / Н. П.

Теплюк, О. В. Грабовская, С. Г. Раденска-Лоповок, **А. Е. Бобкова**, Д. М. Мартыненко, В. Н. Бусоль, Е. А. Метелкина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 41-52.

5. Грабовская, О. В. Фотогалерея. Гангренозная пиодермия / О. В. Грабовская, Д. Т. Кусраева, **А. Е. Бобкова** // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 121-129. – doi: 10.17816/dv642191.

6. PASS Syndrome: Clinical Observation. / O. V. Grabovskaya, N. P. Teplyuk, **A. E. Bobkova**, V. N. Busol // Dermatol Pract Concept. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 4975. – doi: 10.5826/dpc.1501a4975.

7. **Патент на изобретение № 2850367**, Российская Федерация, МПК А61N 1/44 (2006.01); А61N 1/44 (2025.08). Способ наружной терапии гангренозной пиодермии: – **2025100092: заявл. 04.01.2025: опубл. 11.11.2025** / Олисова О. Ю., Грабовская О. В., **Бобкова А. Е.** // https://www1.fips.ru/registers/doc/view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2850367&TypeFile=html – **Бюллетень № 32**

8. Гангренозная пиодермия: опыт применения низкотемпературной аргоновой плазмы / О. Ю. Олисова, О. В. Грабовская, Л. Н. Каюмова, **А. Е. Бобкова** // **Эффективная фармакотерапия.** – 2026. – Т. 22. – № 1. – С. 34–40.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГП — гангренозная пиодермия

ДИ — доверительный интервал

ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни

Kv — коэффициент вариации перфузии (интегральный показатель вариаций), отражающий вазомоторную активность микрососудов

ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия

M — среднее значение перфузионного кровотока (величина среднего потока перфузии крови) за период регистрации

НАП — низкотемпературная аргоновая плазма

ОР — отношение шансов (odds ratio)

PainDetect — валидированный опросник для оценки интенсивности и характера болевого синдрома, в том числе невропатического компонента

σ — среднеквадратичное отклонение колебаний кровотока (параметр ЛДФ, отражающий вариабельность микроциркуляции)