**АНОТАЦІЯ**

*Літвінов В.А.* Оптимізація лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров’я). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2021; Харківський національний медичний університет, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування й пропозиції практичного вирішення наукового завдання – оптимізації лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції.

Результати проведеного дослідження базуються на даних комплексного дослідження і подальшого динамічного спостереження за 47 пацієнтами з вульгарною пухирчаткою (з них 30 осіб – основна група та 17 – група порівняння), які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД ЗОР» м. Запоріжжя. В якості контрольної групи було обстежено 20 практично здорових людей рандомізованих за віком та статтю. На момент спостереження більшість хворих була віком 61-70 років. Серед пацієнтів основної групи переважали жінки – 26 пацієнток (86,67%), 4 пацієнти були чоловічої статі (13,33%). Серед пацієнтів групи порівняння також переважали жінки (12 жінок, 70,59%), пацієнти чоловічої статі були у кількості 5 чоловік (29,41%).

Тривалість хвороби до госпіталізації, за даними анамнезу, складала від 3 тижнів до 3 місяців. При первинному обстеженні найбільш поширеною супутньою патологією виявлені гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, що і обумовлює розвиток можливих ускладнень.

Відзначалася чітко виражена сезонність рецидивів АП, пов'язана з літнім періодом. Так, загострення процесу відбулося у квітні-травні у 9 осіб (30%), в червні-серпні у 21 особи (70%) основної групи; та у 4 осіб (23,53%) у квітні-травні й у 13 осіб (76,47%) в червні-серпні в групі порівняння – при перебуванні при УФ-опроміненні.

Діагноз встановлювали на підставі клінічних проявів, перебігу, даних цитологічних (знаходження акантолітичних клітин Тцанка) та гістологічних досліджень. Найбільш частою клінічною формою є вульгарна АП (60-65%).

Проведені дослідження були чотирьохфазові: під час скринінгу до лікування, на 2-3 тижні прийому максимальних доз глюкокортикостероїдів (І ступінь), через 1,5-2 місяці перед випискою зі стаціонару, коли хворому проводили поступове зниження дози системних глюкокортикостероїдів та підбір оптимальної добової дози (ІІ ступінь) і через 5-6 місяців, коли дози гормонів були мінімальні (10-15 мг преднізолону на добу) при відсутності клінічних проявів пухирчатки (ІІІ ступінь). Загалом пацієнтів спостерігали протягом 3 років.

Терапія хворих на акантолітичну пухирчатку грунтувалась перш за все на призначенні на І ступіні високих доз системних кортикостероїдних гормонів з підрахунку 1 мг/кг/добу за преднізолоном. Після одержання виразного терапевтичного ефекту (відсутність свіжих пухирів, епітелізація ерозивних ділянок) на 2-3 тижні, знижували добову дозу преднізолону на 5 мг кожні 1-2 тижні, а у подальшому – на 2,5 мг кожні 3-4 тижні, поки не сягали мінімальної підтримуючої ефективної дози (10-15 мг на добу), яка забезпечує ремісію захворювання протягом тривалого часу. В запропонованій нами схемі терапії пацієнтам основної групи додатково ми рекомендували антиоксидант армадін під час прийому високих доз ГКС (І ступінь) – по 2 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, а потім (ІІ ступінь) – армадин-лонг 500 мг per os протягом місяця.

Всі пацієнти під час госпіталізації піддавалися ретельному клінічному обстеженню. Визначали також основні параметри крові та сечі за стандартними методиками (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози у крові), біохімічні показники (загальний білок, АлАт, АсАт, рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів, концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності, обчислювали індекс атерогенності).

Антиоксидантну активність оцінювали за продуктами окисної модифікації білка (альдегідфенілгідразони та кетонфенілгідразони – АФГ і КФГ), активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази у плазмі крові. Вивчали рівень стабільних метаболітів NO, активність NO-синтази та концентрацію L-аргініну в крові пацієнтів. Проводили визначення активності глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР), відновленого та окисленого глутатіону, відновлених та окислених тіолів.

Математичний аналіз серцевого ритму (кардіоінтервалометрія) здійснювався за допомогою системи комп'ютерної кардіографії «Кардіолаб» комплектації НТЦ «ХАІ – «Medicum» (м. Харьків). Варіабельність серцевого ритму (ВСР) оцінювали за допомогою спектрального аналізу. При цьому визначали такі показники спектральної потужності: HF, LF, LF/LH, SDNN.

Для оцінки тяжкості захворювання в процесі дослідження у всіх хворих АП були використані найбільш відомі клініко-діагностичні індекси, що дозволяють об'єктивно оцінити тяжкості ураження при АП: бальна оцінка тяжкості аутоімунних бульозних захворювань шкіри (ABSIS, Autоimmune Bullоus Skin Disоrder Intensity Scоre), індекс площі ураження при пухирчатці (PDAI, Pemphigus Disease Area Index), оцінка активності вульгарної пухирчатки (PVAS, Pemphigus Vulgaris Activity Scоre), дерматологічний індекс тяжкості захворювання (DIDS, Dermatоlоgy Index оf Disease Severity).

Між індексами не встановлено чіткого паралелізму, в зв'язку з чим хворі при підрахунку індексів могли потрапити в різні групи, що було обумовлено різними підходами до оцінки поширеності, активності й тяжкості патологічного процесу у хворих на АП і різними методами підрахунку балів.

Проведене дослідження ряду біохімічних показників у хворих на АП обох груп до та після лікування дозволило виявити різні рівні порушень цих показників, особливо, холестерину та його фракцій, АсАт, АлАт, індексу атерогенності, які, на наш погляд, залежали як від патогенезу АП, так і від дози ГКС на різних ступінях терапії. Найбільш виразне порушення спостерігалося на І ступіні лікування.

При визначенні маркерів оксидативного стресу (АФГ, КФГ) та активності антиоксидантних ферментів (СОД та каталаза) у пацієнтів з АП основної групи, було виявлено високу активність перебігу оксидативного стресу до лікування порівняно з особами контрольної групи – збільшення рівнів АФГ та КФГ (на 93,9 та 68,37%), зниження активності СОД і каталази (на 183,5 та 182,11% відповідно). На І ступіні лікування, коли хворі на АП основної групи отримували великі дози ГКС+армадин, показники АФГ і КФГ незначно знижувалися відповідно у порівнянні з контрольною групою (61,32 і 33,33%). На ІІ ступіні лікування, коли проводилось зниження доз гормонів, усі показники були ще нижче (93,52 та 25,94%), чим на І ступіні, але були статистично достовірно вище, ніж у контрольної групи. На ІІІ ступіні, коли пацієнти з АП основної групи амбулаторно отримували підтримуючі дози гормонів, показники ОМБ були наближені до значень контрольної групи. Позитивна реакція з боку СОД на І, ІІ і ІІІ ступінях лікування становила 28,35%, 94,63%, 149,82% відповідно, а каталази – 44,37%, 31,38%, 89,67% – порівняно із даними попереднього рівня лікування.

За даними ROC-аналізу, отримано статистично обґрунтовану порогову величину СОД (предикторне значення 50 у.о./мг/хв), як неінвазивного статистично достовірного маркеру, асоційованого із високою активністю захворювання та ступенем прогресування ураження шкіри. Це свідчить про явну та достовірну патогенетичну асоціацію між виразністю порушень оксидативного статусу із дефіцитом антиоксидантних факторів та ступенем тяжкості патологічного процесу при АП (AUC 0,877, р<0,05 ).

Крім того, зафіксовано підвищення маркерів активності нітрозативного стресу у пацієнтів із АП в основній групі порівняно із контрольною групою – підвищення рівня вільних метаболітів NO2- (98,16%), NO-синтази (120,36%) та зниження рівня L-аргініну (165,85%). Після терапії ГКС протягом І, ІІ і ІІІ ступіней лікування відбулося зниження таких показників, як вільні метаболіти NO2- – на 99,81%, 24,70%, 149,15%, NO-синтаза (55,61%, 61,9%, 151,95%), а також збільшення рівня L-аргініну (37,78%, 66,13%, 128,89%), що свідчить про ефективність терапії. Звертає на себе увагу, що при прийомі гормонів у підтримуючих дозах в умовах амбуланса через 4-6 місяців після виписки із стаціонару, рівень NO-синтази статистично значимо (р<0,05) зменшувався до величин, які були близькими до осіб контрольної групи.

Ключові показники тіол-дисульфідного балансу до проведення терапії на фоні перебігу АП в основній групі демонструють зростання маркерів окислення у порівнянні з контрольною групою: окисленого глутатіону (45,95%) та окислених тіолів (на 76,91%); а також зниження рівня маркерів відновних процесів: глутатіонредуктази (75,16%), глутатіонпероксидази (81,20%), відновленого глутатіону (67,69%), відновлених тіолів (104,37%), що відображає стан пригнічення глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи при виразності процесів оксидативного стресу та декомпенсації антиоксидантної системи.

У хворих із більш суттєвими порушеннями у системі антиоксидантного захисту виявляється достовірно більша площа ураження шкіри та слизових оболонок, підвищення індексу PVAS і кількості загострень АП, а також потребуються більш тривалі терміни призначення високих доз ГКС (збільшуючи при цьому ризик розвитку гормон-залежних ускладнень та побічної дії стероїдної терапії), що вказує на важливу статистично обґрунтовану патогенетичну роль процесів оксидації, як одних з ключових потенційних біомаркерів як активності захворювання, так і факторів негативного прогнозу при АП.

У осіб із рівнем антиоксидантного ензиму каталази менше 2 мкат/мг білка (медіана показника каталази) та рівнем активності NO-синтази вище 7 нмоль/мг/білка/хв., кількість хворих із індексом площі ураження при пухирчатці PDAI більше 60 балів незалежно від інших можливих детермінант, була статистично значимо вище, ніж у когорті осіб із більш високими показниками каталази та більш низькими значеннями активності NO-синтази (χ2 = 8,2 при р=0,01). Однофакторний дисперсійний аналіз показав, що низький рівень СОД (<50 у.о./мг/хв) у осіб із АП статистично достовірно незалежно асоціювався із ступенем активності захворювання згідно індексу PVAS, а саме виразністю ураження шкіри та слизових оболонок (показник дисперсійного відношення Фішера F склало 17,6 при р<0,001). Проведений кореляційний (за Pearson) та регресійний аналізи також показали наявність достовірного щільного негативного взаємозв'язку між рівнем активності ензиму групи антиоксидантних ферментів (СОД) та кількістю рецидивів у наступний рік спостереження (r = –0,74, p <0,01), причому при рівні СОД менше 50 у.о./мг/хв. усі 100% хворих малі 3 та більше епізодів рецидиву захворювання.

Відносний ризик необхідності тривалого призначення високих доз ГКС (більше 15 мг/добу) у пацієнтів із АП із низьким рівнем глутатіону та СОД у поєднанні із високими значеннями АФГ у 4 разів вище (RR складає 52,94% vs 13,33%, RR=3,97 при 95% ДІ, який склав 1,43-10,97), при цьому відношення шансів склало 7,31 (OR 1,13 vs 0,15, а показник OR = 7,31 при 1,76-30,23 95%ДI), порівняно із когортою хворих без зазначених синхронних негативних змін у лабораторних показниках. Проведена оцінка тестів Бреслоу-Дея, Тарона і логарифм оцінки, дозволяють зберегти припущення про гомогенність співвідношення шансів для вагових груп (р>0,41). Оцінка загального ставлення шансів Мантеля-Хенцеля асимптоматично нормально розподілена в припущенні рівності і загального ставлення шансів свідчить про важливе патогенетичне значення порушення оксидативного гомеостазу у розвитку негативного прогнозу при АП, а показник СОД можна статистично обґрунтовано розглядати як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу у хворих цієї категорії.

Отримані дані дозволили обгрунтувати та рекомендувати додатково до традиційної терапії патогенетично корегуючий препарат з антиоксидантною дією, що дозволило отримати більш виразний ефект терапії, зменшити кількість рецидивів і впровадити у практику лікарів дерматовенерологів новий підхід до поетапного лікування хворих на АП.

Призначена схема терапії хворих на АП основної групи призводила до відновлення балансу тіол-дисульфідної системи, що проявлялося у вигляді зниження маркерів окислення на І, ІІ і ІІІ ступінях лікування: окисленого глутатіону (10,53%, 80,95%, 100%) та окислених тіолів (22,05%, 51,68%, 85,12%); а також у підвищенні маркерів відновних процесів – глутатіонредуктази (27,26%, 42,84%, 81,79%), глутатіонпероксидази (45,63%, 31,22%, 91,11%), відновленого глутатіону (16,05%, 61,70%, 87,65%), відновлених тіолів (34,19%, 36,95%, 83,78%). Згідно проведеного ковариаційного аналізу ANCOVA, високий рівень відновленого глутатіону більше 1 мкМ/мг білку може буди використаний як достовірний предиктор позитивної клінічної ефективності лікування (F=14,37, р<0,05).

Згідно графіка Каплана-Мейера та аналізу ступінчастої функції часу до реєстрації кінцевих точок із урахуванням цензурованих значень, доведено, що у хворих, які отримують додатково армадин, вірогідність виникнення загострення захворювання протягом наступного року після стаціонарного лікування, достовірно нижче у порівнянні із пацієнтами без застосування армадину, незважаючи на традиційне лікування (Gehan's Wilcoxon Test (Caplan) WW = 121,0, Test statistic = 2,41, p = 0,016).

У хворих на АП на тлі прийому ГКС була виявлена вегетативна дистонія з явищами симпатикотонії. Так, показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), який вказує на зміни парасимпатичної регуляції у хворих на АП обох груп дослідження, які приймають ГКС, був достовірно (р<0,05) нижчим порівняно з групою контролю. На тлі гальмування парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, визначено достовірне (р<0,05) підвищення показника вегетативного дисбалансу LF/HF. Також з’ясовано, що дисбаланс між показниками основної групи пацієнтів із АП, які приймають ГКС, та контрольної групи був статистично достовірним (р<0,05), що свідчило про значні патологічні зміни вегетативного балансу, які треба враховувати при виборі тактики лікування хворих на АП.

Добовий моніторинг артеріального тиску у хворих на АП основної групи, які приймають ГКС, виявив підвищення показників САТ у 73,3% (р<0,05), ДАТ – у 93,3% (р<0,05) осіб. Було встановлене статистично значуще збільшення групи пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ «non dippers» за САТ – 53,3% (р<0,05), у групі порівняння – 5% (р<0,05). За діастолічним АТ, поряд зі збільшенням кількості хворих «non dippers», спостерігали значне збільшення групи «night peakers» – 40,0% (р<0,05), у групі порівняння пацієнти із аналогічним значенням відсутні.

Отримані результати анкетування пацієнтів опитувальниками SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя свідчать про значний негативний вплив АП на ключові параметри ЯЖ пацієнтів основної групи та групи порівняння до лікування – можливість якісно і повноцінно виконувати свої повсякденні обов’язки, працювати чи навчатися, мати особисті стосунки, а також на бажання лікуватися і дотримутися усіх правил терапії.

Пацієнти із АП групи порівняння мали статистично гірші показники ЯЖ після лікування, ніж пацієнти із додатковим застосуванням армадину основної групи, що характеризувалося низьким рівнем ФА, зростанням ролі фізичних та психоемоційних проблем у повсякденній життєдіяльності, загальним дискомфортом та суб’єктивним станом здоров’я.

Таким чином, вперше було проведено комплексне обстеження хворих на АП в динаміці. В результаті дослідження окислювальної модифікації білків було встановлено стан оксидативного стресу. Також виявлено значне пригнічення антиоксидантної системи. При визначенні стану вегетативної нервової системи методом кардіоінтервалометрії, встановлено дисбаланс у вигляді симпатикотонії на тлі зниження функції парасимпатичної нервової системи. Отримані результати свідчать про статистично достовірну більшу клініко-лабораторну ефективніть призначення пацієтам із АП комплексного лікування у вигляді системних ГКС та антиоксидантного препарату армадин у хворих основної групи порівняно із пацієнтами групи порівняння, які отримували лише системні ГКС.

Пацієнти основної групи, які отримували додатково армадин, демонстрували більш швидке та виразне зниження маркерів оксидативного стресу, нормалізацію роботи тіол-дисульфідної системи та більшу активність антиоксидантного захисту порівняно із пацієнтами групи порівняння. Застосування запропонованої схеми із армадином дозволило пришвидшити клінічну стабілізацію стану шкіри, суттєво покращити показники дерматологічних індексів хворих в основній групі, скоротити термін прийому високих доз ГКС та нормалізувати вегетативний баланс.

З урахуванням отриманих результатів, додатково до схеми традиційної терапії хворих на АП рекомендується призначати курс антиоксиданту армадину.

**Ключові слова:** акантолітична пухирчатка, глюкокортикостероїди, вегетативні порушення, альдегідфенілгідразони, кетонфенілгідразони, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон, тіоли, оксид азоту.

**ANNOTATION**

*Litvinov V.A.* Optimization of treatment of patients with pemphigus taking into account indicators of oxidative stress and disorders of autonomic regulation. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 222 – Medicine (22 – Health care). – Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, 2021; Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation work presents theoretical justification and proposals of practical solution to a scientific task - optimization of treatment of patients with pemphigus taking into account indicators of oxidative stress and disorders of autonomic regulation.

The results of the study are based on the data of a comprehensive research and subsequent dynamic monitoring of 47 patients with pemphigus acantholiticus (PA) (30 of them belong to the main group and 17 belong to the comparison group), which were hospitalized to municipal institution "Regional Clinical Endocrine Dispensary" of Zaporizhzhia Regional Council. 20 practically healthy people were examined as a control group and randomized by age and sex. At the time of observation, most patients were aged 61-70 years. Among the patients of the main group, women predominated – 26 patients (86.67%), 4 patients were male (13.33%). Women also predominated among the patients of the comparison group (12 women, 70.59%), male patients were in the number of 5 people (29.41%).

The duration of the disease before hospitalization, according to the anamnesis, ranged from 3 weeks to 3 months. Hypertension, coronary heart disease, revealed during primary examination, were the most prevalent concomitant pathology, which conditioned the development of possible complications.

Clearly expressed seasonality of PA relapses, associated with summer period, was observed. 9 people from the main group had exacerbation of the process in April – May (30%), 21 people from the main group – in June – August (70%), 4 people from the comparison group – in April – May (23,53%) and 13 people from the comparison group – in June – August (76,47%) – being exposed to the UV-irradiation.

The diagnosis was established on the basis of clinical manifestations, course, cytological data (finding acantholytic cells during the Tzanck smear test) and histological examination. Pemphigus vulgaris is the most frequent clinical form (60-65%).

The studies were four-phase: during screening before treatment, at 2 weeks of taking maximum doses of glucocorticosteroids (stage I), in 1.5-2 months before discharge from the hospital, when the dose of systemic glucocorticosteroids was gradually reduced and the selection of the optimal daily dose was provided (stage II), and after 5-6 months, when doses of hormones were minimal (10-15 mg of prednisolone per day) in the absence of clinical manifestations of pemphigus (stage III). In general, patients have been observed for 3 years.

Treatment of patients with PA was based primarily on the prescription of high doses of systemic corticosteroid hormones at a dose equivalent to 1 mg/kg/day prednisolone at the first stage. After obtaining a remarkable therapeutic effect (absence of fresh blisters, epithelialization of erosive areas) for 2-3 weeks, the daily dose of prednisolone was reduced by 5 mg every 1-2 weeks, and then – by 2.5 mg every 3-4 weeks, until reaching the minimum maintenance effective dose (10-15 mg per day), which provides remission of the disease for a long time. In our proposed treatment regimen, we additionally recommended the antioxidant armadin to patients in the main group when taking high doses of corticosteroids (stage I) – 2 ml intravenously daily for 10 days, and then (stage II) – armadin-long 500 mg per os daily for a month.

All patients underwent a thorough clinical examination during hospitalization. The basic parameters of blood and urine were determined by standard methods (complete blood count, urinalysis, blood sugar level), biochemical tests (total protein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total cholesterol, high-density lipoproteins, triglycerides and very low-density lipoprotein cholesterol levels, the atherogenic index).

Antioxidant activity was assessed by the products of the protein oxidative modification (aldehydephenylhydrazones and ketonephenylhydrazones – APH and KPH), the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase in blood plasma. The levels of stable NO metabolites, NO-synthase activity and the concentration of L-arginine in the blood of patients were studied. The activity of glutathione peroxidase (GPR), glutathione reductase (GR), reduced and oxidized glutathione, reduced and oxidized thiols was determined.

Mathematical analysis of heart rhythm (cardiointervalometry) was performed using a computer cardiography system "Cardiolab" in the Science and Technology Center “Kharkiv Aviation Institute – Medicum” trim level (Kharkiv). Heart rate variability (HRV) was assessed by spectral analysis. The following spectral power indicators were determined: HF, LF, LF / LH, SDNN.

The most common clinical-diagnostical indexes were used for evaluation of disease severity in the process of examination of all patients with PA, which allows to assess the severity of damage objectively: Autоimmune Bullоus Skin Disоrder Intensity Scоre (ABSIS), Pemphigus Disease Area Index (PDAI), Pemphigus Vulgaris Activity Scоre (PVAS), Dermatоlоgy Index оf Disease Severity (DIDS).

No clear parallelism was revealed between the indexes, for which the patients could get into different groups after calculation of the indexes, this resulted from different approaches to the evaluation of distribution, activity and severity of pathological process in patients with PA and different methods of score count.

A study of a number of biochemical parameters in patients with PA of both groups before and after the treatment revealed different levels of these parameters` abnormalities, especially cholesterol and its fractions, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, atherogenic index, which we consider to be dependent on PA pathogenesis as well as on glucocorticoids dosage at different stages of therapy. The most remarkable deviation was on the stage I of the treatment.

When determining markers of oxidative stress (APH, KPH) and the activity of antioxidant enzymes (SOD and catalase) in patients with PA of the main group, we found high activity of oxidative stress before treatment compared with reference group patients – increased levels of APH and KPH (by 93.9 and 68.37%), decrease in the activity of SOD and catalase (by 183.5 and 182.11%, respectively). At the first stage of treatment, when patients with PA of the main group received high doses of corticosteroids + armadin, APH and KPH values decreased slightly compared to the control group (61.32 and 33.33%). At the second stage of treatment, when the dose of hormones was reduced, all indicators were even lower (93.52 and 25.94%) than in the first stage, but were statistically significantly higher than in the control group. At the third stage, when patients with PA of the main group received maintenance doses of hormones on an outpatient basis, the values were close to the values of the control group. Positive response from SOD at the I, II and III stages of treatment was 28.35%, 94.63%, 149.82%, respectively, and from catalase – 44.37%, 31.38%, 89.67% – compared with data from the previous stage of treatment.

According to the ROC analysis, a statistically substantiated threshold value of SOD (predictor value of 50 conventional units / mg / min) was obtained as a non-invasive statistically significant marker associated with high disease activity and the degree of progression of skin damage manifestation. This indicates a clear and reliable pathogenetic association between the severity of oxidative status disorders with a deficiency of antioxidant factors and the severity of the pathological process in PA (AUC 0.877, p <0.05).

In addition, there was an increase in markers of nitrosative stress activity in patients with PA in the main group compared with the control group – an increase in free metabolites of NO2- (98.16%), NO-synthase (120.36%) and a decrease in L-arginine (165.85%). After corticosteroid therapy during the I, II and III stages of treatment there was a decrease in such indicators as free metabolites of NO2- by 99.81%, 24.70%, 149.15%, NO synthase (55.61%, 61.9%, 151.95%), as well as an increase in L-arginine (37.78%, 66.13%, 128.89%), which indicates the effectiveness of therapy. One point worthy of note is that when taking hormones in maintenance doses in an outpatient setting 4-6 months after discharge from the hospital, the level of NO synthase was statistically significantly (p<0.05) decreased to values that were close to the control group.

The key indicators of thiol-disulfide balance before therapy against the background of PA in the main group show an increase in oxidation markers in comparison with the control group: oxidized glutathione (45.95%) and oxidized thiols (76.91%); as well as a decrease in the level of markers of reduction processes: glutathione reductase (75.16%), glutathione peroxidase (81.20%), reduced glutathione (67.69%), reduced thiols (104.37%), which reflects the state of inhibition of the glutathione chain of thiol-disulfide system with the severity of the processes of oxidative stress and decompensation of the antioxidant system.

Patients with more significant disorders of the antioxidant defense system have a significantly greater area of skin and mucous membranes damage, increased PVAS index and the number of exacerbations of PA, and require longer periods of high doses of corticosteroids (increasing the risk of hormone-dependent complications and side effects of steroid therapy), which indicates an important statistically valid pathogenetic role of oxidation processes, as one of the key potential biomarkers of both disease activity and factors of negative prognosis in PA.

In individuals with the antioxidant enzyme catalase level less than 2 mkat / mg protein (median catalase activity) and the level of NO synthase activity above 7 nmol /mg/protein/min., the number of patients with a pemphigus disease area index PDAI greater than 60 points regardless from other possible determinants, was statistically significantly higher than in the cohort of individuals with higher catalase levels and lower values of NO synthase activity (χ2 = 8.2 at p = 0.01). One-way analysis of variance showed that low levels of SOD (<50 units/mg/min) in individuals with PA were statistically significantly independently associated with the degree of disease activity according to the PVAS index, the severity of skin and mucosal lesions (Fisher's dispersion ratio F was 17.6 at p<0.001). Correlation (Pearson) and regression analyzes also showed a significant dense negative relationship between the level of enzyme activity of the group of antioxidant enzymes (SOD) and the number of relapses in the next year of observation (r = -0.74, p <0,01), moreover, when the SOD level is less than 50 units/mg/min all 100% of patients had 3 or more episodes of disease recurrence.

The relative risk of required long-term administration of high doses of corticosteroids (more than 15 mg per day) in patients with PA with low levels of glutathione and SOD in combination with high APH values is 4 times higher (RR is 52.94% vs 13.33%, RR = 3.97 at 95% CI, which was 1.43-10.97), with the odds ratio being 7.31 (OR 1.13 vs 0.15, and OR = 7.31 at 1.76 - 30,23 95% CI), compared with a cohort of patients without these synchronous negative changes in laboratory parameters. The evaluation of the Breslow-Day, Taron and Logarithm tests allows us to maintain the assumption of homogeneity of the odds ratio for weight groups (p>0.41). Estimation of the general Mantel-Henzel odds ratio is asymptomatically normally distributed in the assumption of equality and the general odds ratio indicates the important pathogenetic significance of oxidative homeostasis in the development of negative prognosis in PA, and SOD can be statistically considered as a cumulative and informative predictor of a poor prognosis in patients of this category.

The obtained data allowed to substantiate and recommend in addition to traditional therapy a pathogenetically correcting drug with antioxidant action, which allowed to obtain a more remarkable effect of therapy, avoid recurrences and introduce a new approach to phased treatment of patients with AP into the practice of dermatovenereologists.

The prescribed treatment regimen for patients with AP of the main group resulted in the restoration of the balance of the thiol-disulfide system, which manifested in the form of oxidation markers decrease after I, II and III stages of treatment: oxidized glutathione (10.53%, 80.95%, 100%) and oxidized thiols (22.05%, 51.68%, 85.12%); as well as in the increase of markers of reduction processes – glutathione reductase (27.26%, 42.84%, 81.79%), glutathione peroxidase (45.63%, 31.22%, 91.11%), reduced glutathione (16.05 %, 61.70%, 87.65%), reduced thiols (34.19%, 36.95%, 83.78%). According to ANCOVA covariance assay, high levels of reduced glutathione more than 1 μM /mg protein can be used as a credible predictor of positive clinical effectiveness of treatment (F=14,37, p<0.05).

According to the Kaplan-Meyer graph and the analysis of the step function of time before registration of endpoints taking into account censored values, it is proved that patients receiving additional armadin have a significantly lower probability of disease exacerbation within the next year after inpatient treatment, significantly lower compared to patients without armadin, despite traditional treatment (Gehan's Wilcoxon Test (Caplan) WW = 121.0, Test statistic = 2.41, p=0.016).

In patients with PA on the background of treatment by corticosteroids autonomic dystonia with symptoms of sympathicotonia was observed. Thus, the power of the spectrum of high-frequency oscillations (HF), which indicates changes in parasympathetic regulation in patients with PA of both groups taking corticosteroids, was significantly (p<0.05) lower in the main group compared with the control group. Against the background of inhibition of the parasympathetic part of the autonomic nervous system, a significant (p<0.05) increase in the rate of autonomic imbalance LF/HF was determined. It was also found that the imbalance between parameters in the main group of patients with PA taking corticosteroids and in the control group was statistically significant (p<0.05), which indicated considerable pathological changes in autonomic balance, which should be taken into account when choosing treatment tactics for patients with PA.

Daily blood pressure monitoring in patients with PA of the main group taking corticosteroids revealed an increase in SBP in 73.3% (p<0.05), BP - in 93.3% (p<0.05). There was a statistically significant increase of the group of patients with insufficient nocturnal decrease in BP "non dippers" by SBP - 53.3% (p<0.05), in the comparison group - 5% (p <0.05). By diastolic blood pressure, along with an increase in the number of patients with non-dippers, there was a significant increase in the group of “night peakers” - 40.0% (p<0.05), in the comparison group patients with similar values are absent.

The results of the survey of patients with SF-36v2 and dermatological quality of life index questionnaires indicate a significant negative impact of PA on key QOL parameters of patients in the main group and the comparison group before treatment - the ability to fully perform their daily duties, work or study, have personal relationships, as well as on the desire to be treated and follow all the rules of therapy.

Patients in the comparison group had statistically worse QOL scores after treatment than patients with armadine supplementation from the main group, which was characterized by low physical activity, increased role of physical and psychoemotional problems in daily life, general discomfort and subjective health.

Thus, for the first time a comprehensive examination of patients with PA in the dynamics has been conducted. As a result of the study of oxidative proteins modification, a state of oxidative stress was established. Significant suppression of the antioxidant system was also found. When determining the state of the autonomic nervous system by cardiointervalometry, an imbalance in the form of sympathicotonia was detected. The obtained results indicate a statistically significant greater clinical and laboratory efficacy of prescription of complex treatment in the form of systemic corticosteroids and the antioxidant drug armadin in patients of the main group compared with patients of comparison group who received only systemic corticosteroids.

Patients in the main group who received additional armadine showed a faster and more remarkable decrease in markers of oxidative and nitrosative stress, normalization of the thiol disulfide system and greater activity of antioxidant protection compared with patients in comparison group. The use of the proposed scheme with armadin allowed to accelerate the clinical stabilization of the skin, significantly improve the dermatological indices of patients in the main group, reduce the duration of taking high doses of corticosteroids and normalize the autonomic balance of patients.

Taking into account the obtained results, it is recommended to prescribe a course of the antioxidant armadin in addition to the scheme of traditional therapy of patients with PA.

**Key words:** pemphigus acantholyticus, glucocorticosteroids, autonomic disorders, aldehydephenylhydrazones, ketonephenylhydrazones, superoxide dismutase, catalase, glutathione, thiols, nitrogen oxide.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ**

**ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Литвинов В. А. Акантолитическая пузырчатка: осложнения после проведения терапии глюкокортикостероидами. *Дерматовенерология, косметология, сексопатология*. *Научно-практический журнал.* 2012. 1-4. С. 235-237.

2. Літвінов, В.А., Федотов, В.П. Механізми формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2016. 1-4. С. 209-213. *(Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих,* *забір крові для лабораторних досліджень, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).*

3. Літвінов В. А., Федотов В.П. Динаміка показників окислювальної модифікації білків у хворих на акантолітичну пухирчатку. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2017. № 1/2 (5). С.22-25. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Федотов В. П., Літвінов В. А. Новий етапний підхід до лікування акантолітичної пухирчатки. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2017. № 3(66). С. 11-18. *(Здобувач проводив збір клінічного матеріалу, його аналіз, написання статті).*

5. Літвінов В. А., Федотов В. П. Стан регулюючих систем організму хворих на акантолітичну пухирчатку за даними біохімічних досліджень з обгрунтуванням поетапної патогенетичної корегуючої терапії. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018. Т. 3, № 4. С. 94-98. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

6. V.A. Litvinov, H. I. Makurina. Patients with pemphigus vulgaris under pathology and on the background of prolonged use of high doses of glucocorticosteroid therapy – the possibility of influencing the glutathione system. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. Vol 10, № 12. P. 80-92. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

**Опубліковані праці апробаційного характеру які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:**

7. Литвинов В. А. Особенности корригирующей терапии больных акантолитической пузырчаткой, получающих длительное время глюкокортикостероидные препараты. *Наукові та практичні аспекти надання дерматовенерологічної допомоги населенню України в сучасних умовах:* матерали наук.-практ. конф. (м.Харків, 11-12 квітня 2013р.).Харків, 2013. С. 74-75*.*

8. Литвинов В. А Особенности корригирующей терапии больных акантолитической пузырчаткой, получающих длительное время глюкокортикостероидные препараты. *Актуальні питання косметології та дерматології:* матеріали ХІ Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю*.* (м. Запоріжжя, 27-28 квітня 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 25-26.

9. Літвінов В. А., Федотов В. П. Обгрунтування профілактики ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку. *Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. (м.Харків, 10–11 листопада 2017 р.). Харків, 2017. С. 106-107.

10. Літвінов В. А., Федотов В. П. Деякі механізми поетапного формування обмінних ускладнень гормональної терапії хворих на пухирчатку та методи їхньої корекції. *Український журнал дермтології, венерології, косметології:* матеріали ІІІ (Х) з’їзду Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів (м. Львів, 22-23 листопада 2017 р.). Львів, 2017. №-4 (67). С. 84.

11. Літвінов В.А. Дослідження стану обміну оксиду азоту у хворих на вульгарну пухирчатку. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини»*: тези Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 21-22 березня 2019 р.).Запоріжжя, 2019. С. 33*.*

12. Літвінов В.А., Макуріна Г.І. Деякі питання патогенезу за даними біохімічних досліджень у хворих на акантолітичну пухирчатку. *Актуальні питання дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції:* матеріали наук. конф., присвяч. 135-річчю кафедри дерматології, венерології і СНІДу ХНМУ. Харків, 2019. С. 87*.*

13. Litvinov V.A Imbalance of the thiol-disulfid system in patients with pemphigus vulgaris under pathology and on the background of glucocorticosteroid therapy. *Science and education: problems, prospects and innovations.* Abstracts of III international scientific and practical conference. December (Kyoto, 2-4, 2020.). Kyoto, 2020. P. 77-78*.*

14. Літвінов В. А., Дузенко В. В. Досвід використання пульс-терапії у лікуванні вульгарної пухирчатки. *ХХV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених:* матеріали конгр.(м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.).Тернопіль, 2021. С. 176.

**Праці, які додатково відображують наукові результати дисертації.**

15. Федотов В. П., Літвінов В. А Обгрунтування трьохетапної терапії хворих на акантолітичну пухирчатку. *Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции*: материалы науч. конф*.* посвященной 170-летию со дня рождения приват-доцента В.И. Порай-Кошица. Харьков,2017. С. 166-173. *(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*