

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛІТВІНОВ ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616.527-092-08-048.34

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ
ПУХИРЧАТКУ З УРАХУВАННЯМ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО
СТРЕСУ ТА ПОРУШЕНЬ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

222 – Медицина
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ В. А. Літвінов

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор Макуріна Г.І.

Запоріжжя – 2021

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). Робота виконана: Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2021. Захист: 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 ґрунтувалась 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 (альдегідфенілгідрозони та кетонфенілгідрозони – 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 окисненого глутатіону, відновлених та окислених тіолів.

Математичний аналіз серцевого ритму (кардіоінтервалометрія) здійснювався за допомогою системи комп'ютерної кардіографії «Кардіолаб» комплектації НТЦ «ХАІ – «Medicum» (м. Харків). Варіабельність серцевого ритму (BCP) 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, Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score), індекс площі ураження при пухирчатці (PDAI, Pemphigus Disease Area Index), оцінка активності вульгарної пухирчатки (PVAS, Pemphigus Vulgaris Activity Score), дерматологічний індекс тяжкості захворювання (DIDS, Dermatology Index of 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 спостерігалось на I 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 97,39 та 65,69%), зниження активності СОД і каталази (на 174,99 та 165,11% відповідно). На I 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 II ступіні лікування, коли проводилось зниження доз гормонів, усі показники були ще нижче (93,52 та 25,94%), чим на I ступіні, але були статистично достовірно вище, ніж у контрольної групи. На III 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 I, II і III 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, $p < 0,05$).

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 I, II і III 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 ($p < 0,05$) 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 оксидативного стресу, 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 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$). 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 $p<0,001$). 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 мали 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%ДІ), 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 ($p>0,41$). 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 обґрунтувати 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 I, II і III 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 коваріаційного аналізу ANCOVA, високий рівень відновленого глутатіону більше 1 мкМ/мг білку може буди використаний як достовірний предиктор позитивної клінічної ефективності лікування ($F=14,37$, $p<0,05$).

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 ($p<0,05$) нижчим порівняно з групою контролю. На тлі

гальмування парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, визначено достовірне ($p < 0,05$) 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 ($p < 0,05$), 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% ($p < 0,05$), ДАТ – у 93,3% ($p < 0,05$) осіб. Було встановлене статистично значуще збільшення групи пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ «non dippers» за САТ – 53,3% ($p < 0,05$), у групі порівняння – 5% ($p < 0,05$). За діастолічним АТ, поряд зі збільшенням кількості хворих «non dippers», спостерігали значне збільшення групи «night peakers» – 40,0% ($p < 0,05$), 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 дотримуватися 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 ефективність 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, альдегідфенілгідрозони, кетонфенілгідрозони, 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). – Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, 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: Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS), Pemphigus Disease Area Index (PDAI), Pemphigus Vulgaris Activity Score (PVAS), Dermatology Index of 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 NO_2^- (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 NO_2^- 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 ($\chi^2 = 8.2$ 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 asymptotically 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 пузырьчатка: 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 обґрунтуванням 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. Litvinov V. A., Makurina H. I. 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* : матеріали 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 XI 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 дерматології, венерології, косметології* : матеріали III (X) 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. *XXV 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. Обґрунтування 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).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ АКАНТОЛІТИЧНОЇ ПУХИРЧАТКИ, МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
1.1. Сучасні етіопатогенетичні аспекти розвитку акантолізу	35
1.2. Аутоантитіла як ключовий фактор розвитку пошкодження кератиноцитів	41
1.3. Молекулярні механізми патогенетичних процесів.....	49
1.4. Роль та вплив оксидативного стресу у формуванні хронічних запальних дерматозів	52
1.5. Сучасні уявлення про основні принципи та схеми лікування акантолітичної пухирчатки, профілактика ускладнень глюкокортикостероїдної терапії.....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	67
2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів	67
2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження	100
2.3. Статистична обробка результатів дослідження	109
РОЗДІЛ 3. СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА КЛЮЧОВИХ МЕТАБОЛІТІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ	112
3.1. Динаміка змін основних показників оксидативного стресу у пацієнтів з акантолітичною пухирчаткою до початку терапії.....	112
3.2. Параметри нитрозативного стресу у хворих на акантолітичну пухирчатку до початку лікування	116
3.3. Фармакокорекція оксидативного і нитрозативного стресу у хворих на акантолітичну пухирчатку на фоні глюкокортикостероїдної терапії.....	121

РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА ЗМІН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ	139
4.1. Вплив акантолітичної пухирчатки на стан маркерів тіол-дисульфідної системи	139
4.2. Стан тіол-дисульфідної системи у хворих на акантолітичну пухирчатку на тлі системної глюкокортикостероїдної терапії.....	143
РОЗДІЛ 5. ПАРАМЕТРИ СПЕКТРАЛЬНОГО ТА ЧАСОВОГО АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА ТЛІ ВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ.....	154
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ (РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ОПИТУВАЛЬНИКІВ SF-36V2 ТА ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ІНДЕКСУ ЯКОСТІ ЖИТТЯ (ДІЯЖ))	164
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	178
ВИСНОВКИ	200
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	202
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	204
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	251

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АП	- акантолітична пухирчатка
АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
ГК	- глюкокортикоїди
ГКО	- глюкокортикоїдний остеопороз
ДІЯЖ	- дерматологічний індекс якості життя
КС-терапія	- кортикостероїдна терапія
ЛШ	- лівий шлуночок
ПАПС	- паранеопластичний аутоімунний поліорганний синдром
ПНП	- паранеопластична пухирчатка
СПЯ	- синдром полікістозних яєчників
ЦД	- цукровий діабет
ЯЖ	- якість життя
AChR	- ацетилхолінові (ACh) рецептори
DLQI	- Dermatology Life Quality Index
Dsg	- десмоглеїн
EGFR	- епідермальний фактор росту
Ig	- імуноглобулін
MAPK	- мітоген-активуюча протеїнкіназа
PERP	- периферичний мієліновий білок
PKC	- протеїнкіназа C
SF-36	- The Short Form-36, опитувальник
TNF	- фактор некрозу пухлин
Tregs	- регуляторні Th-клітин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Акантолітична пухирчатка (АП) – важкий системний дерматоз, який, за даними літератури, становить близько 1% в структурі дерматологічної патології, основною патоморфологічною ознакою якого є акантоліз [1, 2]. Хоча частка АП в структурі дерматологічної патології складає 0,6 на 100 тис. населення в рік, тяжкість перебігу захворювання та його результат визначають актуальність подальшого вивчення патогенезу дерматозу та пошуку нових ефективних методів терапії. Етіологія справжньої пухирчатки досі залишається нез'ясованою. Патогенез захворювання реалізується в розвитку аутоагресії, спрямованої проти міжклітинної субстанції, білків десмосом, клітин шипуватого шару епідермісу та багатошарового плоского епітелію слизових оболонок різної локалізації [3, 4].

До введення в практичну терапію АП глюкокортикостероїдних гормонів, смертність при цьому захворюванні складала 100%. Використання сучасних методів лікування із застосуванням системних глюкокортикостероїдів (ГКС) [5] дозволило знизити смертність таких хворих до 10-20%. Режимми введення ГКС значно варіюють в клініках різних країн. Найбільш широко використовується преднізолон, початкова доза якого складає 1-4 мг / кг / добу, в залежності від тяжкості захворювання, супутньої патології. З іншого боку, можливе використання високих доз внутрішньовенно протягом коротких курсів (7-8 днів), так звана «пульс терапія», що дозволяє швидко зупинити процес і в деяких випадках не використовувати підтримуючу ГКС терапію протягом тривалого періоду [6, 7]. Однак, більшість авторів сходиться на думці, що підтримуюча ГКС терапія повинна проводитися перманентно.

Виявлення імунних порушень при АП призвело до припущення про можливість призначення поряд з ГКС цитостатиків та імуносупресивних препаратів, що може дозволити в більш короткі терміни і при менших

добових дозах ГКС домогтися гарних терапевтичних результатів. Однак, деякі дослідники відзначають високу смертність серед хворих АП при лікуванні ГКС в поєднанні з імуносупресантами [8].

ГКС мають побічну дію, яка порушує роботу багатьох функцій і систем організму (надниркова недостатність, остеопороз, стероїдний діабет, виразка шлунка, піодермія, катаракта, глаукома, кортикостероїдна міопатія), особливо гостро стоїть питання про негативну дію на серцево-судинну систему (порушення вуглеводного, ліпідного обміну, гіперкоагуляція, а також артеріальна гіпертензія, які сприяють передчасному розвитку атеросклеротичних процесів та ішемічної хвороби серця, а також порушення серцевого ритму внаслідок зменшення рівня калію у сироватці крові), яка на сучасному рівні являється основною причиною смертності хворих на АП [9]. Різні комбіновані методики загальноприйнятої коригуючої терапії були запропоновані 40-50 років тому і не завжди дозволяють знизити кількість ускладнень і летальних випадків [10, 11].

При ретельному спостереженні за ходом лікування, багато з побічних ефектів ГКС можна запобігти або звести до мінімуму [12]. З метою профілактики синдрому відміни припиняти прийом препаратів або знижувати їх добову дозу рекомендують дуже обережно і поступово. Так, при лікуванні АП в міру настання явного поліпшення добову дозу ГКС поступово знижують, до тих пір, поки не буде досягнута мінімальна підтримуюча ефективна доза, введення якої забезпечує ремісію захворювання.

Вельми серйозні ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту. Зміна трофіки слизової оболонки шлунка і секреторні порушення можуть призвести до виразкоутворення. Протизапальна дію ГКС призводить до того, що виразки можуть не супроводжуватися больовим синдромом, протікати безсимптомно аж до розвитку таких грізних ускладнень, як перфорація або кровотеча [13, 14]. З метою профілактики ульцерогенної дії ГКС *per os*

призначаються після їжі, в поєднанні з препаратами, що захищають слизову оболонку.

Необхідний регулярний (зазвичай 1 раз в тиждень) контроль рівня цукру в крові, тому що ГКС відносяться до контрінсулярних гормонів. У хворих на цукровий діабет рівень глюкози слід контролювати частіше, навіть щодня [15].

Порушення обміну електролітів, які проявляються, в першу чергу, затримкою натрію і гіпокаліємією, можна запобігти призначенням препаратів калію і сечогінних засобів, а також дістою. Порушення обміну кальцію, що приводить до остеопорозу (аж до виникнення патологічних переломів і асептичних некрозів, спондилопатії, особливо у літніх пацієнтів), вимагає призначення препаратів Са. ГКС також мають виражену катаболічну дію на білковий обмін, що проявляється, в першу чергу, розвитком стероїдних міопатій [16, 17].

Хворі, які отримують ГКС, схильні до депресій, психозів, висловлюють суїцидальні думки. Найнебезпечнішим ускладненням ГКС терапії є вірусні, бактеріальні та грибкові інфекції, розвиток яких безпосередньо пов'язаний з імунодепресивним механізмом дії гормонів, може активізуватися хронічний туберкульозний процес (імунодепресія та декальцинація вогнищ звапніння) [18]. Ускладнення ГКС терапії, особливо інфекційні, часто є причиною летальних результатів, тому їх профілактика та своєчасне лікування – завдання не менш важливе, ніж досягнення ремісії в перебігу патологічного шкірного процесу [19, 20].

Враховуючи усі ці аспекти необхідно розширити перелік діагностичних процедур з подальшим доповненням у програми лікування препаратів коригуючої терапії, які б дозволили знизити ризик очікуваних ускладнень, смертності та отримати стійку ремісію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної

медицини факультету післядипломної освіти ЗДМУ за темами: «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації 0113U000800, термін виконання 01.12.2012-01.12.2017) та «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ІППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів» (№ державної реєстрації 0118U004256, термін виконання 03.2018-12.2022 рр.).

Мета дослідження: оптимізація лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з обґрунтуванням і розробкою сучасних методів діагностики, коригуючої терапії з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції.

Задачі дослідження

1. Дослідити клініко-епідеміологічні особливості перебігу АП, визначити групу ризику стосовно розвитку ускладнень від ГКС терапії.
2. Простежити в динаміці зміни біохімічних показників у хворих на акантолітичну пухирчатку шляхом вивчення ліпідного, вуглеводного і білкового обмінів, функції печінки; співставити отримані дані з клінічними індексами ураження шкіри.
3. Визначити стан системи антиоксидантного захисту на підставі дослідження системи оксиду азоту та тіол-дисульфідної системи. Оцінити патогенетичну роль оксидативного стресу у перебігу акантолітичної пухирчатки та дослідити потенційні прогностичні фактори розвитку рецидивів/загострень, необхідності тривалого призначення високих доз ГКС.
4. Вивчити функціональні показники діяльності серця (моніторинг ритму, ЕКГ та ДМАТ) як ознаку стану вегетативної нервової системи, їх вплив на перебіг АП.
5. Оцінити вплив захворювання на якість життя пацієнтів шляхом аналізу опитувальників, простежити динаміку на тлі терапії.

6. Розробити та впровадити в практичну охорону здоров'я метод комплексної коригуючої терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку з використанням армадину, дати оцінку її ефективності.

Об'єкт дослідження: акантолітична пухирчатка.

Предмет дослідження: особливості епідеміології та клінічного перебігу у хворих на АП, показники ліпідного, вуглеводного та білкового обмінів, показники обміну оксиду азоту, тіол-дисульфідної системи, системи антиоксидантного захисту, дані обстеження вегетативної нервової системи, результати лікування пацієнтів та оцінка її ефективності.

Методи дослідження: клінічні: з'ясування скарг, анамнезу захворювання та життя, аналіз суб'єктивних і об'єктивних даних обстеження; загальноклінічні: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, калу, серологічні аналізи крові; біохімічні: оцінювання маркерів окислювальної модифікації білка, визначення маркерів антиоксидантної системи захисту, дослідження показників тіол-дисульфідної системи; дослідження системи оксиду азоту; загальний білок, білкові фракції, холестерин загальний, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), рівень глюкози крові, печінкові проби; кал на приховану кров, рівень Са, К, Na у крові; цитологічні: дослідження мазків-відбитків, взятих з поверхні ерозій для виявлення наявності акантолітичних клітин, еозинофілія вмісту пухирів; гістологічні: дослідження біоптатів шкіри; інструментальні: дослідження з використанням комплексу електрокардіографічного «Кардіолаб», ДМАТ результати аналіз опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя; консультації суміжних спеціалістів (терапевт, кардіолог, ендокринолог, офтальмолог, стоматолог); статистичні.

Наукова новизна

Було доповнено дані про частоту реєстрації і характер ускладнень від довготривалого прийому глюкокортикостероїдів в терапії хворих на акантолітичну пухирчатку.

Вперше простежено зміни біохімічних показників у хворих на акантолітичну пухирчатку, шляхом вивчення жирового, вуглеводного і білкового обмінів, функції печінки в динаміці.

Вперше визначено стан системи антиоксидантного захисту на підставі дослідження системи оксиду азоту та тіол-дисульфідної системи.

Доповнено дані стосовно показників діяльності серця на підставі проведення ДМАТ, моніторингу ритму та ЕКГ, визначення стану вегетативної нервової системи.

Вперше розроблено та впроваджено в практичну охорону здоров'я показання та метод комплексної коригуючої терапії і профілактики рецидивів у хворих на акантолітичну пухирчатку з використанням армадину, дана оцінка її ефективності.

Практичне значення отриманих результатів

Підвищення ефективності терапії хворих на акантолітичну пухирчатку, усунення і зменшення проявів ускладнень глюкокортикостероїдної терапії, стійкий клінічний ефект.

Апробація результатів дисертації

Основні положення і результати дисертації доповідалися на Міжнародних науково-практичних конференціях: «Наукові та практичні аспекти надання дерматовенерологічної допомоги населенню України в сучасних умовах» (м. Харків, 2013 р.), науковій конференції, присвяченій 170-річчю від дня народження приват-доцента В.І. Порай-Кошиця (м. Харків, 2017 р.), «Актуальні питання косметології та дерматології» (м. Запоріжжя, 2017 р.), «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі» (м. Харків, 2017 р.), III (X) з'їзді Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів (м. Львів, 2017 р.), «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.), науковій конференції, присвяченій 135-річчю кафедри дерматології, венерології і СНІДу (м. Харків, 2019 р.), III international scientific

and practical conference (м. Кіото, 2020 р.), XXV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2021 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто сформульовані цілі і завдання дослідження, обрані адекватні методи його виконання, проведено патентний пошук з аналізом наукової літератури, самостійно організовано та проведено комплекс досліджень, починаючи з етапу первинного обстеження та в динаміці лікування, а також оцінка стану ураження шкіри за допомогою клінічних шкал. Інструментальні та лабораторні дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Автором роботи самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані і підготовлені дані для наукових публікацій. Дисертантом особисто написані і літературно оформлені усі розділи дисертаційної роботи і автореферат.

Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

Публікації

За матеріалами роботи опубліковано 15 друкованих праць. Основні наукові результати були повністю висвітлені у 7 статтях, серед яких 5 статей опубліковані у наукових фахових періодичних виданнях України, 1 стаття у науковому зарубіжному журналі країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 1 стаття у збірнику наукових праць, а також у 8 тезах наукових конференцій та конгресів. В наукових публікаціях за темою дисертації 3 роботи у моноавторстві і 12 – опублікованих із співавторами.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 254 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 415 джерел (44 – кирилицею, 371

– латиною), що займає 48 сторінок. Робота ілюстрована 13 рисунками та 48 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ АКАНТОЛІТИЧНОЇ ПУХИРЧАТКИ, МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

1.1 Сучасні етіопатогенетичні аспекти розвитку акантолізу

Акантолітична пухирчатка (АП) є небезпечним для життя захворюванням шкіри та слизових оболонок, яке пов'язане із антитілами IgG, котрі націлені на декілька типів антигенів кератиноцитів і викликають епідермальний лізис (акантоліз) за допомогою внутрішньоклітинної передачі сигналів, що активують апоптотичні ферменти (апоптоліз). Частота захворюваності вульгарною пухирчаткою становить в цілому 0,5-3,2 випадків на 100 тисяч населення [21]. Захворюваність АП в інших країнах становить від 0,08-0,96 (в державах Західної Європи – Фінляндії, Франції, Греції) до 1,6 на 100 тис. населення в країнах Близького Сходу (Ізраїль та Іран) [21].

Системне введення глюкокортикостероїдних гормонів (ГКС) необхідне для встановлення контролю над захворюванням в гострій стадії [22]. Хоча лікування ГКС рятує життя, воно може викликати серйозні побічні ефекти, в тому числі смерть [23, 24]. Отже, пацієнти з пухирчаткою потребують ліків, які можуть замінити ГКС. Розвиток нестероїдного лікування ускладнюється відсутністю чіткого розуміння механізмів, що призводять до відшарування кератиноцитів і смерті при пухирчатці. Літературні дані щодо останніх досягнень в області розуміння аутоімунного процесу пухирчатки часом суперечливі, не завжди відповідають існуючим догмам, проте залишається актуальним питання щодо вирішення усіх суперечностей і розробки нових перспектив лікування.

За клінічними, патогістологічними та імунохімічними ознаками розрізняють такі форми акантолітичної пухирчатки:

1. Вульгарна пухирчатка
 - 1.1. Вегетуюча пухирчатка
 - 1.2. Герпетиформна пухирчатка
2. Листоподібна пухирчатка
 - 2.1. Ендемічна бразильська пухирчатка (Fogo selvagem)
 - 2.2. Еритематозна пухирчатка (Senear-Usher)
3. Паранеопластична пухирчатка
4. Індукована ліками пухирчатка
5. IgA-залежна пухирчатка
 - 5.1. Субкорнеальний пустульоз
 - 5.2. Внутрієпідермальних нейтрофільний дерматоз.

Ще один різновид – бразильська пухирчатка, що є ендемічною для Південної Америки, в Україні не зустрічається. Паранеопластична пухирчатка або ПНП, спочатку була описана Anhalt et al. [25], як захворювання, що не пов'язано з АП. Уявлення про те, що ПНП є варіантом класичної пухирчатки пов'язане з тим фактом, що у пацієнтів з АП іноді виникають супутні новоутворення [26-28], і що у деяких пацієнтів з ПНП виробляються антитіла проти десмоглеїну (Dsg) 1 і / або 3, а це є ознакою класичної пухирчатки [29]. Фактично, ПНП являє собою один із проявів гетерогенного аутоімунного синдрому, так званого паранеопластичного аутоімунного поліорганного синдрому (ПАПС), націленого як на епітеліальні клітини, так і на внутрішні органи [30]. На відміну від класичної пухирчатки, ПАПС має загальну смертність більш 90%, незважаючи на терапію, причому прогресуюча дихальна недостатність з клінічними ознаками облітеруючого бронхіоліту є найбільш частою причиною смерті [31]. Відшарування епітеліальних клітин бронхів сприяє оклюзії дрібних дихальних шляхів, що забезпечує потенційний механізм дихальної недостатності [30]. У пацієнтів з ПАПС розвиваються слизисто-шкірні ураження, які нагадують пемфігоїд, мультиформну еритему, червоний плоский лишай і хворобу трансплантат проти господаря, а також пемфігоподібний варіант. Хворобливі, прогресуючі

стоматити як результат ураження слизової оболонки порожнини рота є ознакою захворювання і зазвичай початковим проявом ПАПС [32, 33].

Після відкриття аутоантитіл IgG у пацієнтів з АП [34, 35] було зроблено численні спроби ідентифікувати цільові антигени. Сироватка пацієнта і виділена фракція IgG були використані в експериментах по імунопреципітації та імуноблотингу з використанням білків культури епідермальних кератиноцитів, а також слини і сечі в якості субстратів. Хоча такі низькочутливі методики, як флюорометрія з міченими білками кератиноцитів, попередньо абсорбовані людською сироваткою [36], продемонструвавши окремі білкові смуги, виявилися більш чутливими, проте менш специфічний метод імуноблотингу виявив більше десятка цільових білків кератиноцитів [37]. Аналіз імунопреципітації з підвищеною чутливістю показав, що різні пацієнти з АП продукують антитіла, які розпізнають як загальні, так і унікальні антигени [38].

Повний список «антигенів пухирчатки», про які повідомлялося на сьогоднішній день, містить більше 40 білкових смуг з відносними молекулярними масами 12, 18, 25, 30, 33, 35, 38, 40, 45, 47, 50, 52, 55, 57, 59, 60, 62, 66, 67, 68, 70, 75, 78, 80, 85, 95, 100, 102, 105, 110, 112, 120, 130, 140, 160, 170, 180, 185, 190, 210 і 260 кДа [36, 38-57]. Дійсно, деякі з цих смуг можуть включати в себе одні й ті ж поліпептиди, що мігрували, і навпаки, деякі можуть включати два або більше схожих за розміром, але різних антигени. Наприклад, на додаток до Dsg 3 в 130 кДа у пацієнтів з АП виробляються антитіла, які розпізнають ще не ідентифікований білок (або білки) тієї ж маси в 130 кДа в Dsg 3 кератиноцитів [38] і моонуклеарних клітин периферичної крові [58].

Виявлення природи білків, на які націлені аутоімунні процеси, є предметом інтенсивних досліджень. Спочатку передбачалося, що білки з молекулярною масою близько 60 кДа та менше є такими, що «забруднюють» кератиноцити, та не відіграють роль значущих мішеней. Проте недавні дослідження показали, що тільки 2% АП і нормальних сироваток містять

антитіла проти кератиноцитів [59]. Крім того, антигени в 66 кДа розпізнаються IgG – мембранним глікопротеїном, що складається з двох очевидно ідентичних субодиниць розміром 33 кДа, та пізніше був використаний науковцями для отримання кролячих антитіл, які індукували АП-подібний фенотип у новонароджених мишей [47]. Проте, кандидати на патофізіологічні релевантні антигени АП були обрані серед кількох мігруючих смуг з більш високою молекулярною масою, де найбільш часто спостерігалися поліпептиди в 130 і 160 кДа [36, 49]. Антигени з цими молекулярними масами були ідентифіковані як Dsg 3 [37] і Dsg 1 [60], відповідно. Після цього дослідження природи антигенів пухирчатки було утруднено спрощеним (або «монопатогенним» [61]) поясненням патофізіології пухирчатки за допомогою гіпотези «компенсація Dsg», що розміщувалося в центрі патофізіологічної петлі Dsg 1/3 [62].

Гіпотеза про компенсацію Dsg стверджує, що профілі анти-Dsg 1 і 3 антитіл в сироватках пухирчатки і нормальне епідермальне розташування Dsg 1 і 3 визначають місця утворення пухирів і що одного Dsg 1 або Dsg 3 досить для підтримки адгезії кератиноцитів [62]. Три постулати цієї гіпотези такі: 1. в поверхневому епідермісі пацієнтів з АП, де експресується Dsg 1 без Dsg 3, одне антитіло проти Dsg 1 може викликати утворення пухирців; 2. одного антитіла проти Dsg 3 досить для того, щоб викликати надбазальний лізис слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з АП, у яких відсутній Dsg 1; 3. ураження шкіри у пацієнтів з АП розвиваються, коли присутні антитіла як до Dsg 1, так і до Dsg 3. Основним недоліком цієї гіпотези є припущення, що цілісність багатошарового плоского епітелію, що покриває шкіру і слизову оболонку порожнини рота, повністю залежить від молекул Dsg 1 і 3. Якщо б це було так, епідерміс розпався б на суспензію окремих клітин у пацієнтів з АП, у яких виробляються як антитіла проти Dsg 1, так і 3.

Перші свідчення того, що антигени кератиноцитів, відмінні від Dsg 1 і 3, є патофізіологічно значущими при пухирчатці, були отримані в результаті експериментів, які демонструють здатність індукувати супрабазальний

акантоліз і грубі пухирі на шкірі у новонароджених мишенят Dsg3^{-/-} шляхом пасивної передачі антитіл пацієнтів з АП [68]. У цій моделі в мишачому епідермісі був відсутній Dsg 3, а в пасивно перених АП IgG відсутнє антитіло проти Dsg 1. Отже, введені АП-антитіла, які викликали утворення пухирів, могли націлюватися тільки на антигени non-Dsg 1 і 3, які опосередковано і / або регулювали адгезію кератиноцитів. Це спостереження спонукало до подальших досліджень природи антигенів пухирчатки [61]. До теперішнього часу більше 50 білків людини специфічно реагують з IgG пухирчатки. Крім відомих десмосомальних кадгеринів і деяких інших типів молекул адгезії, ідентифіковані антигени пемфігусу включають рецептори клітинної мембрани, імунологічні / гематологічні антигени, нейрональні / онкологічні антигени і антигени тіреогастрального кластера.

Особливий інтерес представляє нещодавно виявлений аутоімунітет проти нового члена сімейства периферичного мієлінового білка (PMP)-22/gas3, названого PERP, а також структурно спорідненого PMP-22 [69, 70]. У мишей з нокаутом, у яких відсутній PERP, спостерігається фенокопія АП [71], це призвело до припущення, що біологічна функція PERP обмежена десмосомальною стабілізацією [72]. Проте, PERP експресується в різних типах клітин, які не утворюють десмосоми [73], що суперечить його винятковій біологічній функції десмосомної адгезії. Нещодавні результати і передбачувана тетраспанова трансмембранна топологія припускають роль PERP в зовнішньому апоптотичному шляху, який включає пряму взаємодію між адапторними білками і рецепторними комплексами, що активують каспазу 8, тобто PERP є новим рецептором загибелі клітин [74]. Отже, розчинення десмосом і АП-подібне внутрішньоепідермальне розщеплення у мишей PERP, мабуть, є результатом аберантної передачі сигналів змінених шляхів загибелі клітин.

Слід зазначити, що людські кератиноцити експресують AChR як мускаринового (mAChR), так і нікотинного (nAChR) класів, і ці рецептори регулюють адгезію клітин як синергісти [75, 76]. Блокування будь-якого з

класів AChR кератиноцитів призводить до розбирання десмосомних і адгезійних з'єднань через фосфорилування десмосомних і класичних кадгеринів, відповідно, тоді як холінергічні агоністи запобігають відокремленню клітин, активуючи протеїнфосфатазу і підвищуючи експресію генів кадгеринів.

Типи інших AChR, націлених на аутоімунітет пухирчатки, були досліджені з використанням різних експериментальних підходів. Реакційна здатність АП IgG зі змішаним мускариновим і нікотинним σ_9 AChR спостерігалася в експериментах з блокування імуофлуоресценції, в яких фарбування стравоходу мавпи кролячим анти- α_9 -антитілом було попереджено завдяки преінкубації субстрату з антитілами до АП [56]. Нещодавно протеомний підхід продемонстрував, що АП-антитіла реагують з α_{10} -субодиницею, яка може бути частиною $\alpha_9\alpha_{10}$ nAChR. Отже, сайт зв'язування для антитіла α_9 в гетеромірному $\alpha_9\alpha_{10}$ nAChR також може бути заблокований антитілом проти α_{10} , присутнім в сироватці при АП. При додаванні до моношару кератиноцитів антитіл проти α_9 виникав акантоліз [56], це вказує на те, що зміна субодиниці α_9 або α_{10} інактивує функціонування каналу $\alpha_9\alpha_{10}$, пов'язаного з регулюванням адгезії кератиноцитів.

Використовуючи технологію протеоміки, дві дослідні групи незалежно один від одного продемонстрували, що аутоімунні процеси при пухирчатці націлені на підтип М 1 кератиноцитарних mAChR [80, 81]. Технологія білкового масиву також визначила підтипи М 2, М 4 і М 5 mAChR в якості мішеней аутоімунітету пухирчатки [61]. Зондування комплементарної ДНК кератиноцитів λ gt11 за допомогою елюїрованих АП IgG зі смуги 75 кДа, які фарбували епідерміс в пемфігоподібну міжклітинну структуру і викликали акантоліз в моношарах кератиноцитів, виявила новий тип AChR, так званий пемфаксин (він же анексин 9) [82]. Мабуть, AChR-зв'язуючий пемфаксин є одним з членів сімейства анексинових білків, на які націлений аутоімунітет пухирчатки [83]. Нещодавно було повідомлено, що пацієнти з ендемічною

формою АП мають аутоантитіла до пілосебаціозних одиниць і оточуючих їх нервово-судинних пучків [84].

Таким чином, можна зробити висновок, що аутоімунні процеси при пухирчатці спрямовані проти безлічі органоспецифічних і неорганоспецифічних білків, деякі з яких також призводять до інших типів аутоімунних захворювань.

1.2 Аутоантитіла як ключовий фактор розвитку пошкодження кератиноцитів

Вивчення нових аутоантигенів, що реагують з антитілами при пухирчатці залишається одним з головних пріоритетів в дослідженнях АП, тому що зв'язування IgG пацієнтів з цими антигенами викликає відшарування і загибель кератиноцитів. Хоча механізм утворення пухирів в шкірі та слизовій оболонці пацієнтів включає різні фактори, в тому числі клітинну цитотоксичність, протеолітичні ферменти, прозапальні та проапоптотичні цитокіни, основна роль антитіл проти кератиноцитів в патофізіології аутоімунної пухирчатки була всебічно освітлена. Основними доказами цього твердження є: виникнення транзиторних пухирчастих уражень шкіри у новонароджених від мам з активною пухирчаткою; індукція пухирчасто-подібного фенотипу при пасивному перенесення IgG пацієнтів новонародженим мишам; припинення захворювання викликає інактивація фракції IgG пацієнтів внаслідок абсорбції антигенними конструкціями. Незважаючи на величезні зусилля по виділенню аутоантитіл при АП, жоден з раніше повідомлених результатів не дає переконливих доказів на користь монопатогенної гіпотези імунопатології пемфігусу.

Перша успішна спроба відтворити фенотип захворювання на моделі тварин була описана Петерсоном і Вуппер [47], які спостерігали невеликі везикули і обмежені ділянки супрабазального акантоліза в шкірі новонароджених мишей через 36 годин після внутрішньочеревного введення

дуже високої (40 мг) дози антитіл IgG кролика, що виробляється проти пемфігусного антигену 66 кДа. На жаль, це антитіло не піддавалося афінному очищенню на антигенному пептиді, а також не була охарактеризована його реакційна здатність з білками кератиноцитів. Деякі мікроскопічні пухирці також можуть бути викликані IgG, елюйованими з рекомбінантного Dsg 3 [87]. Ця фракція IgG однозначно розпізнає білок масою 130 кДа SDS-PAGE білків кератиноцитів. Хоча анти-Dsg 3-антитіло не викликало утворення грубих пухирів на шкірі, отриманий фенотип був визнаний значним, і антитіло було названо «патогенним». Як не парадоксально, крупні пухирі в цьому дослідженні були індуковані фракцією IgG пемфігуса зі зниженим вмістом антитіл Dsg 3, а це вказує на те, що антитіла, які не належать до Dsg 3, були насправді патогенними, однак це відкриття було витлумачено як свідчення того, що викликають захворювання антитіла, які спрямовані на інші «конформаційні» епітопи Dsg 3 [87].

Потім було висунуто припущення, що позаклітинний домен Dsg 3 слід комбінувати з Fc-частиною людського IgG 1 для створення правильної конформації специфічного для захворювання антигену Dsg 3 [88]. Дійсно, отриманий химерний білок абсорбував всі антитіла, які викликають АП, ін'єкція попередньо поглиненої фракції IgG новонародженим мишам не призводила до появи великих пухирів на шкірі. Крім того, модифікована химера, яка містила залишки His, приєднані до конструкції Dsg3-Ig, припиняла спроможність антитіл викликати захворювання пацієнтів з PAMS, а елюйовані антитіла викликали появу грубих пухирів на шкірі у новонароджених мишей [90]. Ця ж стратегія була застосована для створення «правильного» конформаційного епітопу антигену Dsg 1, здатного видаляти спроможність антитіл сироватки з АП викликати хворобу [89].

Послідовні дослідження показали, що результати, отримані в експериментах з химерами рекомбінантних (r) Dsg1-Ig-His і rDsg3-Ig-His, дозволили зробити висновок, що антитіла проти Dsg 1 і проти Dsg 3 патогенні при АП, відповідно, були ускладнені наявністю non-Dsg антитіл

[38]. Нещодавно було продемонстровано, що області доменів CH 2 і CH 3 фрагмента Fc, які були використані Amagai et al. [68-70] в своїх експериментах з видалення патогенних антитіл забезпечують інтерфейс для неспецифічного зв'язування антигену з іншою молекулою IgG в імунних комплексах [91-93]. Таким чином, антиген-неспецифічне Fc-опосередковане імунне осадження може пояснити адсорбцію декількох антитіл на химерних Dsg бакулопротеїнах. Також підтверджено, що пацієнти з АП виробляють антитіла проти Fc-IgG [69].

Антитіла проти Dsg 3 викликають десмосомне розщеплення без ретракції кератину, можливо, через стеричні перешкоди для Dsg 3 від протилежних клітин [104, 105]. На відміну від цього, численні класичні [106-109] і сучасні [75, 110] електронно-мікроскопічні дослідження шкіри пацієнтів з АП яскраво продемонстрували, що десмосоми залишаються інтактними до пізніх стадій акантолізу, коли вони розщеплюються десмосомною бляшкою внаслідок впливу колапсуючих клітин, котрі вільно «плавають» в міжклітинному просторі.

Хоча анти-Dsg 1 і 3 антитіла, окремо або в комбінації, не є виключним відповідальними фактором запуску внутрішньоепідермального утворення пухирів на шкірі пацієнта, вони мають діагностичну цінність. ELISA-набір для Dsg 1 і Dsg 3 забезпечують простий і високочутливий підхід для підтвердження початкового діагнозу аутоімунної пухирчатки і диференціювання інших захворювань. Однак справжнє значення результатів імуноферментного аналізу для ведення пацієнтів і прогнозу залишається невизначеним. Титри антитіл IgG проти Dsg 1 і Dsg 3 не завжди корелюють з активністю захворювання [111, 112] і не пророкують загострення і рецидив захворювання [113]. Антитіла до Dsg 3 можуть бути відсутніми у пацієнтів з АП з активним захворюванням і бути присутніми під час ремісії [114-116]. Крім того, анти-Dsg 1 або 3 антитіла були виявлені у здорових людей, родичів пацієнтів з АП [117-129].

У ранніх повідомленнях передбачалося, що рівні підкласу IgG-4 антитіла Dsg 3 пов'язані з активним захворюванням, а рівні IgG-1 – з ремісією [130-132]. Однак ентузіазм з приводу використання титру аутоантитіл IgG-4 для лікування захворювання був ослаблений результатами недавнього дослідження. Хоча у пацієнтів з активною пухирчаткою IgG-4 і IgG-1 були домінуючими підкласами (96% і 76% відповідно), в клінічній ремісії аутоантитіла переважно відносилися до підкласів IgG-2 (75%) і IgG-4 (37,5%). Також відомо, що аутоантитіла підкласу IgG-2 і IgG-4 також спостерігалися у 60% і 23,3% відповідно здорових родичів [121]. Крім того, у деяких пацієнтів з АП виробляються класи IgA і IgE антитіл до Dsg 3 [133, 134].

Спочатку вважалося, що клінічний фенотип пухирчатки визначається профілем анти-Dsg-аутоантитіл наступним чином: одне антитіло проти Dsg 1 пов'язано з патологією шкіри при АП, одне антитіло проти Dsg 3 – з варіантом ураження слизової оболонки при АП, і обидва антитіла присутні при пошкодженні як шкіри, так і слизових оболонок при АП [135-137]. Було остаточно продемонстровано, що тестування на Dsg 1 і Dsg 3 не може диференціювати різні морфологічні підтипи АП [116, 138, 139]. Наприклад, в одному дослідженні 46% пацієнтів з АП не мали фенотипу АП (ураження слизових або шкірних покривів), передбаченого за їх профілем антитіл до Dsg [138]. В іншому дослідженні патерн Dsg 1 + / Dsg 3 + спостерігався у 15% пацієнтів АП з ексклюзивним ураженням слизової оболонки [116].

Нещодавнє спостереження про те, що підвищення титру антитіл до Dsg 1 у пацієнта з АП сталося вже після того, як пацієнт почав лікування і вступив у клінічну ремісію [140], підтверджує думку, що антитіла проти Dsg «свідчать» про наявність, а не викликають АП, тобто продукція цих аутоантитіл є скоріше результатом, а не причиною утворення пухирів на епідермісі при пухирчатці [141]. Реактивність аутоантитіл при АП як з позаклітинними, так і з внутрішньоклітинними доменами Dsg 1 і Dsg 3 [142] передбачає, що ці антитіла виробляються вже після того, як цілі молекули

Dsg вивільняються з пошкоджених кератиноцитів в міжклітинний простір і стають доступними для антигенпрезентуючих клітин. Присутність N-кінцевої частини Dsg 3 в сироватці людини [143] дає додаткову підтримку гіпотезі розшарування Dsg.

Можливо, інші десмосомні кадгерини також виділяються з пошкоджених кератиноцитів. Присутність антитіл проти Dsc 1-3 у пацієнтів з АП було виявлено порівняно давно [144, 145], але інтерес до цих антитіл знизився через повідомлення про те, що жоден з 45 [146] або 74 [147] пацієнтів з АП, протестований ELISA-набром, не мав будь-яких анти-Dsc антитіл. Однак недавнє дослідження, яке показало, що модель втрати функції Dsc 3 демонструє фенотип АП [63], дозволило припустити, що антитіло проти Dsc 3 сприяє АП. Як і очікувалося, моноклональні антитіла проти позаклітинного домену Dsc 3 викликали внутрієпідермальні утворення пухирів *in vitro* моделі шкіри людини і втрату міжклітинної адгезії в культурі кератиноцитів [148].

Залучення множинних специфічностей аутоантитіл в патогенез пухирчатки пояснюється гіпотезою «множинного ураження» [154] наступним чином: анти-AChR-антитіла запускають акантоліз, послаблюючи когезію сусідніх кератиноцитів через пригнічення фізіологічного контролю їх багатокутної форми і міжклітинного прикріплення. Уражені кератиноцити стискаються, викликаючи розшарування в міжклітинному просторі. Молекули адгезії, вільно плаваючі в міжклітинному просторі, викликають взаємне утворення антитіл-скавенджерів, які, в свою чергу, насичують епідерміс, запобігаючи тим самим утворенню десмосом шляхом стеричних перешкод. Таким чином, відповідно до гіпотези «множинного ушкодження», пухирчатка виникає в результаті синергетичного та кумулятивного впливу аутоантитіл, спрямованих на антигени клітинних мембран кератиноцитів різних типів, включаючи молекули, які регулюють форму і адгезію клітин (наприклад, AChR); молекули, які забезпечують клітинну адгезію (наприклад, десмосомні кадгерини). Тяжкість захворювання і точна клінічна

картина залежать від співвідношення різних видів аутоантитіл у кожного конкретного пацієнта.

У різних пацієнтів розвиваються різні види аутоантитіл, які разом зі здібностями індивідуума до реепітелізації визначають клінічну тяжкість захворювання, його природний плин і реакцію на лікування. Антитіла до Dsg 1 і 3 є чутливими маркерами пухирчатки, але їх первинна роль в патогенезі АП, відповідно, завищена. Тому не дивно, що клінічне дослідження пептидів Dsg 3 (вакцина PI-0824) не показало очікуваної клінічної або імунологічної активності [155, 156]. Мабуть, атака за допомогою групи аутоантитіл, одночасно націлених на кілька білків кератиноцитів, необхідна для порушення цілісності епідермісу. Гіпотеза «множинного ушкодження» узгоджується з результатами аутоіmunітету проти AChR з тим фактом, що у пацієнтів з пухирчаткою також розвиваються аутоантитіла до молекул адгезії, а також до багатьох інших білків. Подальші дослідження повинні визначити аутоантитіла, які підтримують початкове пошкодження, що викликає відшарування кератиноцитів, і ті, які виробляються в результаті первинного ушкодження клітин, для очищення білків, що вивільняються в міжклітинних просторах пошкодженими клітинами.

Етіологічні фактори розвитку патологічної аутоіmunної реакції при акантолітичній пухирчатці множинні та різноманітні, причому останній загальний спільний етап в цьому процесі – це втрата нормальної іmunної аутоотолерантності в багат шаровому плоскому епітелії. Аналіз генетичних факторів, що впливають на розвиток АП показав, що одні й ті ж генетичні локуси можуть вносити вклад в розвиток різних форм захворювання [157]. Гени HLA, ймовірно, є найбільш значущими факторами генетичної схильності, оскільки вони відіграють важливу роль у процесі презентації антигену, тоді як інші локуси можуть брати участь адитивним або епістастичним чином.

Популяційні дослідження постійно показують зв'язок між певними алелями HLA класу II і різними етнічними групами пацієнтів з пухирчаткою.

Нещодавнє дослідження за участю великої групи європейців та індоазійських пацієнтів з АП підтвердило зв'язок з алелями HLA DR β 1 *0402 і 1404 та DQ β 1 *0302 і 0503 [138]. DR β 1 *1404 був найсильнішим чинником ризику в індоазійській групі, а DR β 1 *0402 – в групі європейців. У європейців також був показаний значний тісний зв'язок з новим алелем DR β 1 *1454 [158]. Також було задокументовано, що HLA-DR β 1 *0402 асоційований з АП у євреїв і HLA-DQ 31*0503 у неєврейських груп населення [159-161].

Хоча основа для аутоімунітету при пухирчатці залишається нерозпізнаною, регуляція аутоімунітету проти кератиноцитів при АП була вивчена, виходячи з припущення, що антитіла проти Dsg 1/3 є аутоімунними для пухирчатки. Повідомлялося, що розпізнавання Th1 і Th2 клітинами пептидів Dsg 3 обмежена HLA-DR β 1 *0402 і / або HLA-DQ β 1 *0503, і що проліферативна відповідь аутореактивних Th-клітин може блокуватися анти-DR і анти-DQ антитілами відповідно [163-166].

Було виявлено, що втрата ауто толерантності проти Dsg 3 в обох Т- і В-лімфоцитах, відіграє ключову роль в порушенні виробництва анти-Dsg 3-антитіл IgG [167-169]. Продукування антитіл проти Dsg 3 у мишей інгібували моноклональним антитілом проти CD 154, яке блокує взаємодію CD40L-CD40 [170]. CD8⁺ Т-клітини, специфічні для Dsg 3, також були виявлені у пацієнтів з АП [171], що узгоджується з більш раннім спостереженням аутореактивних цитотоксичних Т-лімфоцитів, сенсibiliзованих до передбачуваних антигенів кератиноцитів у пацієнтів з АП [172].

Аутоімунітет до певних епітопів Dsg 3 може бути нормальним явищем, оскільки Dsg 3-реактивні В-клітини, а також клітини Th1 і Th2 присутні у нормальних людей [117, 120, 121, 166, 171, 173, 174]. Наявність аутореактивних В-клітин підтверджується продукцією анти-Dsg 3-антитіл здоровими родичами пацієнтів з АП [117, 120, 121, 174.]. Присутність Dsg 3-реактивних Th1-клітин було продемонстровано у здорових носіїв АП-асоційованих алелей HLA класу II, а Dsg 3-реактивні Th1-клони, отримані від

цих індивідуумів, були обмежені HLA-DR β 1 *0402 і DQ β 1 *0503 [166, 171, 173].

Існує переважання аутореактивних Dsg 3-реактивних клітин Th1 у здорових людей і Dsg 3-реактивних клітин Th2 у пацієнтів з АП [166]. Проте, Dsg 3-реактивні клітини Th2 виявляються з однаковими частотами при гострому початку, хронічній активній та ремітуючій АП, в той час як число аутореактивних клітин Th1 перевищує кількість клітин Th2 при хронічній активній АП [166]. Аналогічно, Dsg 1-чутливі Th1 і Th2 клітини також були виявлені як у пацієнтів з АП, так і у здорових людей [175].

Таким чином, дефіцит Tregs в крові пацієнта з АП не супроводжується зменшенням Tregs в пошкодженнях АП, і зниження Tregs в периферичній крові може бути результатом накопичення Tregs в уражених клітинах шкіри і дренуючих лімфатичних вузлах [182]. Альтернативно або додатково, аутоіmunітет при пухирчатці може бути викликаний шляхом, що включає активацію toll-подібних рецепторів (TLR). Цей механізм був запропонований недавньою демонстрацією оборотного рецидиву АП, викликаного агоністом TLR7 іміквимодом [183]. У цьому сценарії В-клітинна толерантність порушується через лігування В-клітинного рецептору і TLR аутоантигеном / TLR-лігандом, що призводить до порушення Т-клітинної толерантності та активації аутореактивних В і Т-клітин [184].

На закінчення слід зазначити, що регуляція продукції антитіл проти Dsg 1 і 3 узгоджується з основними постулатами фундаментальної імунології про взаємодію Т-клітин і В-клітин. Клітини Th1 і Th2, виявлені у пацієнтів з АП і здорових носіїв АП-асоційованих алелей HLA класу II, розпізнають ідентичні епітопи ектодомену Dsg 3, представлені антигенпрезентуючими клітинами. Зниження Tregs в периферичній крові у пацієнтів з АП не підтверджує передбачуваний дефіцит імуносупресивної активності, оскільки Tregs присутні в пошкоджених клітинах при АП. Подальші дослідження імуnoreгуляторних механізмів АП повинні характеризувати передбачувану

взаємодію між Tregs і Th17-клітинами і визначати роль TLR, які можуть регулювати функцію клітин Th1, Th2, Th17 і Tregs.

1.3. Молекулярні механізми патогенетичних процесів

Було висунуто декілька гіпотез, що пояснюють механізм акантолізу пухирчатки. Класичне пояснення за допомогою гіпотези про стеричну перешкоду для Dsg 1 і Dsg 3-опосередкованої адгезії відповідними антитілами [185, 186] піддавалося сумніву численними повідомленнями, що показують активацію специфічних сигнальних шляхів в кератиноцитах, на які впливають IgG при АП. Гіпотеза про стеричну перешкоду базується на помилкових припущеннях про те, що при АП зв'язування IgG в епідермісі обмежене десмосомами [187], і що фенокопії АП в шкірі миші можуть бути викликані пасивним перенесенням АП IgG, які розпізнають унікальні десмосомні кадгерини Dsg 1 і 3 відповідно [88, 89].

Фактично, хоча молекули Dsg дійсно переважно локалізовані на десмосомах [188], зв'язування АП IgG поширюється далеко за межі десмосом, що покривають всю поверхню кератиноцитів [189]. Як уже згадувалося, конструкції Dsg-Fc-IgG виявилися неспецифічними для антитіл проти Dsg 1 або 3 [38, 56]. Крім того, нещодавно було показано, що АП IgG викликає дисоціацію кератиноцитів без блокування гомофільної взаємодії Dsg 1 [190].

Альтернативні гіпотези зміни Dsg 3, запропоновані різними авторами [191-193], мають одну загальну тему. Вони базуються на припущенні, що всі зовнішні сигнали, викликані зв'язуванням АП IgG з кератиноцитами, виходять виключно від Dsg 3. Для обліку дуже широкого спектру сигналів було зроблено висновок, що Dsg 3 може діяти як рецептор адгезії та передавач сигналу [191-193]. Передбачений наступний гіпотетичний ланцюг подій: передача сигналів АП IgG ініціюється шляхом лігування нефункціонального пулу Dsg 3 поза десмосомами; при лігуванні аутоантитіл,

ці передбачувані нефункціональні молекули Dsg 3, або пов'язані з мембраною або інтерналізовані та надсилають сигнали, які перешкоджають проникненню Dsg 3 назовні та всередину десмосом; ймовірно, порушений трафік Dsg специфічно виснажує Dsg 3 десмосом без змін в інших функціональних білках.

Два різних підходи були використані для з'ясування залучення Dsg 3 в передачу сигналів, опосередкованого АП IgG, і визначення відповідних шляхів. За допомогою одного підходу гени Dsg1 або Dsg3 в культивованих кератиноцитах людини були пригнічені за використанням технології РНК-інтерференції [67].

Однак за відсутності Dsg 3 АП IgG-залежна активація як p38 MAPK, так і JNK була значно знижена. Оскільки і p38 MAPK, і JNK можуть бути активовані вдруге по відношенню до осадження і відриву кератиноцитів [213-215], і пошкодження кератиноцитів при АП пов'язано з активацією програми загибелі клітин [216], важливо було визначити, чи є первинною активація p38 MAPK і JNK, чи вона є результатом апоптотичного каскаду. Інгібітори ініціальних каспаз пригнічували активацію JNK і пізній пік p38 MAPK [57], що вказує на те, що ці активності дійсно були викликані пошкодженням клітин, а не зв'язуванням АП IgG з антигенами кератиноцитів. Це припущення було нещодавно підтверджене повідомленням про те, що активація p38 MAPK відбувається пізніше при втраті міжклітинної адгезії при АП [217].

Таким чином, хоча пул антитіл проти кератиноцитів, які продукуються пацієнтами з АП, містить антитіла проти Dsg 1 і / або 3, опубліковані дослідження показують, що non-Dsg антитіла є основними учасниками ранніх сигнальних подій. Рання активація Src / EGFRK і PKC-залежних шляхів, мабуть, є патогенетичною, оскільки вона призводить до акантолізу [67, 209], пізня активація p38 MAPK є вторинною по відношенню до відшарування клітин [217], тоді як активація стадії цАМФ / протеїнкінази А схоже, має захисну функцію [211].

Основна сигнальна подія, що призводить до акантолізу, запускається через вплив антитіл на фізіологічний контроль виживання, форми і адгезії кератиноцитів. Наприклад, блокування AChR кератиноцитів заважає ауто / паракринному контролю збирання / розбирання міжклітинних з'єднань, форми клітин, рухливості, проліферації, апоптозу і диференціювання [218]. Було показано, що як мускаринові, так і нікотинові антагоністи розширюють міжклітинний простір в епідермісі та викликають явний акантоліз *in vitro* завдяки механізму, який може включати зміни як продукції, так і фосфорилування молекул адгезії кератиноцитів [75]. Добре відомо, що фосфорилування молекул адгезії грає важливу роль в збиранні / розбиранні міжклітинних з'єднань [219-223], і що фосфорилування кадгеринів [224-226], γ -катеніну [227], десмоплакіну [228, 229] і Dsg [230-232] пов'язане з втратою адгезії.

Численні класичні та сучасні клінічні та експериментальні дослідження пухирчатки показали, що десмосоми розділяються, коли міжклітинний простір вже розширений [107, 110, 239-242]. Десмосоми не розщеплюються і не зникають до кінця акантолізу, коли кератиноцити майже повністю відокремлені один від одного. На ранніх стадіях акантолізу напівдесмосоми залишаються невидимими, тому що вони міцно прилягають один до одного. В кінці акантолізу деякі напівдесмосоми прилипають один до одного настільки сильно, що їх можна відірвати від однієї клітини, але вони залишаються прикріплені до свого аналогу на протилежних клітинах.

Отже, руйнування міжклітинних мостів відбувається в результаті відриву інтактних десмосом від плазматичної мембрани колапсуючих кератиноцитів під дією сили зсуву. Неушкоджені десмосоми, відірвані від сусідніх клітин, можна побачити вільно плаваючими в міжклітинному просторі, що відповідає розшаруванню десмосомних кадгеринів, яке призводить до поглинання аутоантитіл. Гіпотеза про «базальну клітинну усадку» узгоджує хід акантолізу під час АП з характерною появою акантолітичного епідермісу, відомого під назвою «надгроб'я» [243].

Відповідно до цієї гіпотези: кератиноцити відокремлюються, бо вони стискаються більше, ніж можуть утримуватися десмосомами; супрабазально розщеплення відбувається тому, що базальні клітини стискаються більше, ніж надбазальні кератиноцити; фармакологічне інгібування основних сигнальних шляхів, що призводять до дезорганізації цитоскелету, має запобігати акантолізу під час розвитку пемфігусу.

Гіпотеза про апоптоліз має кілька важливих наслідків: вона пов'язує воедино ряд раніше не пов'язаних і суперечливих спостережень за акантолізом; це відкриває нові можливості для дослідження патологічного механізму розвитку пухирчатки і створює нові підходи до лікування пухирчатки, засновані на втручанні або блокуванні сигнальних шляхів і ферментативних процесів, які призводять до утворення пухирів.

1.4. Роль та вплив оксидативного стресу у формуванні хронічних запальних дерматозів

Активні форми кисню (АФК), до яких відносять супероксиданіон, пероксиди, гідроксильний радикал і синглетний кисень, мають властивості активувати сигнали проліферації, впливають на виживання клітин, можуть ушкоджувати ДНК клітин, ліпідні мембрани, їх колагенові структури та негативно впливати на функцію мітохондрій. Активні форми кисню виробляються переважно кератиноцитами, але практично всі типи клітин шкіри у відповідь на сигнали від будь-яких ендогенних (цитокінів, факторів росту, ін.) та екзогенних подразників (забруднень повітря, УФ-випромінювання, харчові добавки/консерванти, косметика, ін.). Антиоксиданти, як правило, поділяються на ендогенні та екзогенні. Шкіра має широку антиоксидантну систему, яка представлена ферментами (глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза (СОД) і каталаза), а також неферментні речовинами,

включаючи аскорбінову кислоту, глутатіон, убіхінол, сечову кислоту, вітамін А, меланін, альфа-токоферол.

У надлишку окислювачі можуть реагувати з усіма клітинними макромолекулами, включаючи ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти та вуглеводи, особливо поліненасиченими жирними кислотами на клітинних мембранах. Після початкової реакції з АФК запускається ланцюгова реакція, що веде до пошкодження клітин і, зрештою, до їхньої загибелі.

У шкірі епідерміс містить вищі концентрації антиоксидантів, ніж дерма. Ці антиоксиданти зазвичай розташовані градієнтно зі збільшенням концентрації у напрямку від поверхні шкіри до більш глибокого шару.

Шкіра є найбільшим органом в організмі, який піддається впливу окислювального стресу, і сама, як відомо, впливає на цей стрес, формуючи при цьому численні шкірні захворювання [271].

Патогенез запальних захворювань шкіри складний, і багато механізмів ще потрібно з'ясувати. Нові дані свідчать про те, що генетичні та епігенетичні фактори впливають на запальну реакцію. Фактори довкілля, мабуть, також сприяють активації вродженої та адаптивної імунної системи за допомогою продукції прозапальних цитокінів. Фізична активність та психологічний стрес також можуть спричинити окисний стрес на шкірі. Вільні радикали, що утворюються при нормальному метаболізмі, є невід'ємною частиною нормальної функції шкіри і зазвичай не завдають особливої шкоди, оскільки внутрішньоклітинні механізми можуть зменшити їх шкідливу дію. Коли запалення стає хронічним, може спостерігатися надвиробництво активних форм кисню, таких як супероксид і перекис водню.

Основними джерелами ендогенних АФК є мітохондрії, НАДФН-оксидаза, циклооксигенази, ліпоксигенази та цитохром P450. Іноді продукція АФК збільшується та перевищує можливості антиоксидантної системи. Це визначається як оксидантний стрес (ОС), вплив якого на біологічні системи можна виявити за допомогою деяких біомаркерів. Зокрема, малоновий

діальдегід (МДА) і 4-гідрокси-2-ноненаль є кінцевими продуктами перекисного окиснення ліпідів, а окисний і карбонільний стрес призводять до постійного утворення продуктів окиснення, таких як кінцеві продукти посиленого глікування (AGE) та білкові продукти посиленого окиснення (AOPP) через перетворення надлишкових метаболітів, таких як глюкоза та ліпіди.

Дані свідчать про те, що ОС бере участь у патофізіологічних шляхах низки захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, дегенерація сітківки, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, діабет, астма і нейродегенеративні захворювання. Як згадувалося вище, ОС також грає роль у патогенезі хронічних захворювань шкіри, трансформації і прогресуванні раку шкіри, зокрема меланоми [272].

Кіріно та співавт. [273] виявили, що гемоксигеназа 1, індукований антиоксидант, послаблює розвиток уражень, подібних до atopічного дерматиту, у мишей і пацієнтів з atopічним дерматитом. Чанг та інші також заявили про асоціацію поліморфізмів глутатіон-S-трансферази з ризиком розвитку бронхіальної астми у дітей дошкільного віку, маючи на увазі, що зниження антиоксидантної здатності може грати роль у патогенезі бронхіальної астми.

В дерматології – псоріаз, вітіліго, червоний плоский лишай та atopічний дерматит – це хронічні запальні дерматози, при яких було доведено розвиток оксидативного та нітрозуючого стресів, зафіксовани спроби призначення антиоксидантної терапії, яка призводила до стабілізації, покращення перебігу дерматозів.

При вульгарній пухирчатці такі дослідження не проводилися, хоча перебіг захворювання іноді ще більш тяжкий, ніж при зазначених вище.

1.5. Сучасні уявлення про основні принципи та схеми лікування акантолітичної пухирчатки, профілактика ускладнень глюкокортикостероїдної терапії

Пухирчатка відноситься до захворювань, при яких не існує абсолютних протипоказань до терапії кортикостероїдами, так як тільки ці препарати можуть запобігти смерті хворих. Високодозова тривала системна терапія глюкокортикоїдами залишається основою сучасної терапії пацієнтів з АП. Кортикостероїдні гормони (зазвичай таблетки преднізону) необхідні для встановлення контролю над АП під час гострої стадії [22, 274, 275]. Оптимальне дозування виявилось змінним і не може бути передбачене з самого початку у жодного пацієнта [24]. Деякі пацієнти швидко і повністю реагують на лікування помірними дозами преднізону перорально (1 мг / кг / добу), інші досить рефрактерні та вимагають набагато більших доз. Якщо через 2-3 тижні відповіді немає, дозу збільшують на 50-100% [276, 277]. Після досягнення контролю над захворюванням (відсутність нових уражень, епітелізація існуючих ерозій і негативна ознака Нікольського [278, 279], дозування преднізону знижується «логарифмічним чином», тобто на 10-20% кожні 7-15 днів. Пацієнти з хронічним АП із загостренням захворювання лікують так само, як і нових пацієнтів, тобто дозу преднізону збільшують до досягнення контролю над захворюванням і потім знижують [276, 277].

Перше повідомлення про введення глюкокортикоїдів пацієнту з пухирчаткою датується 1940 г. [280], тобто приблизно на 25 років раніше, ніж були виявлені антитіла до пухирчатки. Адренокортикальний екстракт був випробуваний для лікування, оскільки було помічено, що пухирчатка пов'язана зі змінами хімічного складу крові пацієнтів, характерними для аномальної (недостатньої) функції надниркових залоз, які продукують кортизон. Синтетичний кортизон був введений для лікування пухирчатки приблизно через 10 років [281]. До введення терапії пероральними кортикостероїдами в 1950-х роках захворювання мало важкий природний перебіг з 50%-ю смертністю через 2 роки і 100%-ю смертністю через 5 років після початку захворювання. Хоча в даний час спостерігається значне зниження смертності [282], вона залишається на відносно високому рівні,

приблизно 12% [283], причому смерть майже завжди пов'язана з ускладненнями терапії.

Ранні побічні ефекти системних ГКС, які по суті неминучі, включають посилення апетиту, затримку рідини і солі, що призводить до збільшення ваги і психоневрологічних розладів, таких як емоційна лабільність, безсоння, дратівливість, неспокій, депресія, ейфорія, гіперактивність і маніакальні епізоди. Відстрочені і приховані побічні ефекти, які залежать від кумулятивної дози, включають появу синдрому Кушингу (Cushingoid), гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковий синдром, порушення менструального циклу, гіперліпідемію, атеросклероз, серцево-судинні порушення, ожиріння печінки, катаракту, уповільнення росту, остеопороз, остеонекроз, м'язову слабкість, міопатію, синці та потоншення шкіри [284, 285]. Рідкісними і непередбачуваними побічними ефектами є глаукома, панкреатит і псевдонабряк головного мозку. Лікування хворих АП кортикостероїдами може також викрити або погіршити супутні захворювання: вугрі звичайні (*acne vulgaris*), цукровий діабет і гіпертонічну хворобу.

Метою дослідження пухирчатки є розробка ефективного методу лікування, який дозволив би досягти і підтримувати клінічну ремісію без необхідності використання системних кортикостероїдів. Хоча ця мета ще не досягнута, було отримано суттєвий прогрес у розробці схем, що зменшують дози стероїдів. Виходячи з припущення, що глюкокортикоїди лікують пухирчатку завдяки їх імуносупресивним властивостям, більшість клінічних досліджень були зосереджені на імуносупресивній терапії. Нижче приведена хронологічна послідовність повідомлень про стероїзнижуючі препарати та методи лікування при пухирчатці. Імуносупресивні цитотоксичні препарати: метотрексат [286], азатіоприн [287], циклофосфамід [288], хлорамбуцил [289] і мікофеноляту мофетіл [290]. Імуномодулятори: гепарин [291], циклоспорин [292], імунокорекція Т-клітин за допомогою фотофорезу [293], високодозового внутрішньовенного введення γ -глобуліну [294], рітуксімаб [295] і даклізумаб [296]. Протизапальні препарати: золото [297], дапсон [298],

доксидиклін [299], тетрациклін [300], міноциклін [301], траніласт [302] і талідомід [303]. Екстракція екстракорпоральних аутоантитіл: плазмаферез [304], переливання плазми [305], гемокарбофільтрація [263] та імуноадсорбція білка А [306].

На жаль, ці методи лікування не дозволяють надійно контролювати гостру пухирчатку без системних ГКС, що вказує на те, що окрім імуносупресії, терапевтична дія кортикостероїдів при пухирчатці включає інші механізми, такі, як пряма анти-акантолітична дія на кератиноцити. Більш того, хоча існує маса доказів того, що АП є переважно аутоімунним захворюванням типу Th2, принаймні щодо продукції анти-Dsg 3 [133, 164, 179, 307], дані про механізми імуномодуючої дії ГКС нелогічно демонструють, що ці препарати стимулюють Th2-поляризацію CD4⁺ Т-клітин [308-310].

Прямі анти-акантолітичні ефекти кортикостероїдів метилпреднізолону і гідрокортизону на кератиноцитах були виявлені в експериментах *in vitro*, в яких високі дози цих препаратів блокували акантоліз, викликаний АП IgG [311, 312]. Оскільки продукуючі антитіла клітини не були присутні в культурах, ці лікарські засоби не могли проявляти свої анти-акантолітичні ефекти шляхом впливу на лімфоцити. Наступні експерименти *in vivo* показали, що введення метилпреднізолону значно зменшувало ступінь акантолізу в епідермісі голих мишей 3-5 днів, яким вводили АП IgG [234]. Це узгоджується з клінічними спостереженнями про те, що утворення пухирів у пацієнтів з пухирчаткою припиняється протягом 24-48 годин після початку прийому високої дози пульс-терапії метилпреднізолоном або дексаметазоном [313-316], в той час як відбувається значне зниження титрів аутоантитіл через 3-4 тижні після початку терапії глюкокортикоїдами [317]. Добре відомо, що пемфігусная терапія клінічно покращує перебіг захворювання раніше, ніж знижує титри антитіл [318].

Ці фармакологічні ефекти метилпреднізолону допомагають пояснити дозозалежну терапевтичну дію кортикостероїдів у пацієнтів з пухирчаткою.

Добре відомо, що надзвичайно високі дози кортикостероїдів іноді потрібні для досягнення контролю над акантолізом в гострій стадії захворювання. Таким чином, на додаток до своєї імуносупресивної та протизапальної дії при пухирчатці глюкокортикоїди можуть також регулювати адгезію і життєздатність кератиноцитів за допомогою комбінації їх геномного і негеномного ефектів.

Клінічний ефект при АП повідомлявся для етанерцепту (Enbrel) [321-323] та інфліксимабу (Remicade) [304, 305], адаліумабу (Humira) для IgA пухирчатки [326]. Інгібітор p38 MAPK KC-706 використовувався в багатоцентровому відкритому дослідженні, яке довелося перервати через серйозні побічні реакції. Згідно зі звітом доктора Rubenstein на «JC Bystryn pemphigus & pemphigoid Meeting» [327], KC-706 вводили перорально 15 пацієнтам з АП. Половина пацієнтів відчувала часткову відповідь на лікування, в той час як інші пацієнти або не змогли отримати поліпшення стану, або демонстрували навіть погіршення перебігу захворювання.

Оральний нікотинамід (ніацинамід) часто використовується для лікування пацієнтів з пухирчаткою [300, 301, 328, 329]. Хоча точний механізм його терапевтичної дії при пухирчатці залишається невідомим, ефективність 4% нікотинамідного гелю в лікуванні шкірних ерозій у пацієнтів з АП в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [330] передбачає, що він має фармакологічний ефект на клітини-мішені. У шкірі нікотинамід може стимулювати адгезію кератиноцитів і полегшувати епітелізацію завдяки своїй холіноміметичній дії [331], яка включає як стимуляцію вивільнення ACh [332], так й інгібування деградації ACh ацетилхолінестеразою [333].

Важливість нікотинергічної стимуляції для лікування пухирчатки була вперше висловлена в звіті про пацієнта з АП, чиє захворювання погіршувалося, коли він кидав палити, і покращувалося незабаром після того, як він відновив паління [334]. Епідеміологічні дослідження підтвердили сприятливий вплив паління на пухирчатку. Brenner et al. [335] повідомили,

що 25,9% з 126 пацієнтів були курцями проти 48,5% з контрольної групи. Згідно Sullivan et al. [336], тільки 15,3% з 59 пацієнтів були нинішніми або колишніми курцями, в порівнянні з 47,4% в загальній популяції. Ці результати були недавно підтверджені в дослідженні за участю 199 пацієнтів з АП і 205 контрольних пацієнтів [337]. Крім того, повідомлялося, що у курців з АП часткова ремісія досягається частіше, ніж у некурців в кінці 1-го року лікування, і що число пацієнтів з ремісією в кінці 2-го року терапії значно вище для курців, ніж для некурців [338]. Сигаретний дим містить нікотинергічний агент нікотин, який не тільки підсилює епітелізацію *in vitro* [151], але також сприяє загоєнню ерозій шкіри [339]. На додаток до стимуляції епітелізації нікотин може проявляти свій терапевтичний ефект при пухирчатці, впливаючи на імунну систему.

Перспектива розвитку стероїдзнижуючої терапії з використанням холінергічних препаратів дуже непогана, оскільки холінергічні агоністи як нікотинового, так і мускаринового класів вже продемонстрували свою терапевтичну активність у пацієнтів з пухирчаткою. NAChR в кератиноцитах можуть бути безпосередньо активовані піридостигміну бромідом (Местинон) [345]. Крім своєї недооціненої нікотинергічної дії, піридостигміну бромід є оборотним інгібітором ацетилхолінестерази [346], може підвищувати тканинні рівні ауто / паракринного ACh, і, таким чином, посилювати передачу сигналів як через мускариновий, так і нікотиновий шлях в клітинах, які секретують ACh, таких, як людські кератиноцити [347]. Було показано, що піридостигміну бромід протидіє впливу антитіл при АП в обох *in vitro* [348] та *in vivo* [349]. Що найбільш важливо, клінічне дослідження Местинону при лікуванні восьми пацієнтів з пухирчаткою призвело до позитивних результатів [350]. Три пацієнти показали дуже хорошу відповідь, і п'ять пацієнтів не показали будь-яких істотних поліпшень. Один пацієнт був в змозі припинити прийом ГКС та імунодепресантів і контролювати хворобу, використовуючи тільки Местинон.

На відміну від кортикостероїдів та інгібіторів протеаз, які можуть тільки блокувати, але не запобігати акантолізу [311, 351], агоністи мускаринових рецепторів запобігають відшаруванню клітин і відновлюють цілісність моношарів кератиноцитів, схильних до дії АП IgG, трипсину серинових протеїназ або хелатору кальцію EDTA [150]. Ці спостереження вказують на те, що мускаринові ефекти обумовлені активацією програми епітелізації, яка включає як адгезивну, так і міграційну функції кератиноцитів [75, 218]. Відповідно зі здатністю холіноміметіка карбахолу запобігати акантолізу і утворенню пухирів на шкірі у новонароджених безтімусних голих мишей з пасивно перенесеними АП IgG [349], подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження показало терапевтичну активність 4% гелю мускаринового агоністу пілокарпіну, що застосовується при ерозіях шкіри у пацієнтів з АП [352].

Велике розмаїття стероїдзнижуючих ефектів, про які повідомлялося досі в літературі, передбачає, що повинна бути можливість заміни кортикостероїдів шляхом поєднання стероїдзнижуючих ліків і / або методів лікування, які можуть забезпечити одночасне інгібування вироблення антитіл і захист кератиноцитів від аутоантитіл. На жаль, така передбачувана комбінація ще не розроблена, хоча комбінація ритуксимабу і високодозового внутрішньовенного введення γ -глобуліну дозволяє лікувати деяких пацієнтів з АП без кортикостероїдів [354].

На закінчення, кортикостероїди залишаються важливим компонентом лікування пухирчатки. Раннє і агресивне використання кортикостероїдів необхідне для зменшення тривалості лікування і запобігання рецидивам. Ад'ювантні препарати дозволяють знизити загальну дозу кортикостероїдів. Природний перебіг пухирчатки покращився з новими методами лікування. Холіноміметики можуть досягати стероїдзнижуючого ефекту у пацієнтів з пухирчаткою, стимулюючи епітелізацію і пригнічуючи аутоімунну агресію. Дуалістична фармакологічна дія сиролімусу, який впливає як на ефектори

аутоімунітету, так і на клітини-мішені, мабуть, опосередковує його терапевтичний ефект при пухирчатці.

При аналізі перебігу АП на тлі кортикостероїдної (КС)-терапії було з'ясовано, що в результаті лікування у пацієнтів, незважаючи на виражені клінічні поліпшення, відбувається подальше поглиблення імунодефіцитного стану: значно знижується Т-супресорна активність та активність природних кілерів, зростає синтез імуноглобулінів, що сприяє підвищенню ролі аутоімунного компонента в патогенезі АП. Зміни показників клітинного і гуморального імунітету максимально виражені в період рецидиву АП і визначають ступінь його тяжкості [359]. Крім того, вищевказані зміни можуть сприяти розвитку таких ускладнень КС-терапії, як: приєднання інших аутоімунних захворювань, пов'язаних з розвитком Т-супресорного імунодефіциту; розвиток пухлинної патології (в попередженні якої беруть активну участь НК-клітини); інфекційні ускладнення [360].

Приєднання (загострення) гнійної, грибової або вірусної інфекції робить необхідним ретельний гігієнічний догляд за шкірою, використання стерильної білизни, асептичних палат, застосування зовнішньо антисептиків. У ряді випадків виникає необхідність також застосувати загальну терапію антибіотиками, протигрибковими або противірусними препаратами [361].

Наступне ускладнення – екзогенний (медикаментозний) синдром Іценко-Кушинга із усіма його клінічними проявами. Їх вираженість зменшується при переході на підтримуючі дози глюкокортикоїдів (ГК) [362].

Порушення водно-сольового балансу в організмі: гіпокаліємія проявляється в порушенні провідності серцевого м'яза (ЕКГ), тому одночасно з ГК призначають препарати калію (аспаркам, панангін, оротат калію та ін.); гіпокальціємія може викликати у хворого парестезії, судом поперечно-смугастих м'язів, остеопороз і остеомаліцію, розвиток переломів, в зв'язку з цим призначають препарати кальцію (глюконат кальцію 4-6 г в день), оксидевит (100 мг (1 табл.) щодня на ніч) і тирокальцитонін (кальцитрин) підшкірно; затримка солей натрію сприяє розвитку стероїдної гіпертонії та

набряків, тому періодично призначають гіпотензивні засоби та калійзберігаючі сечогінні.

Гіпопротеїнемія, що розвивається внаслідок катаболізму білка, може проявлятися безбілковими набряками через зниження онкотичного тиску плазми. У зв'язку з цим хворим призначають анаболічні гормони (ретаболіл або неробол внутрішньом'язово раз в 2-3 тижні).

Гастрит, езофагіт, виразка шлунка і 12-палої кишки, що може призвести до серйозних ускладнень – шлункової кровотечі або прориву виразки. Ця обставина обумовлює необхідність дотримання дієти, котра оберігає слизову оболонку і профілактичного застосування антацидних препаратів, антисекреторних препаратів – інгібіторів протонної помпи, блокаторів гістамінових H₂-рецепторів. Виникнення виразки на тлі лікування хворого пухирчаткою ГК різко погіршує прогноз захворювання. Виникає нагальна потреба знизити добову дозу гормону при одночасному призначенні цитостатиків або перейти на ін'єкційне введення ГК.

Цукровий діабет розвивається через стимуляцію глюконеогенезу і периферичну антиінсулінову дію ГК. Тому хворого переводять на гіповуглеводну дієту (стіл 9а), при вираженій гіперглікемії призначають, крім дієти, рекомендовані ендокринологом антидіабетичні засоби (таблетовані, інсулін).

Можливе також порушення психіки хворого (безсоння, ейфорія, збудження, іноді стероїдний психоз). Призначають снодійні та седативні препарати, при необхідності – консультують у психоневролога.

До переліку ускладнень ГК відносяться також атрофія м'язів, ламкість судин (пурпура), гіперкоагуляційний, рідше гіпокоагуляційний синдром, атрофічні смуги на шкірі, стероїдні аспе та ін. [363].

Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) є незалежним чинником ризику раптової смерті, інфаркту міокарда, інсульту та інших серцево-судинних ускладнень, а також загальної летальності [364]. Гіпертрофія міокарду ЛШ виявляється у 30-60% хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) в залежності

від тяжкості гіпертонії. Ризик розвитку мозкового інсульту або інфаркту міокарду у хворих з АГ і гіпертрофією в 5 разів вище, ніж у хворих без неї [365].

На розвиток гіпертрофії міокарду в умовах КС-терапії впливають кілька чинників: гемодинамічні (викликаючи перевантаження ЛШ тиском і об'ємом); нейрогуморальні (посилення мінералокортикоїдного впливу і стимуляція ефектів катехоламінів) [366]. Ці процеси призводять до розвитку периваскулярного фіброзу інтрамуральних коронарних артеріол, що проявляється ще однією причиною зменшення коронарного вазодилататорного резерву і недостатньої перфузії субендокардіальних шарів міокарду, і, як наслідок, гіпертрофії кардіоміоцитів. Розвиток гіпертрофії ЛШ веде до патологічної перебудови негіпертрофованого правого шлуночку [367].

Глюкокортикоїдний остеопороз (ГКО) внаслідок екзогенного гіперкортицизму –найбільш поширена причина вторинного остеопорозу. Негативний вплив ГК на кістковий обмін більшою мірою реалізується через зменшення кількості остеобластів, зниження їх функціональної активності та підвищення апоптозу остеобластів і остеоцитів. Відповідно до сучасних уявлень, придушення канонічного Wingless / p-catenin сигнального шляху (Wnt сигнал) є ключовим механізмом придушення кісткоутворення при ГКО.

Стероїдна міопатія та малотравматичні переломи залишаються значущими клінічними проявами і важкими ускладненнями у пацієнтів з КС-терапією. Своєчасна антиостеопоретична терапія, призначена пацієнтам з високим ризиком переломів, могла б попередити появу інвалідизуючих ускладнень при неможливості повної відмови від лікування ГК.

Далеко не завжди пацієнти мають всі характерні симптоми і зміни зовнішності при тривалому прийомі ГК. Можна виділити більш специфічні ознаки, такі як багряні стрії шириною більше 1 см, матронізм (яскравий рум'янець, місяцеподібне обличчя), проксимальна міопатія і легке утворення синців. Загальна частота цих симптомів варіює від 60-80% (хоча б один з

перерахованих симптомів) серед 481 пацієнта з маніфестним гіперкортицизмом, згідно з даними дослідження ERCUSYN [383] та італійської роботи з включенням 423 хворих [384]. У клінічній картині частіше лідирують менш специфічні симптоми, такі, як: збільшення маси тіла (80-96%); гіпертензія (60-88%) [385]. Досить часто реєструється гірсутизм і акне (37-67%); порушення менструального циклу (38-69%); зниження статевого потягу (50%); депресія або зміна настрою 29-55%), порушення, що вимагають психіатричної допомоги значно рідше; цукровий діабет 20-41% зі збільшенням до 70%, якщо включати різні порушення толерантності до вуглеводів; остеопороз і переломи від 21-40% [386] до 67% при більш активному пошуку [387]. Описано також облісіння або випадання волосся (10-31%), набряки (15%), полідипсія і поліурія (10%), інфекції, в тому числі грибкові (8%) і нефролітіаз [388].

КС відіграють ключову роль в метаболізмі вуглеводів, білків, жирів і впливають на роботу таких важливих органів-мішеней, як печінка, жирова тканина, скелетні м'язи і ендокринна частина підшлункової залози [389]. Відповідно, хронічний гіперкортицизм може призводити до широкого спектру метаболічних порушень, а саме: абдомінальне ожиріння, інсулінової резистентності, дисліпідемії, гіпертензії [390]. Порушена толерантність до глюкози, цукровий діабет (ЦД) 2 типу зустрічаються більше, ніж у 60% пацієнтів [391]. Збільшення ваги тіла є одним з найбільш ранніх симптомів з характерним розподілом жирової тканини в області живота, обличчя, шиї. Варто зазначити, що такий же тип відкладення жирової тканини часто спостерігається і при синдромі інсулінової резистентності. При КС-терапії підвищення артеріального тиску відбувається в результаті декількох механізмів, які стосуються регуляції об'єму циркулюючої крові, периферичного опору судин, ендотеліальної функції і серцевого викиду [392]. Гіпертензія є частим симптомом гіперкортицизму і спостерігається приблизно у 2/3 дорослих хворих. Відомо, що гіперкортицизм може індукувати розвиток вторинного синдрому полікістозних яєчників (СПЯ).

СПЯ – гетерогенний клінічний синдром, який характеризується гіперандрогенією і овуляторною дисфункцією [393]. Даний синдром асоційований з ожирінням, інсуліновою резистентністю і ЦД 2 типу.

Застосування преднізолону в дозі вище 10 мг на добу вже через 1 тиждень викликає функціональну недостатність кори надниркових залоз, що зберігається 1-2 дні; а кількомісячна терапія в дозі, що перевищує 5 мг на добу більше, ніж у половини хворих викликає атрофію кори надниркових залоз. При швидкій відміні ГК можливі загострення основного захворювання і / або синдром відміни. Початкові прояви глюкокортикоїдної недостатності – слабкість, втомлюваність, нестабільність гемодинаміки, зниження апетиту, дані симптоми при мінімальній фізичній активності можуть залишатися латентними, зовні нагадуючи навіть гіперфункцію кори надниркових залоз. У більш важких випадках розвивається серцево-судинна недостатність, що закінчується летальним результатом.

Легкі форми синдрому відміни протікають по типу «псевдоревматизму» і проявляються болем у м'язах, втомлюваністю, емоційною лабільністю, головним болем, безсонням, нудотою, втратою апетиту. У важких випадках може відбуватися генералізація запальних процесів з появою лихоманки, серозитів, панартеріїтів, вовчанко-подібного синдрому. Лікування синдрому відміни полягає в обов'язковій госпіталізації хворого і призначенні глюкокортикоїдів в дозах, що перевершують вихідну в 1,5-2 рази або в поновленні введення ГК [394].

Лікування АП є складним, тривалим завданням для лікаря-дерматолога. На жаль, мають місце випадки важкого, рефрактерного до терапії перебігу пухирчатки. Для характеристики даного стану введений термін «стероїдорезистентність». Розроблено клінічні критерії стероїдної резистентності: відсутність позитивної клінічної динаміки на відносно високих дозах ГК при монотерапії, що перешкоджає подальшому зниженню гормонів; часті та стійкі рецидиви.

Стероїдорезистентним хворим рекомендується проведення додаткової терапії цитостатиком (азатиоприн) або імуносупресором (циклоспорин) тривалий час (до кількох років) при відсутності побічних ефектів [395].

Таким чином, застосування адекватної імуносупресивної терапії глюкокортикостероїдними гормонами самостійно або в поєднанні з цитостатиками призводить до ремісії пухирчатки, на багато років продовжує життя пацієнтів і зберігає в ряді випадків їх працездатність. Випадки припинення лікування майже закономірно завершувалися рецидивом захворювання, а відсутність проявів пухирчатки відзначено лише у поодиноких хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

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. На момент спостереження більшість хворих була віком 61-70 років. В якості контрольної групи порівняння було обстежено 20 практично здорових людей рандомізованих за віком та статтю. 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%). В основній групі переважали пацієнти старшої вікової групи – 13 хворих (43,33%) були у віці 61-70 років; 8 чоловік (26,67%) – 51-60 років; 5 пацієнтів (16,67%) були у віці 41-50 років; 2 пацієнти (6,67%) – 31-40 років; та по одному хворому (3,33%) у наймолодшій та найстаршій вікових групах – 21-30 та більше 70 років. Пацієнти групи порівняння старшої вікової групи складали 52,94% (віком від 61 до 70 років – 9 чоловік) та 23,53% (віком 51-60 років – 4 людини); 3 пацієнти (17,65%) були у віці 41-50 років; 1 пацієнт (5,88%) – 31-40 років. Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень (2000 рік, з поправками 2008 року), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника досліджень.

При відборі пацієнтів в дослідження використовувалися критерії включення в дослідження і критерії виключення з дослідження. Критерії включення пацієнтів у дослідження: пацієнт повинен висловити готовність брати участь в даному дослідженні та погодитися з його процедурами, підписавши письмову інформовану згоду; вік пацієнта повинен становити не менше 18 років; пацієнт повинен слідувати вимогам протоколу дослідження. Критерії виключення пацієнтів з дослідження: вік менше 18 років; неможливість слідувати вимогам протоколу; наявність важкої супутньої патології в стадії декомпенсації.

Для виявлення супутніх захворювань і ускладнень системної ГКС терапії хворих консультували терапевт, офтальмолог, ендокринолог, стоматолог, гастроентеролог, за показаннями – лікарі інших спеціальностей.

Тривалість хвороби в обох групах до госпіталізації, за даними анамнезу, складала від 3 тижнів до 3 місяців (табл. 2.1 та 2.2). Діагноз було встановлено на підставі клінічних проявів, перебігу, даних цитологічних (знаходження акантолітичних клітин Тцанка) та гістологічних досліджень.

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих основної групи із АП за тривалістю хвороби

Строки встановлення діагнозу	Кількість хворих, n та %	Тривалість хвороби до госпіталізації	Кількість хворих, n та %
6 місяців	18 (60,0%)	3 тижні	12 (40,0%)
12 місяців	10 (33,33%)	6 тижнів	9 (30,0%)
18 місяців	1 (3,33%)	2 місяці	5 (16,67%)
24 місяці	1 (3,33%)	3 місяці	4 (13,33%)

В основній групі строки встановлення діагнозу були наступними: 6 місяців – 8 пацієнтів (60%), 12 місяців – 10 пацієнтів (33,33%), 18 місяців - 1

пацієнт (3,33%), 24 місяці – 1 пацієнт (3,33%). Тривалість хвороби до госпіталізації пацієнтів основної групи була також різною – 3 тижні у 12 хворих (40%), 6 тижнів у 9 хворих (30%), 2 місяці у 5 хворих (16,67%), 3 місяці у 4 хворих (13,33%).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих групи порівняння із АП за тривалістю хвороби

Строки встановлення діагнозу	Кількість хворих, n та %	Тривалість хвороби до госпіталізації	Кількість хворих, n та %
6 місяців	9 (52,94%)	3 тижні	11 (64,71%)
12 місяців	5 (29,41%)	6 тижнів	4 (23,53%)
18 місяців	2 (11,76%)	2 місяці	1 (5,88%)
24 місяці	1 (5,88%)	3 місяці	1 (5,88%)

Строки встановлення діагнозу АП у групі порівняння визначені такі – 6 місяців у 9 пацієнтів (52,94%), 12 місяців у 5 пацієнтів (29,41%), 18 місяців у 2 пацієнтів (11,76%), 24 місяці у 1 пацієнта (5,88%). Тривалість хвороби до госпіталізації у пацієнтів групи порівняння була наступною: 3 тижні для 11 хворих (64,71%), 6 тижнів у 4 хворих (23,53%), 2 місяці для 1 хворого (5,88%), 3 місяці теж у 1 хворого (5,88%).

Під час первинного скринінгу у хворих основної групи була виявлена наступна супутня патологія: гіпертонічна хвороба (22 пацієнта), атеросклероз, стенокардія (18 хворих), порушення функції шлунково-кишкового тракту – виразкова хвороба шлунку, гастрит з підвищеною кислотоутворюючою функцією, гепатохолецистит, панкреатит – у 9 осіб, порушення психоемоційного стану – у 7 пацієнтів, у 3 пацієнтів був цукровий діабет 2 типу, така ж кількість хворих мала в анамнезі хронічний тонзиліт, один пацієнт скаржився на наявність хронічного бронхіту, у двох

пацієнтів була діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози, а у 5 – алергічний риніт (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих основної групи із АП за супутньою патологією

Супутня патологія	Кількість хворих, n	Відсоток (%)
Атеросклероз, ІХС	18	60,0%
Захворювання ШКТ	9	30,0%
Гіпертонічна хвороба	22	73,33%
Порушення психологічного стану	7	23,33%
Цукровий діабет	3	10,0%
Хронічний бронхіт	1	3,33%
Хронічний тонзиліт	3	10,0%
Алергічний риніт	5	16,67%
Доброякісна гіперплазія передміхурової залози	2	6,67%

Первинний скринінг хворих групи порівняння виявив наступну супутню патологію: гіпертонічна хвороба (11 пацієнта), атеросклероз, стенокардія (8 хворих), порушення функції шлунково-кишкового тракту – виразкова хвороба шлунку, гастрит з підвищеною кислотоутворюючою функцією, гепатохолецистит, панкреатит – у 7 осіб, порушення психоемоційного стану – у 6 пацієнтів, у 1 пацієнта був цукровий діабет 2 типу, 2 пацієнти в анамнезі мали хронічний тонзиліт, у 1 пацієнта була діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози, а у 4 – алергічний риніт (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих групи порівняння із АП за супутньою патологією

Супутня патологія	Кількість хворих, n	Відсоток (%)
Атеросклероз, ІХС	8	47,06%
Захворювання ШКТ	7	41,18%
Гіпертонічна хвороба	11	64,71%
Порушення психологічного стану	6	35,29%
Цукровий діабет	1	5,88%
Хронічний бронхіт	-	-
Хронічний тонзиліт	2	11,76%
Алергічний риніт	4	23,53%
Доброякісна гіперплазія передміхурової залози	1	5,88%

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

Згідно анамнезу пацієнтів із істинною акантолітичною пухирчаткою відзначені наступні провокуючі моменти: стреси – 4 хворих, захворювання ГРВІ – 8, миття в лазні – 1, інсоляція – 4, у решти 13 пацієнтів захворювання виникло раптово, на тлі гарного самопочуття.

Традиційна терапія хворих на акантолітичну пухирчатку ґрунтувалась перш за все на призначенні на I 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 армадин під час прийому високих доз ГКС (I ступінь) – по 2 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, а потім (II ступінь) – армадин-лонг 500 мг per os щоденно протягом місяця.

Терапія супроводження при призначенні системної ГКС терапії представлена прийомом препаратів калія (панангін, аспаркам), кальція (глюконат кальція), антацидів (омепразол).

Для корекції артеріального тиску після консультації кардіолога призначали мікопрес по 80 мг вранці й амлодипін по 5 мг ввечорі, періодично призначали сечогінні засоби – трифас по 5-10 мг вранці натще 1 раз на 1-2 тижня.

Для профілактики підвищеного згортання крові та виникнення тромбоемболії призначали інгібітори агрегації тромбоцитів – плагіріл-75 мг вранці.

Ще на етапі первинного скринінгу використовували 1% розчин реамберину (це добре збалансований перфузійний розчин електролітів з додаванням янтарної кислоти). Дія препарату обумовлена здатністю підсилювати комплексну активацію аеробного гліколізу, знижувати пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, ліквідувати ендогенну інтоксикацію. Реамберин вводиться внутрішньовенно капельно по 200-400 мл, через добу – 2-3 інфузії.

На I ступіні доцільно використовувати антибіотики (азаліди – азитроміцин, цефалоспорини, макроліди), а також антимікотики (ітроконазол) при наявності вогнищ інфекцій, які можуть активізуватись на фоні прийому глюкокортикостероїдів.

На II ступіні лікування хворих на АП, коли хворим поступово знижують дози ГКС, недоцільно використовувати антибіотики, антимікотики. Всі інші препарати призначаються в дещо знижених дозах, із гіпотензивних – залишають лише один препарат.

На III ступіні, коли проводиться амбулаторна терапія підтримуючими дозами ГКС, необхідно використовувати гіпотензивні препарати – амлодипін по 5 мг ввечері, сечогінні препарати – трифас 1-2 рази на тиждень, вітаміни, обов'язково – препарати калію. Згідно запропонованої нами схеми, рекомендується вживати армадін-лонг 500 мг per os щоденно протягом місяця.

Базуючись на результатах спостережень за пацієнтами, вважаємо недоцільним у хворих на АП використовувати препарати анаболічних стероїдів (у 2 хворих відмітили загострення процесу з появою свіжих пухирів і симптому Нікольського), а також седативних та заспокійливих препаратів, антидепресантів.

У процесі лікування край необхідний регулярний контроль артеріального тиску, рівня глюкози у крові і сечі, загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічних показників, функції печінки, ЕКГ або УЗД серця.

З урахуванням даних, які було отримано при проведенні клініко-лабораторних та функціональних досліджень, досвіду курації хворих на АП, рекомендуємо за доцільне, поряд з традиційною терапією, впроваджувати деякі нові терапевтичні засоби. Та з оглядом на тяжкість загального стану, вплив побічної дії ГКС, призначення даних препаратів треба проводити обережно, в залежності від етапу терапії, тобто в залежності від прийому

хворими різних доз ГКС, постійно враховуючи стан пацієнта та можливість рецидиву.

Відповідно до клінічних форм хворі на АП основної групи розподілилися наступним чином (табл. 2.5.).

Таблиця 2.5 – Розподіл хворих основної групи за клінічною формою АП

Форма АП	Кількість хворих, n	Відсоток (%)
Вульгарна	18	60,0%
Веgetуюча	9	30,0%
Листоподібна еритематозна	3	10,0%

Як видно із представлених даних, у пацієнтів із АП основної групи переважала вульгарна форма, виявлена у 60% пацієнтів, на другому місці за частотою виявлення була вегетуюча форма – 30%, а найменш чисельна група хворих мала листовидну еритематозну форму – 10%. Таким чином, розподіл форм серед пацієнтів відповідає світовим даним.

В наступній таблиці представлені дані щодо розподілу хворих групи порівняння за клінічною формою АП (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Розподіл хворих групи порівняння за клінічною формою АП

Форма АП	Кількість хворих, n	Відсоток (%)
Вульгарна	11	64,71%
Веgetуюча	5	29,41%
Листоподібна еритематозна	1	5,88%

Як видно із представлених даних, у пацієнтів із АП групи порівняння також переважала вульгарна форма, виявлена у 64,71% пацієнтів, на другому місці за частотою виявлення теж була вегетуюча форма – 29,41%, один хворий мав листовидну еритематозну форму – 5,88%.

Розподіл хворих основної групи АП за статтю та віком представлено в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Розподіл хворих основної групи АП за статтю та віком

Форма АП	Усього хворих, n	Стать, кількість хворих n та %		Вік (років), кількість хворих n та %						
		Ч	Ж	до 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
Вульгарна	18	2 (6,67%)	16 (53,33%)	-	-	1 (3,33%)	3 (10,0%)	5 (16,67%)	8 (26,67%)	1 (3,33%)
Вегетуюча	9	2 (6,67%)	7 (23,33%)	-	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	4 (13,33%)	-
Листовидна еритематозна	3	-	3 (10,0%)	-	-	-	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	-
Разом	30 (100%)	4 (13,33%)	26 (86,67%)	-	1 (3,33%)	2 (6,67%)	5 (16,67%)	8 (26,67%)	13 (43,33%)	1 (3,33%)

Серед пацієнтів основної групи із АП переважали жінки – 26 пацієнок (86,67%), 4 пацієнти були чоловічої статі (13,33%). Серед чоловіків вульгарну форму АП мали 2 пацієнти (6,67%), вегетуючу форму АП – 2 пацієнти (6,67%). Серед жінок основної групи близько половини пацієнок мали вульгарну форму – 16 (53,33%), вегетуючу – 7 жінок (23,33%), листовидну еритематозну – 3 жінки (10%).

В основній групі АП переважали пацієнти старшої вікової групи – 13 хворих (43,33%) були у віці 61-70 років; 8 чоловік (26,67%) – 51-60 років; 5 пацієнтів (16,67%) були у віці 41-50 років; 2 пацієнти (6,67%) – 31-40 років;

та по одному хворому (3,33%) у наймолодшій та найстаршій вікових групах – 21-30 та більше 70 років.

Розподіл хворих групи порівняння із АП за статтю та віком представлено в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8 – Розподіл хворих групи порівняння із АП за статтю та віком

Форма АП	Усього хворих, n	Стать, кількість хворих n та %		Вік (років), кількість хворих n та %						
		Ч	Ж	до 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
Вульгарна	11	4 (23,53%)	7 (41,18%)	-	-	1 (5,88%)	2 (11,76%)	3 (17,65%)	5 (29,41%)	-
Веgetуюча	5	1 (5,88%)	4 (23,53%)	-	-	-	1 (5,88%)	1 (5,88%)	3 (17,65%)	-
Листопоdібна еритематозна	1	-	1 (5,88%)	-	-	-	-	-	1 (5,88%)	-
Разом	17 (100%)	5 (29,41%)	12 (70,59%)	-	-	1 (5,88%)	3 (17,65%)	4 (23,53%)	9 (52,94%)	-

Серед пацієнтів групи порівняння також переважали жінки (12 жінок, 70,59%), пацієнти чоловічої статі були у кількості 5 чоловік ((29,41%). Серед чоловіків групи порівняння вульгарну форму АП мали 4 пацієнти (23,53%), вегетуючу форму АП – 1 пацієнт (5,88%). Серед жінок групи порівняння 7 пацієток (41,18%) мали вульгарну форму, вегетуючу – 4 пацієнтки (23,53%), листопоdібну еритематозну – 1 пацієнтка (5,88%).

Пацієнти групи порівняння старшої вікової групи складали 52,94% (віком від 61 до 70 років – 9 чоловік) та 23,53% (віком 51-60 років – 4 людини); 3 пацієнти (17,65%) були у віці 41-50 років; 1 пацієнт (5,88%) – 31-40 років.

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.

Всі пацієнти під час госпіталізації піддавалися ретельному загальноклінічному обстеженню. При зборі анамнезу з'ясовували тривалість процесу, частоту загострень, сезонність, провокуючі фактори, методи проведеної раніше терапії, дозу ГКС. При огляді слизової порожнини рота звертали увагу на локалізацію процесу, характер висипань (пухирі, ерозії). Відзначали кількість елементів, їх величину, форму, схильність до кровоточивості.

При огляді шкірних покривів виявляли наявність пухирів або інших морфологічних елементів. При виявленні пухирів відзначали їх кількість, величину, форму, колір вмісту, товщину покришки, фон, на якому вони розташовані, схильність пухирів до злиття, хворобливість уражених ділянок.

Дослідження симптому Нікольського проводили в 3-х варіантах:

1) при потягуванні за покришку пухира або його залишків відбувається відшарування верхніх шарів епідермісу по краю візуально не зміненої шкіри на відстані 2-4 мм;

2) при потиранні незміненої шкіри між пухирями або ерозіями чи поблизу них, відбувається відшарування верхніх шарів епідермісу;

3) при потирання абсолютно здорових на вигляд ділянок шкіри далеко від вогнища ураження також виявляється травмування епідермісу при натисканні серветкою.

Залежно від стадії захворювання всі хворі були розподілені на 4 групи (табл. 2.9 та 2.10):

1) початкова стадія, яка характеризувалася вперше виявленням локальним ураженням шкіри із залученням до патологічного процесу лише слизових оболонок, початок переходу висипу на шкіру;

2) стадія генералізації – висипання носять поширений характер із залученням в процес слизових оболонок і великих ділянок шкірних покривів (три і більше анатомічних областей).

3) стадія рецидиву захворювання – пацієнти в цій стадії мали різний за поширеністю процес на слизових оболонках і шкірі. Рецидив розвивався на тлі підтримуючої дози ГКС;

4) стадія стійкої ремісії, яка характеризувалася відсутністю клінічних проявів захворювання на шкірних покривах і слизових оболонках, за виключенням гіперпігментованих плям в місцях колишніх висипань. В цій стадії пацієнти, як правило, перебували на підтримуючій дозі ГКС.

Таблиця 2.9 – Розподіл хворих основної групи АП згідно стадії процесу при первинному обстеженні

Форма АП, кількість хворих , n		Стадія АП, кількість хворих n та %			
		Основна група			
		Локальна	Генералізація	Рецидив	Ремісія
Вульгарна	18	10 (33,33%)	4 (13,33%)	4 (13,33%)	-
Веgetуюча	9	3 (10,0%)	5 (16,67%)	1 (3,33%)	-
Листоподібна еритематозна	3	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	-
Разом:	30 (100%)	14 (46,67%)	10 (33,33%)	6 (20,0%)	-

У пацієнтів основної групи із вульгарною формою АП локальну стадію при надходженні в стаціонар виявлено було у 10 хворих (33,33%), генералізація процесу відзначалася у 4 хворих (13,33%), а рецидив діагностовано також у 4 хворих (13,33%). Пацієнти із вегетуючою формою

АП мали локальну стадію у 10,0% випадків – 3 хворих, генералізацію процесу – у 16,67% випадків (5 пацієнтів) та 1 пацієнт мав рецидив (3,33%). Листоподібна еритематозна форма АП пацієнтів із основної групи була представлена локальною, генералізованою стадіями та рецидивом по одному випадку для кожної стадії (3,33%).

Розподіл хворих групи порівняння із АП згідно стадії процесу при первинному обстеженні представлено в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10 – Розподіл хворих групи порівняння із АП згідно стадії процесу при первинному обстеженні

Форма АП, кількість хворих , n		Стадія АП, кількість хворих n та %			
		Основна група			
		Локальна	Генераліза	Рецидив	Ремісія
Вульгарна	11	5 (29,41%)	4 (23,53%)	2 (11,76%)	-
Веgetуюча	5	2 (11,76%)	2 (11,76%)	1 (5,88%)	-
Листоподібна еритематозна	1	-	-	1 (5,88%)	-
Разом:	17 (100%)	7 (41,18%)	6 (35,29%)	4 (23,53%)	-

У пацієнтів групи порівняння із вульгарною формою АП на момент первинного огляду при госпіталізації в стаціонар локальну стадію виявлено було у 5 хворих (29,41%), генералізація процесу відзначалася у 4 хворих (23,53%), а рецидив діагностовано у 2 хворих (11,76%). Пацієнти із вегетуючою формою АП мали локальну стадію у 11,76% випадків – 2 хворих, генералізацію процесу також у 11,76% випадків (2 пацієнти) та 1 пацієнт мав рецидив (5,88%). Листоподібна еритематозна форма АП пацієнтів із групи

порівняння була представлена лише стадією рецидиву в одному випадку (5,88%).

Розподіл хворих основної групи із АП згідно локалізації патологічного процесу шкірних покривів представлено в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11 – Розподіл хворих основної групи із АП згідно локалізації процесу

Форма АП, кількість хворих n та %		Локалізація на шкірі, кількість хворих n та %				
		Груди, спина	Волосиста частина голови	Обличчя	Абдомінальна область	Кінцівки
Вульгарна	18	5 (16,67%)	4 (13,33%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)
Веgetуюча	9	2 (6,67%)	3 (10,0%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	1 (3,33%)
Листоподібна еритематозна	3	1 (3,33%)	1 (3,33%)	-	1 (3,33%)	-
Разом	30 (100%)	8 (26,67%)	8 (26,67%)	4 (13,33%)	6 (20,0%)	4 (13,33%)

Локалізація патологічного процесу на шкірі у пацієнтів основної групи переважала в області грудей, спини – у 8 (26,67%) хворих, волосиста частина голови – у 8 (26,67%) хворих, обличчя – у 4 (13,33%) хворих, абдомінальна область – у 6 (20,0%) хворих, кінцівки – у 4 (13,33%) хворих (табл. 2.11). Слизові оболонки геніталій у хворих уражені не були.

Розподіл хворих групи порівняння із АП згідно локалізації патологічного процесу шкірних покривів представлено в таблиці 2.12.

Таблиця 2.12 – Розподіл хворих групи порівняння із АП згідно локалізації процесу

Форма АП,	Локалізація на шкірі, кількість хворих n та %
-----------	---

кількість хворих n та %		Груди, спина	Волосиста частина голови	Обличчя	Абдомінальна область	Кінцівки
Вульгарна	11	4 (23,53%)	2 (11,76%)	3 (17,65%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)
Вегетуюча	5	2 (11,76%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)	-
Листоподібна еритематозна	1	1 (5,88%)	-	-	-	-
Разом	17 (100%)	7 (41,18%)	3 (17,65%)	4 (23,53%)	2 (11,76%)	1 (5,88%)

Локалізація патологічного процесу на шкірі у пацієнтів групи порівняння була наступною згідно отриманих результатів первинного обстеження: в області грудей, спини – у 7 (41,18%) хворих, волосиста частина голови – у 3 (17,65%) хворих, обличчя – у 4 (23,53%) хворих, абдомінальна область – у 2 (11,76%) хворих, кінцівки – у 1 (5,88%) хворого (табл. 2.12). Слизові оболонки геніталій у хворих уражені не були.

Оцінка ступеня тяжкості акантолітичної пухирчатки з використанням клінічних індексів

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, Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score), індекс площі ураження при пухирчатці (PDAI, Pemphigus Disease Area Index), оцінка активності вульгарної пухирчатки (PVAS, Pemphigus Vulgaris Activity Score), дерматологічний індекс тяжкості захворювання (DIDS, Dermatology Index of Disease Severity).

Бальна оцінка тяжкості аутоімунних бульозних захворювань шкіри (ABSIS, Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score). В даному індексі

оцінювали тяжкість ураження шкірних покривів і слизових оболонок. Параметр тяжкості ураження шкіри включав площу ураження шкіри (BSA) і «обтяжуючий коефіцієнт». Для визначення BSA використовували «правило долоні», яким традиційно оцінюється поширеність опіків. Згідно з цим правилом, голова і шия складають 9%, верхня кінцівка, включаючи кисть – 9%, стегно – 9%, гомілка зі стопою – 9%, передня поверхня тулуба – 18%, задня – 18%, промежина і статеві органи – 1% поверхні тіла.

Площа ураження шкіри (BSA) множили на «обтяжуючий коефіцієнт», який становив 1,5 при наявності пухирів, ерозій з ексудацією та / або при позитивному симптомі Нікольського, 1 – при сухих ерозіях і 0,5 – при епітелізації ерозій (виключаючи післязапальну еритему і / або гіперпігментацію). «Обтяжуючий коефіцієнт» визначався типом ураження, яке домінувало в досліджуваній анатомічній області. Тяжкість ураження слизових оболонок рота включала два параметри: поширеність ураження і ступінь дискомфорту при прийомі їжі або рідини. Для встановлення поширеності ураження ділили слизову оболонку рота на 11 ділянок: верхні і нижні ясна, верхня і нижня губа, ліва і права щока, язик, дно порожнини рота, тверде небо, м'яке піднебіння, глотка. Залежно від наявності або відсутності висипань кожній ділянці слизової оболонки зараховували 1 або 0 балів відповідно. Таким чином, площа ураження слизової оболонки рота визначалася від 0 балів (відсутність висипань) до 11 балів (тотальне ураження). Ступінь дискомфорту при прийомі їжі базується на оцінці тяжкості симптомів і розраховувався шляхом аналізу дисфагії при прийомі різних типів їжі (від рідких до найбільш твердих). Тяжкість ураження слизової оболонки рота оцінювали за вираженістю болю і / або кровотечі, пов'язаної з прийомом певної їжі. Тяжкість дискомфорту виражалася як 0; 0,5 або 1 бал за наступними критеріями: відсутність дискомфорту, нечаста поява болю / кровотечі, регулярна поява болю / кровотечі, відповідно. По завершенню оцінки за бальною шкалою ABSIS всі дані в балах підсумовувалися.

Індекс площі ураження при пухирчатці (PDAI, Pemphigus Disease Area Index). При підрахунку індексу окремо оцінювалися активність ураження шкіри, волосистої частини голови, слизових оболонок і вторинні зміни, які підсумовувалися. Для визначення активності ураження шкірні покриви ділили на 12 анатомічних ділянок (вуха, ніс, інші області обличчя, шия, груди, живіт, спина / сідниці, руки, кисті, ноги, стопи, статеві органи). Для кожної ділянки шкіри розраховувалася активність патологічного процесу з урахуванням числа і діаметра бульбашок і / або ерозій (від 0 до 10 балів): 0 балів – патологічні елементи відсутні; 1 бал – 1-3 елемента, причому до 1 елемента більше 2 см в діаметрі, немає елементів більше 6 см в діаметрі; 2 бали – 2-3 елемента, щонайменше 2 елемента більше 2 см в діаметрі, немає елементів більш 6см в діаметрі; 3 бали – більше 3 елементів, немає елементів більш 6см в діаметрі; 5 балів – більше 3 елементів, і / або принаймні 1 елемент більше 6 см в діаметрі; 10 балів – більше 3 елементів, і / або принаймні 1 елемент має більше 16 см в діаметрі (або тотальне ураження). Далі підраховувалася сума балів за всіма анатомічним областям. У разі, коли кількість елементів на ділянці становить менше трьох, причому 1 елемент більш 2 см в діаметрі, але немає елементів більше 6 см в діаметрі, необхідно окремо вказувати кількість таких елементів. При цьому 1 елементу відповідає 1 балу, 2 елемента – 1,3 бали, 3 елемента – 1,6 балів.

Активність патологічного процесу на волосистій частині голови встановлювалася за кількістю уражених квадрантів (максимальне значення – 10 балів) в балах в залежності від наявності ерозій та / або пухирів: 0 балів – елементи відсутні; 1 бал – елементи в 1 квадранті; 2 бали – в 2 квадрантах; 3 бали – в 3 квадрантах; 4 бали – по всій площі голови; 10 балів – щонайменше 1 елемент повинен мати більше 6 см в діаметрі. Для обчислення активності ураження слизових оболонок їх ділили на 12 анатомічних областей (очі, ніс, слизова щік, тверде небо, м'яке піднебіння, верхні ясна, нижні ясна, язик, дно порожнини рота, слизова губ, задня стінка глотки, аногенітальна область), кожній з яких нараховувалися бали за кількістю та розміром ерозій і / або

пухирів: 0 балів – елементи відсутні; 1 бал – 1 елемент; 2 бали – 2-3 елемента; 5 балів – більше 3 елементів або 2 елементи більш 2 см в діаметрі; 10 балів – ураження всіх областей. Підіндекс PDAI слизові оболонки підраховується шляхом додавання суми балів в анатомічних областях слизових оболонок.

PDAI (вторинні зміни) визначався для зазначених вище анатомічних областей шкіри і волосистої частини голови за наявністю гіперпігментації або еритеми на місцях завершених висипань: 0 балів – елементи відсутні, 1 бал – елементи є.

Оцінка активності вульгарної пухирчатки (PVAS, Pemphigus Vulgaris Activity Score). Значення PVAS залежить від типу ураження шкірних покривів, кількості, поширеності елементів ураження на шкірі та слизових оболонках, а також від наявності симптому Нікольського. Число балів розраховувалося окремо для шкіри (від 0 до 11 балів) і слизових оболонок (від 0 до 7), після чого всі бали підсумовувалися. Бали для PVAS (шкіра) визначали наступним чином: PVAS (шкіра) = a (b + c + d), де а) тип ураження шкірних покривів (пухир – 1 бал, кірка – 0,5 балів, порушення пігментації – 0 балів) ; б) кількість елементів ураження (більше 20 пухирів (середній діаметр становить 1 см) – 2 бали, 20 пухирів і менш – 1 бал; в) поширеність елементів ураження (по 1 балу при виявленні елементів в кожній анатомічній області: волосиста частина голови, обличчя, шия, тулуб, кінцівки (по 1 балу за наявності елементів на кожній кінцівці)); симптом Нікольського (на видимо здоровій шкірі – 1 бал, поблизу пухирів і / або ерозій – 0,5 балів, негативний симптом – 0 балів).

Бали для PVAS (слизові оболонки) розраховувалися в такий спосіб: PVAS (слизові оболонки) = a (b + c), де а) тип ураження слизових оболонок (пухир – 1 бал, ерозія – 0,5 балів, відсутність ураження – 0 балів) ; б) кількість елементів ураження (більше 2 пухирів – 2 бали, 1-2 пухирі – 1 бал); в) поширеність елементів ураження на слизових оболонках (по 1 балу при виявленні елементів в кожній анатомічній області: ротова порожнина і / або глотка, очі, верхні дихальні шляхи, анус, геніталії).

Дерматологічний індекс тяжкості захворювання (DIDS, Dermatology Index of Disease Severity). Сумарний показник DIDS визначався площею ураження шкіри і ступенем функціональних обмежень. Для підрахунку ступеня ураження поверхні тіла кожної з областей нараховувалися відсотки в залежності від площі ураження. Поверхня ураження 1 долоні оцінювалася в 1%, ураження тільки обличчя – 5%, голови і шиї – 10%, обох рук – 20%, всього тулуба (груди, живіт, спина), крім сідничної області – 30%, ніг, включаючи сідничну область – 40%. При підрахунку DIDS не оцінює ділянки післязапальної гіперпігментації та рубці. Другим компонентом оцінки в DIDS були функціональні обмеження при виконанні повсякденних дій в побуті та на роботі. Помірними вважалися функціональні обмеження: явно обмежена або здійснювана з великими труднощами діяльність; при цьому для здійснення повсякденних дій не були потрібні ні механічні пристосування, ні допомога інших людей. Важким функціональним обмеженням вважалася нездатність виконувати дії без допомоги іншої людини або механічних пристроїв.

У 47 хворих АП в обох групах оцінка ступеня тяжкості захворювання проводилася з використанням 4-х індексів: індексу площі ураження при пухирчатці – PDAI, бальної оцінки тяжкості аутоімунного бульозного захворювання шкіри – ABSIS, індексу активності пухирчатки – PVAS, дерматологічного індексу тяжкості захворювання – DIDS відповідно за методикою підрахунку кожного з індексів. 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 (таблиця 2.13).

Таблиця 2.13 – Індeksi PDAI, ABSIS, PVAS і DIDS у хворих акантолітичною пухирчаткою основної групи

Ступінь тяжкості	Клінічні індекси оцінки тяжкості пухирчатки			
	PDAI	ABSIS	PVAS	DIDS
Легкий ступінь	80,0% (n=24)	53,33% (n=16)	60,0% (n=18)	40,0% (n=12)
Середній ступінь	13,33% (n=4)	36,67% (n=11)	23,33% (n=7)	53,33% (n=16)
Важкий ступінь	6,67% (n=2)	10,0% (n=3)	16,67% (n=5)	6,67% (n=2)

PDAI оцінює активність захворювання на основі анатомічного розташування і розміру ураження. Максимум 120 балів можливо нарахувати для ураження шкіри, виключаючи шкіру голови, 10 балів для шкіри голови, а також 120 балів для оцінки тяжкості процесу на слизових оболонках, з максимальним рахунком 250 балів. Використання індексу PDAI дозволило встановити легкий ступінь тяжкості (PDAI до 30 балів) у 24 пацієнтів (80,0%), у 4 хворих – середній ступінь тяжкості (PDAI до 60 балів) і у 2 хворих – важкий ступінь (PDAI більше 60 балів).

ABSIS варіюється від 0 (відсутність активності або пошкодження) до 206, з яких 150 балів – активність або пошкодження шкіри, 11 – ураження слизової оболонки і 45 – біль або кровотеча в роті (вимірюється суб'єктивно / за повідомленням пацієнта). Шкала ABSIS поєднує в собі активність захворювання і пошкодження, оцінюючи ступінь ураження шкіри. ABSIS застосовує «правило дев'яток», яке вимірює кількість уражень за площею поверхні тіла (BSA), де долоня пацієнта є одна BSA. Відсоток BSA множиться на те, чи є ураження реепітелізованим (0,5), сухим і ерозивним (1,0) або ексудативним і ерозивним (1,5). Найнижчий бал BSA, який може бути присвоєний – 1, навіть якщо у пацієнта є тільки одне невелике ураження з BSA 0,1%.

В основній групі пацієнтів із АП 53,33% пацієнтів мали легкий ступінь тяжкості за ABSIS (16 пацієнтів), 36,67% мали середній ступінь тяжкості (11 чоловік), і 10,0% або 3 пацієнти мали важкий ступінь тяжкості згідно шкали ABSIS.

PVAS складається з 11-бальної лінійної шкали зі зростаючими числами, відповідними більш серйозним проявам свербіння. Згідно шкали PVAS в основній групі пацієнтів із АП у 60,0% або у 18 пацієнтів діагностовано легкий ступінь тяжкості дерматологічного захворювання, середній ступінь тяжкості виявлено у 23,33% хворих (7 чоловік), і важкий ступінь – у 5 пацієнтів (16,67%) згідно індексу PVAS.

DIDS – ефективний інструмент для визначення ступеня тяжкості запальних шкірних захворювань. Він вимірює два елементи: відсоток ураження поверхні тіла, який визначається «правилом 1-2-3-4», згідно з яким скальп / шия / обличчя оцінюються як 10%, руки 20%, тулуб 30% і ноги плюс сідниці 40%; і функціональні обмеження (наприклад, труднощі з утриманням ручки або ходьба на відстань до 30 м), які визначаються медичним працівником, котрий проводить об'єктивну оцінку під час консультації. DIDS класифікує 5 стадій активного клінічного захворювання: 0, немає; I, мінімальна; II, легка; III, помірна; і IV – важка.

Так, в основній групі пацієнтів із АП було діагностовано легкий ступінь перебігу дерматологічного захворювання у 40,0% пацієнтів (12 чоловік), середній ступінь тяжкості – у 53,33% хворих (16 чоловік), і 2 людини мали важкий ступінь (6,67%).

Вивчення діагностичної значущості клінічних індексів в оцінці тяжкості пухирчатки в групі порівняння представлено в таблиці 2.14.

Таблиця 2.14 – Індeksi PDAI, ABSIS, PVAS і DIDS у хворих акантолітичною пухирчаткою групи порівняння

Ступінь тяжкості	Клінічні індекси оцінки тяжкості пухирчатки
------------------	---

	PDAI	ABSI	PVAS	DIDS
Легкий ступінь	82,35% (n=14)	52,94% (n=9)	58,82% (n=10)	41,18% (n=7)
Середній ступінь	11,76% (n=2)	41,18% (n=7)	23,53% (n=4)	52,94% (n=9)
Важкий ступінь	5,88% (n=1)	5,88% (n=1)	17,65% (n=3)	5,88% (n=1)

Використання індексу PDAI дозволило встановити легкий ступінь тяжкості (PDAI до 30 балів) у 14 пацієнтів групи порівняння (82,35%), у 2 хворих (11,76%) – середній ступінь тяжкості (PDAI до 60 балів) і у 1 хворого (5,88%) – важкий ступінь (PDAI більше 60 балів).

У групі порівняння пацієнтів із АП 52,94% пацієнтів мали легкий ступінь тяжкості за ABSIS (9 пацієнтів, ABSIS до 30 балів), 41,18% мали середній ступінь тяжкості (7 чоловік, ABSIS до 60 балів), і 5,88% або 1 людина мала важкий ступінь тяжкості згідно шкали ABSIS (більше 60 балів).

Згідно шкали PVAS в групі порівняння пацієнтів із АП у 58,82% або у 10 пацієнтів діагностовано легкий ступінь тяжкості дерматологічного захворювання (PVAS до 4 балів), середній ступінь тяжкості виявлено у 23,53% хворих (4 чоловік, PVAS до 8 балів), і важкий ступінь – у 3 пацієнтів (17,65%) згідно індексу PVAS (більше 8 балів).

У групі порівняння пацієнтів із АП було встановлено легкий ступінь перебігу дерматологічного захворювання у 41,18% пацієнтів (7 чоловік) згідно шкали DIDS, середній ступінь тяжкості – у 52,94% хворих (9 чоловік), і 1 людина мала важкий ступінь (5,88%).

Порівняння між собою когорт пацієнтів із середнім значенням загального індексу PDAI та його підіндексів в основній групі пацієнтів із АП показало, що індекс PDAI дозволяє диференціювати ступінь тяжкості у хворих АП; при цьому, як при підрахунку загального показника, так і

підіндексів, між пацієнтами усіх когорт (легкий, середній і важкий ступінь тяжкості) виявлено статистично значущі відмінності (таблиця 2.15).

Таблиця 2.15 – Індекс PDAI у хворих акантолітичною пухирчаткою в основній групі (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=30)	Шкіра	Волосиста частина голови	Слизові оболонки	Активність ураження	Вторинні зміни	Загальний (сумарний) показник
	1	2	3	4	5	6
Легкий ступінь (1)	5,42±0,48	0,81±0,09	4,51±0,50	10,74±0,96	2,45±0,23	13,19±1,27
Середній ступінь (2)	20,18±2,05	2,67±0,31	11,24±0,98	33,09±3,15	6,16±0,54	40,25±4,11
Важкий ступінь (3)	45,07±3,94	7,42±6,81	31,83±2,94	84,32±8,19	9,07±0,85	93,39±9,27
p1-2	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p1-3	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p2-3	P<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,001

В основній групі пацієнтів із АП середній бальний показник ураження шкіри легкого ступеню згідно індексу PDAI статистично достовірно становив 5,42±0,48 балів, середнього ступеню – 20,18±2,05 балів, важкого ступеню ураження шкіри – 45,07±3,94 балів. В даній когорті пацієнтів основної групи ураження волосистої частини голови легкого ступеню визначено на рівні 0,81±0,09 балів, середнього ступеню – 2,67±0,31 балів, і важкого ступеню –

7,42±6,81 балів. При обстеженні слизових оболонок пацієнтів із АП в основній групі, для легкого ступеню ураження слизових оболонок згідно індексу PDAI було поставлено в середньому 4,51±0,50 балів, для середнього ступеню – 11,24±0,98 балів, для важкого ступеню – 31,83±2,94 балів. Загальна сумарна активність ураження шкіри, волосистої частини голови і слизових оболонок для пацієнтів основної групи становила 10,74±0,96 балів для легкого ступеню, 33,09±3,15 балів для середнього ступеню і 84,32±8,19 балів для важкого ступеню в межах статистичної значимості.

Вторинні зміни у пацієнтів із АП основної групи згідно індексу PDAI були наступними: 2,45±0,23; 6,16±0,54 та 9,07±0,85 балів для легкого, середнього та важкого ступенів тяжкості АП відповідно. Загальний (сумарний) показник активності ураження шкіри, волосистої частини голови і слизових оболонок пацієнтів основної групи разом із вторинними змінами статистично достовірно становить: 13,19±1,27; 40,25±4,11 та 93,39±9,27 балів для легкого, середнього та важкого ступенів тяжкості АП відповідно.

Індекс PDAI у хворих на АП у групі порівняння (в балах) представлено в таблиці 2.16.

Таблиця 2.16 – Індекс PDAI у хворих акантолітичною пухирчаткою у групі порівняння (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=17)	Шкіра	Волосиста частина голови	Слизові оболонки	Активність ураження	Вторинні зміни	Загальний (сумарний) показник
	1	2	3	4	5	6
Легкий ступінь (1)	5,71±0,59	0,75±0,08	4,52±0,61	10,98±1,15	2,77±0,35	13,75±1,46

Середній ступінь (2)	21,83±2,55	2,91±0,34	11,75±1,12	36,49±3,74	6,48±0,59	42,97±4,84
Важкий ступінь (3)	46,19±5,08	7,85±8,16	33,28±4,09	87,32±9,26	9,83±1,07	97,15±10,35
p1-2	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p1-3	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p2-3	P<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,001

При обстеженні пацієнтів із АП групи порівняння середній бальний показник ураження шкіри легкого ступеню статистично достовірно становив $5,71 \pm 0,59$ балів, середнього ступеню – $21,83 \pm 2,55$ балів, важкого ступеню ураження шкіри – $46,19 \pm 5,08$ балів згідно шкали PDAI. В даній когорті пацієнтів групи порівняння ураження волосистої частини голови легкого ступеню визначено на рівні $0,75 \pm 0,08$ балів, середнього ступеню – $2,91 \pm 0,34$ балів, і важкого ступеню – $7,85 \pm 8,16$ балів. При обстеженні слизових оболонок пацієнтів із АП в групі порівняння, для легкого ступеню ураження слизових оболонок було поставлено в середньому $4,52 \pm 0,61$ балів, для середнього ступеню – $11,75 \pm 1,12$ балів, для важкого ступеню – $33,28 \pm 4,09$ балів згідно індексу PDAI. Загальна сумарна активність ураження шкіри, волосистої частини голови і слизових оболонок для пацієнтів групи порівняння становила $10,98 \pm 1,15$ балів для легкого ступеню, $36,49 \pm 3,74$ балів для середнього ступеню і $87,32 \pm 9,26$ балів для важкого ступеню в межах статистичної значимості.

Вторинні зміни у пацієнтів із АП групи порівняння були наступними: $2,77 \pm 0,35$; $6,48 \pm 0,59$ та $9,83 \pm 1,07$ балів для легкого, середнього та важкого

ступенів тяжкості АП відповідно за шкалою PDAI. Загальний (сумарний) показник активності ураження шкіри, волосистої частини голови і слизових оболонок пацієнтів групи порівняння разом із вторинними змінами статистично достовірно становить: $13,75 \pm 1,46$; $42,97 \pm 4,84$ та $97,15 \pm 10,35$ балів для легкого, середнього та важкого ступенів тяжкості АП відповідно.

Порівняння між собою груп пацієнтів з середнім значенням загального показника індексу ABSIS і його підіндексів показало, що підрахунок загального індексу дозволяє диференціювати хворих АП за ступенем тяжкості захворювання. Разом з тим, показник не дозволяє розрізняти ступінь ураження шкіри у хворих з легким і середнім ступенем тяжкості захворювання та ступінь ураження слизових оболонок у хворих із середнім і важким ступенем тяжкості пухирчатки (таблиця 2.17).

Таблиця 2.17 – Індекс ABSIS у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=30)	Шкіра	Слизові оболонки (поширеність)	Слизові оболонки (тяжкість ураження)	Загальний показник
	1	2	3	4
Легкий ступінь (1)	$7,15 \pm 0,88$	$1,13 \pm 0,21$	$5,82 \pm 0,64$	$14,10 \pm 1,52$
Середній ступінь (2)	$8,93 \pm 0,76$	$4,38 \pm 0,43$	$32,15 \pm 2,95$	$45,45 \pm 5,19$
Важкий ступінь (3)	$37,02 \pm 4,24$	$4,78 \pm 0,55$	$33,41 \pm 4,08$	$75,21 \pm 7,44$
p1-2	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001

p1-3	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p2-3	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001

Було відзначено, що легкий ступінь ураження шкірних покривів пацієнтів із АП основної групи згідно показника індексу ABSIS статистично достовірно характеризувався $7,15 \pm 0,88$ балами, для середнього ступеню АП даної групи діагностовано $8,93 \pm 0,76$ балів, а для важкого – $37,02 \pm 4,24$ балів. Поширеність ураження слизових оболонок в основній групі АП при легкому ступені була на $1,13 \pm 0,21$ балів, а середній і тяжкий ступінь – на $4,38 \pm 0,43$ і $4,78 \pm 0,55$ балів відповідно в межах статистичної значимості. Тяжкість ураження слизових оболонок при АП у обстежених пацієнтів основної групи для легкого ступеня мала $5,82 \pm 0,64$ балів, для середнього – $32,15 \pm 2,95$, і у випадку важкого ступеню АП – $33,41 \pm 4,08$ балів згідно показника індексу ABSIS.

Розраховуючи загальний (сумарний) показник індексу ABSIS ураження шкіри і слизових оболонок пацієнтів із АП в основній групі, отримано наступні результати: для легкого ступеню – $14,10 \pm 1,52$ балів, для середнього ступеню – $45,45 \pm 5,19$ балів, для важкого ступеню – $75,21 \pm 7,44$ балів статистично достовірно ($p < 0,001$) (табл. 2.18).

Таблиця 2.18 – Індекс ABSIS у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=17)	Шкіра	Слизові оболонки (поширеність)	Слизові оболонки (тяжкість ураження)	Загальний показник
	1	2	3	4

Легкий ступінь (1)	7,38±0,81	0,87±0,09	5,97±0,63	14,22±1,13
Середній ступінь (2)	9,14±0,95	4,72±0,35	34,19±5,08	48,05±5,09
Важкий ступінь (3)	38,02±4,19	4,55±0,37	31,48±2,69	74,05±7,21
p1-2	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p1-3	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p2-3	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001

У групі порівняння легкий ступінь ураження шкірних покривів пацієнтів із АП згідно показника індексу ABSIS статистично достовірно характеризувався 7,38±0,81 балами, для середнього ступеню АП даної групи відзначено 9,14±0,95 балів, а для важкого – 38,02±4,19 балів. Поширеність ураження слизових оболонок в групі порівняння в умовах ураження АП при легкому ступені була 0,87±0,09 балів, а при середньому і тяжкому ступені – 4,72±0,35 і 4,55±0,37 балів відповідно в межах статистичної значимості. Тяжкість ураження слизових оболонок при АП у обстежених пацієнтів групи порівняння для легкого ступеня була 5,97±0,63 балів, для середнього – 34,19±5,08, і у випадку важкого ступеню АП – 31,48±2,69 балів згідно показника індексу ABSIS.

Загальний (сумарний) показник індексу ABSIS ураження шкіри і слизових оболонок пацієнтів із АП в групі порівняння становив для легкого ступеню –14,22±1,13 балів, для середнього ступеню – 48,05±5,09 балів, для важкого ступеню – 74,05±7,21 балів статистично достовірно (p<0,001).

Результати обстеження хворих на АП основної групи згідно індексу PVAS представлено в таблиці 2.19. Результати дослідження показали, що підрахунок сумарного індексу PVAS дозволяє диференціювати хворих АП за

ступенем тяжкості захворювання. Разом з тим, показник не дозволяє розрізнити ступінь ураження слизових оболонок у хворих з легким, середнім та важким ступенем тяжкості захворювання, що може обмежити його застосування у хворих з ураженням слизових оболонок.

Таблиця 2.19 – Індекс PVAS у хворих акантолітичною пухирчаткою основної групи (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=30)	Шкіра	Слизові оболонки	Загальний (сумарний) показник
	1	2	3
Легкий ступінь (1)	1,35±0,21	1,06±0,11	2,41±0,17
Середній ступінь (2)	5,14±0,48	1,43±0,18	6,57±0,55
Важкий ступінь (3)	9,78±1,15	1,37±0,20	11,15±0,97
p1-2	p<0,001	p>0,05	p<0,001
p1-3	p<0,001	p>0,05	p<0,001
p2-3	p<0,001	p>0,05	p<0,001

Ураження шкіри у пацієнтів основної групи із АП в когорті легкого ступеню у середньому відповідало 1,35±0,21 балам згідно індексу PVAS, для середнього ступеню тяжкості було характерно 5,14±0,48 балів, а для важкого ступеню – 9,78±1,15 балів статистично достовірно (p<0,001). Ураження слизових оболонок пацієнтів із АП в основній групі згідно індексу PVAS при легкому ступені тяжкості дорівнювало в середньому 1,06±0,11 балу, при

середньому ступені тяжкості – $1,43 \pm 0,18$ балу, і при важкому – $1,37 \pm 0,20$ балові ($p > 0,05$).

Загальний (сумарний) показник індексу PVAS ураження шкіри і слизових оболонок пацієнтів із АП в основній групі був $2,41 \pm 0,18$ бали при легкому ступені, $6,57 \pm 0,55$ при середньому ступені, $11,15 \pm 0,97$ при важкому ступені тяжкості статистично достовірно ($p < 0,001$).

Індекс PVAS у хворих на АП групи порівняння (в балах) представлено в таблиці 2.20.

Таблиця 2.20 – Індекс PVAS у хворих акантолітичною пухирчаткою групи порівняння (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=17)	Шкіра	Слизові оболонки	Загальний (сумарний) показник
	1	2	3
Легкий ступінь (1)	$1,41 \pm 0,15$	$0,93 \pm 0,08$	$2,34 \pm 0,16$
Середній ступінь (2)	$4,77 \pm 0,41$	$1,31 \pm 0,17$	$6,08 \pm 0,66$
Важкий ступінь (3)	$10,05 \pm 1,36$	$1,25 \pm 0,19$	$10,30 \pm 1,19$
p1-2	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
p1-3	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
p2-3	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$

Ураження шкіри у пацієнтів групи порівняння в умовах АП в когорті легкого ступеню у середньому відповідало $1,41 \pm 0,15$ балам згідно індексу PVAS, для середнього ступеню тяжкості було характерно $4,77 \pm 0,41$ балів, а для важкого ступеню – $10,05 \pm 1,36$ балів статистично достовірно ($p < 0,001$).

Ураження слизових оболонок пацієнтів із АП в групі порівняння згідно індексу PVAS при легкому ступені тяжкості дорівнювало в середньому $0,93 \pm 0,08$ балу, при середньому ступені тяжкості – $1,31 \pm 0,17$ балу, і при важкому – $1,25 \pm 0,19$ балові ($p > 0,05$).

Загальний (сумарний) показник індексу PVAS ураження шкіри і слизових оболонок пацієнтів із АП в групі порівняння був $2,34 \pm 0,16$ бали при легкому ступені, $6,08 \pm 0,66$ при середньому ступені, $10,30 \pm 1,19$ при важкому ступені тяжкості статистично достовірно ($p < 0,001$).

Результати обстеження хворих на АП основної групи згідно індексу DIDS представлено в таблиці 2.21.

Таблиця 2.21 – Індекс DIDS у хворих акантолітичною пухирчаткою основної групи (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=30)	Значення дерматологічного індексу якості життя у хворих з АП
Легкий ступінь	$2,2 \pm 0,23$
Середній ступінь	$7,11 \pm 0,39$ *
Важкий ступінь	$15,31 \pm 0,42$ * [#]

Так, пацієнти із АП в основній групі у випадку легкого ступеню тяжкості захворювання мали середній бальний показник дерматологічного індексу якості життя згідно індексу DIDS на рівні $2,2 \pm 0,23$ балів, при середньому ступені тяжкості – $7,11 \pm 0,39$ балів, а при важкому ступені – $15,31 \pm 0,42$ балів, що закономірно відображає динаміку погіршення якості життя пацієнта із дерматологічним захворюванням при більш тяжкому перебігу проявів АП.

Результати обстеження хворих на АП групи порівняння згідно індексу DIDS представлено в таблиці 2.22.

Таблиця 2.22 – Індекс DIDS у хворих акантолітичною пухирчаткою групи порівняння (в балах)

Групи пацієнтів за ступенем тяжкості (n=17)	Значення дерматологічного індексу якості життя у хворих з АП
Легкий ступінь	2,08±0,21
Середній ступінь	7,31±0,56 *
Важкий ступінь	16,42±1,28 * [#]

Згідно результатів обстеження хворих АП групи порівняння за показниками індекс DIDS, дерматологічний індекс якості життя при легкому перебігу захворювання становив 2,08±0,21 балів, при середньому ступені тяжкості – 7,31±0,56 балів, при важкому ступені тяжкості АП – 16,42±1,28 балів.

Таким чином, проведене дослідження пацієнтів із АП основної групи і групи порівняння визначило індекс тяжкості захворювання та інструменти вимірювання якості життя, які слід використовувати в клінічних дослідженнях і веденні пацієнтів. Індeksi PDAI, ABSIS, PVAS та дерматологічний індекс тяжкості захворювання DIDS показали відмінні перспективи для використання в таких умовах в популяції пацієнтів, яка є репрезентативною для пацієнтів, що спостерігаються під час повсякденної практики в спеціалізованому медичному центрі. Майбутні дослідження у пацієнтів з ураженням слизових оболонок і у пацієнтів з більш високими показниками активності захворювання можуть додатково прояснити корисність різних інструментів вимірювання ЯЖ щодо активності захворювання.

З метою оцінки ЯЖ використовували опитувальники EQ-5D-5L, SF-36. За допомогою опитувальника SF-36 можна оцінити вплив на ЯЖ не тільки дерматологічного захворювання, але і в цілому коморбідних патологій на всі сфери життя, такі, як фізичне функціонування, рольове функціонування, емоційне функціонування, психічне здоров'я, загальне здоров'я, життєздатність і соціальне функціонування.

Опитувальник SF-36 складається з 36 питань, згуртованих у вісім шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (РЕ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати отримують у вигляді оцінок у балах по 8 шкалам та двом категоріям (фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) та психічний (ПКЗ)). Показники кожної шкали змінюються від 1 до 100, де 100 представляє повне здоров'я.

Опитувальник EuroQol (EQ-5D-3L) – валідований, генеричний інструмент для визначення параметрів ЯЖ. Адаптований для персонального заповнювання, включає п'ять пунктів, які описують рухливість, рівень самообслуговування, рутинну активність, біль або дискомфорт, тривожність/депресію. Він додатково містить ВАШ, що пропонує особам визначити стан їх самопочуття балами від 0 до 100.

2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Лабораторне обстеження.

У обстежених хворих визначали основні параметри крові та сечі за стандартними методиками (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози у крові, загальний білок, АлАт, АсАт, рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності і триглицеридів, концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (визначали за

співвідношення тригліцеридів за формулою W.T. Friedewald)), обчислювали індекс атерогенності (співвідношенням ліпопротеїдів високої щільності і дуже низької щільності), а також проводили дослідження показників оксидативного стресу та обміну оксиду азоту, стану тіол-дисульфідної системи.

Антиоксидантну активність (АОА) оцінювали за продуктами окисної модифікації білка (ОМБ – альдегідфенілгідрозони та кетонфенілгідрозони (АФГ і КФГ)), активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Нітрозативний стрес вивчали за накопиченням стабільних метаболітів NO, рівнем активності NO-синтази та концентрацією L-аргініну в крові пацієнтів.

Ступінь ОМБ у плазмі крові визначали за методом Halliwell B. Для розрахунку кількості білка в плазмі крові була використана якісна реакція з біуретовим реактивом та пряма спектрофотометрія при довжині хвилі 280 нм.

Визначення активності СОД проводили за методикою, описаною Чеварі зі співавт. Рівень активності каталази у плазмі крові визначали спектрофотометрично. Активність каталази виражали в мкат/мг/білка/хв.

Стабільні метаболіти NO визначали за якісною реакцією з реактивом Гріса. Концентрацію NO розраховували за калібрувальною кривою з перерахунком на загальний білок і виражали в мкмоль/г/білка. Рівень активності NO-синтази визначали флюорометрично. Активність NO-синтази виражали в нмоль/мг білку/хв.

Проводили визначення рівня вмісту sh-груп в біоматеріалі. Проводили спектрофотометричне визначення активності глутатіонпероксидази (ГПР). ГПР каталізує реакцію окислення глутатіону перекисом водню.

Наступним було спектрофотометричне визначення активності глутатіонредуктази (ГР). Принцип методу заснований на спектрофотометричному визначенні кількості витраченого в ході ферментативної реакції коферменту НАДФН, що рахується за зміною поглинання при 340 нм.

Для вивчення особливостей патогенетичних механізмів формування ускладнень ГКС терапії у хворих на АП були проведені функціональні та лабораторні дослідження до та після лікування (табл. 2.23 і 2.24). Як видно з таблиці 2.13, загальний білок крові до проведеного лікування та після нього у хворих основної групи із АП був у межах норми – $52,6 \pm 0,35$ та $54,1 \pm 0,25$ г/л, що є співставним із показниками здорових людей групи контролю – $54,3 \pm 0,32$ г/л.

Таблиця 2.23 – Динаміка біохімічних показників крові у хворих основної групи із АП на тлі терапії

Показники	Група контролю n=20	Пацієнти із АП до лікування n=30	Пацієнти із АП в кінці курсу лікування n=30
Загальний білок, г/л	$54,3 \pm 0,32$	$52,6 \pm 0,35$	$54,1 \pm 0,25$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,3$ *	$5,4 \pm 1,1$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,3 \pm 0,16$	$6,8 \pm 0,18$ *	$5,2 \pm 0,11$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,2 \pm 0,07$	$2,4 \pm 0,12$ *	$1,29 \pm 0,03$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,03$ *
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,55 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,04$ *	$0,58 \pm 0,02$
АлАт, од/л	$18,2 \pm 0,32$	$34,4 \pm 1,6$ *	$24,2 \pm 1,5$ *
АсАт, од/л	$14,4 \pm 1,02$	$34,4 \pm 2,8$ *	$25,4 \pm 1,1$ *
			**
Загальний білірубін, мкмоль/л	$13,7 \pm 0,55$	$25,4 \pm 3,4$ *	$13,9 \pm 0,9$
Лужна фосфатаза, од/л	$128,1 \pm 6,4$	$224,4 \pm 8,1$ *	$121,4 \pm 5,6$
γ-глутамілтранспептидаза, од/л	$19,5 \pm 1,1$	$58,6 \pm 4,2$ *	$21,4 \pm 1,6$

Примітка: * - статистично значима різниця між контролем і у хворих АП до лікування ($p<0,05$); ** - статистично значима різниця показників у хворих АП до та після лікування ($p<0,05$).

Як видно з таблиці 2.23, рівень глюкози у пацієнтів основної групи мав тенденцію до підвищення до лікування – $6,3\pm0,3$ ммоль/л ($p<0,05$), але у подальшому цей показник нормалізувався майже до рівня контрольної групи ($5,2\pm0,4$ ммоль/л) і становив $5,4\pm1,1$ ммоль/л. Як і глюкоза, до лікування збільшувався рівень загального холестерину – $6,8\pm0,18$ ммоль/л ($p<0,05$), що було статистично достовірно, але у подальшому його рівень нормалізувався після терапії до значень $5,2\pm0,11$ ммоль/л. Пацієнтам було рекомендовано раціональну дієту для нормалізації рівня загального білку, глюкози та загального холестерину у цих хворих до та після лікування.

Найбільший інтерес викликало вивчення рівня ліпопротеїдів високої щільності і ліпопротеїдів дуже низької щільності, особливо їх співвідношення – індексу атерогенності основної групи пацієнтів. Якщо ліпопротеїди високої щільності суттєво не змінювались весь період лікування хворих на АП (до лікування $1,2\pm0,06$ ммоль/л ($p<0,05$) та після лікування $1,5\pm0,03$ ммоль/л ($p<0,05$)), то ліпопротеїди низької щільності статистично значимо збільшувались до лікування порівняно з контролем ($1,1\pm0,04$ ммоль/л ($p<0,05$) проти $0,55\pm0,03$ ммоль/л в контрольній групі), нормалізуючись лише в кінці терапії ($0,58\pm0,02$ ммоль/л), що свідчить про вплив стероїдних гормонів на синтез цих ліпопротеїдів. Досить своєрідно змінювався індекс атерогенності: якщо до лікування він був статистично нижче, ніж у здорових, що є позитивним показником, то вже після лікування індекс значимо перевищував показники у здорових осіб, що є дуже негативним прогнозом можливості формування атеросклеротичних елементів, а у подальшому – виникнення інфаркту міокарду та ішемії мозку. Тому в цей період слід рекомендувати таким пацієнтам прийом статинів (роксера 10 мг ввечері) та дотримання відповідної дієти.

Як видно з таблиці 2.23, у хворих основної групи із АП до початку лікування був підвищений рівень тригліцеридів ($2,4 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$)), АсАт ($34,4 \pm 2,8$ ммоль/л ($p < 0,05$)), АлАт ($34,4 \pm 1,6$ ммоль/л ($p < 0,05$)), що, ймовірно, є показником серйозних порушень обмінних процесів, функції печінки, а це свідчить про системність патологічних змін. Після проведеного лікування ці показники мали тенденцію до нормалізації, особливо тригліцериди ($1,29 \pm 0,03$ ммоль/л), практично наближуючись до показників групи контролю ($1,2 \pm 0,07$ ммоль/л). В той же час АсАт ($25,4 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$)) і АлАт ($24,2 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,05$)) залишались значно вище нормальних показників контрольної групи ($14,4 \pm 1,02$ та $18,2 \pm 0,32$ ммоль/л відповідно) після закінчення лікування. Таким чином, слід постійно моніторити показники роботи печінки, щоб своєчасно призначати гепатопротектори, а на початку терапії 1% розчин реамберину внутрішньовенно крапельно, які підсилюють активацію аеробного гліколізу, зменшують пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, ліквідують ендогенну інтоксикацію.

Рівень лужної фосфатази, яка відноситься до групи гідролаз і регулює фосфорно-кальцієвий обмін, був статистично достовірно підвищений до лікування в основній групі АП ($224,4 \pm 8,1$ од/л ($p < 0,05$)), що при паралельному підвищеній активності АсАт і АлАт свідчить про ураження печінки на фоні АП. Але при лікуванні дерматозу ГКС рівень лужної фосфатази нормалізувався ($121,4 \pm 5,6$ од/л), наближаючись до значень групи контролю ($128,1 \pm 6,4$ од/л).

Значний інтерес становило вивчення динаміки рівня γ -глутамілтранспептидази – ферменту, який приймає участь в обміні амінокислот. Так, рівень його, як видно з таблиці 2.13, був різко підвищений в основній групі до лікування ($58,6 \pm 4,2$ од/л ($p < 0,05$)) за рахунок порушення обмінних процесів при АП. У подальшому, по мірі проведення патогенетичної терапії, рівень його знижувався до $21,4 \pm 1,6$ од/л. Цей висновок підтверджується збільшенням середніх показників загального

білірубін у пацієнтів основної групи до лікування ($25,4 \pm 3,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$)). В той же час, як і γ -глутамілтранспептидаза, загальний білірубін мав тенденцію до зниження після терапії до значень норми – $13,9 \pm 0,9$ мкмоль/л. Враховуючи зміни рівня лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази та загального білірубін, можна рекомендувати додатково до традиційної терапії АТФ та кокарбоксілазу внутрішньом'язово.

Динаміка біохімічних показників крові у хворих групи порівняння із АП на тлі терапії представлена в таблиці 2.24.

Таблиця 2.24 – Динаміка біохімічних показників крові у хворих групи порівняння із АП на тлі терапії

Показники	Група контролю n=20	Пацієнти із АП до лікування n=17	Пацієнти із АП в кінці курсу лікування n=17
Загальний білок, г/л	$54,3 \pm 0,32$	$53,17 \pm 0,41$	$53,08 \pm 0,37$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,4$	$6,42 \pm 0,59$ *	$5,89 \pm 0,63$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,3 \pm 0,16$	$6,92 \pm 0,55$ *	$5,48 \pm 0,53$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,2 \pm 0,07$	$2,57 \pm 0,18$ *	$1,36 \pm 0,09$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,08$ *	$1,12 \pm 0,11$ *
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,55 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,09$ *	$0,79 \pm 0,61$
АлАт, од/л	$18,2 \pm 0,32$	$36,19 \pm 2,94$ *	$28,53 \pm 3,51$ *
АсАт, од/л	$14,4 \pm 1,02$	$37,81 \pm 2,57$ *	$29,14 \pm 2,81$ *
			**
Загальний білірубін, мкмоль/л	$13,7 \pm 0,55$	$27,19 \pm 3,21$ *	$16,25 \pm 0,98$
Лужна фосфатаза, од/л	$128,1 \pm 6,4$	$242,53 \pm 23,18$ *	$154,48 \pm 15,62$

γ-глутамілтранспептидаза, од/л	19,5±1,1	61,36±5,92 *	23,15±2,46
-----------------------------------	----------	--------------	------------

Примітка: * - статистично значима різниця між контролем і у хворих АП до лікування ($p<0,05$); ** - статистично значима різниця показників у хворих АП до та після лікування ($p<0,05$).

Як показано в таблиці 2.24, рівень глюкози у пацієнтів групи порівняння мав тенденцію до підвищення до лікування – $6,42\pm0,59$ ммоль/л ($p<0,05$), але у подальшому цей показник дещо знижується, проте не досягає рівня контрольної групи ($5,2\pm0,4$ ммоль/л) і становить $5,89\pm0,63$ ммоль/л. До лікування також збільшувався рівень загального холестерину у групі порівняння – $6,92\pm0,55$ ммоль/л ($p<0,05$), що було статистично достовірно, але у подальшому його рівень знижувався після терапії до значень $5,48\pm0,53$ ммоль/л. Загальний білок крові до проведеного лікування та після нього у хворих групи порівняння із АП був у межах норми – $53,17\pm0,41$ та $53,08\pm0,37$ г/л, що є співставним із показниками здорових людей групи контролю – $54,3\pm0,32$ г/л. Пацієнтам було також рекомендовано раціональну дієту для нормалізації рівня глюкози та загального холестерину до та після лікування, як і пацієнтам основної групи.

Ліпопротеїди високої щільності суттєво не змінювались весь період лікування хворих на АП (до лікування $1,09\pm0,08$ ммоль/л ($p<0,05$) та після лікування $1,12\pm0,11$ ммоль/л ($p<0,05$)), а ліпопротеїди низької щільності статистично значимо збільшувались до лікування порівняно з контролем ($1,13\pm0,09$ ммоль/л ($p<0,05$) проти $0,55\pm0,03$ ммоль/л в контрольній групі), знижуючись лише в кінці терапії ($0,79\pm0,61$ ммоль/л), не досягаючи значень групи контролю, що свідчить про вплив стероїдних гормонів на синтез цих ліпопротеїдів. Тому в цей період слід також рекомендувати таким пацієнтам прийом статинів (роксера 10 мг ввечері) та дотримання відповідної дієти.

Як видно з таблиці 2.14, у хворих групи порівняння із АП до початку лікування був підвищений рівень тригліцеридів ($2,57\pm0,18$ ммоль/л ($p<0,05$)),

АсАт ($37,81 \pm 2,57$ ммоль/л ($p < 0,05$)), АлАт ($36,19 \pm 2,94$ ммоль/л ($p < 0,05$)), що є показником серйозних порушень обмінних процесів, функції печінки й свідчить про системність патологічних змін. Після проведеного лікування ці показники мали тенденцію до зниження, особливо тригліцериди ($1,36 \pm 0,09$ ммоль/л), дещо наближуючись до показників групи контролю ($1,2 \pm 0,07$ ммоль/л). В той же час АсАт ($29,14 \pm 2,81$ ммоль/л ($p < 0,05$)) і АлАт ($28,53 \pm 3,51$ ммоль/л ($p < 0,05$)) залишались значно вище нормальних показників контрольної групи ($14,4 \pm 1,02$ та $18,2 \pm 0,32$ ммоль/л відповідно) після закінчення лікування. Таким чином, у групі порівняння, що отримувала системні ГКС, слід також постійно моніторити показники роботи печінки, щоб своєчасно призначати гепатопротектори, а на початку терапії 1% розчин реамберину внутрішньовенно крапельно, які підсилюють активацію аеробного гліколізу, зменшують пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, ліквідують ендогенну інтоксикацію.

Рівень лужної фосфатази, яка відноситься до групи гідролаз і регулює фосфорно-кальцієвий обмін, був статистично достовірно підвищений до лікування в групі порівняння із АП ($242,53 \pm 23,18$ од/л ($p < 0,05$)), що при паралельному підвищеній активності АсАт і АлАт свідчить про ураження печінки на фоні АП. Але при лікуванні дерматозу ГКС рівень лужної фосфатази знизився ($154,48 \pm 15,62$ од/л), наближаючись до значень групи контролю ($128,1 \pm 6,4$ од/л).

Як видно з таблиці 2.24, рівень γ -глутамілтранспептидази був різко підвищений в групі порівняння до лікування ($61,36 \pm 5,92$ од/л ($p < 0,05$)) за рахунок порушення обмінних процесів при АП. У подальшому, по мірі проведення патогенетичної терапії, рівень його знижувався до $23,15 \pm 2,46$ од/л. Цей висновок також підтверджується збільшенням середніх показників загального білірубіну у пацієнтів групи порівняння до лікування ($27,19 \pm 3,21$ мкмоль/л ($p < 0,05$)). В той же час, як і γ -глутамілтранспептидаза, загальний білірубін мав тенденцію до зниження після терапії – $16,25 \pm 0,98$ мкмоль/л. Враховуючи зміни рівня лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази та

загального білірубіну, можна рекомендувати додатково до традиційної терапії АТФ та кокарбоксілазу внутрішньом'язово.

Враховуючи дані, які було отримано при проведенні клініко-лабораторних біохімічних досліджень, вважаємо доцільним, поряд з традиційною терапією, впровадити деякі нові науково обґрунтовані терапевтичні заходи. Але призначення їх проводити за показаннями в залежності від характеру терапії та прийому різних доз ГКС, з метою профілактики можливих терапевтичних ускладнень.

Цитологічне дослідження мазків-відбитків для визначення акантолітичних клітин Тцанка.

Для виявлення акантолітичних клітин Тцанка (округлі клітини шиповатого шару епідермісу та епітелію слизових оболонок, що утворюються в результаті акантолізу) застосовувався метод цитологічного дослідження мазків-відбитків за допомогою стерильного шматочка гуми, яка накладалася на оголене дно свіжих пухирів або ерозій. Матеріал з досліджуваної поверхні переносився на стерильні знежирені предметні скельця, фіксувався метиловим спиртом і висушувався при кімнатній температурі, потім фарбувався за Романовським-Гімзою протягом 20-30 хвилин свіжоприготовленим розчином азур-еозину. Висушені препарати досліджувалися в світловому мікроскопі Leica DM4000B (Німеччина) за допомогою імерсійної системи.

Функціональні дослідження.

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

Дослідження ВСР проводили в умовах, максимально наближених до стану основного обміну. Реєстрація ЕКГ проводилася в кімнаті, ізольованій від сторонніх шумів і надлишкового освітлення, в один і той же час (з 8.00 до 10.00), пацієнт перебував у положенні лежачи на спині з закритими очима протягом 10 хвилин, після чого він вів звичайний, характерний для нього спосіб життя. Вивчали 5-хвилинний відрізок запису кардіоінтервалограм. Користувалися тимчасовими та спектральними показниками, прийнятими Робочою групою Європейського товариства кардіологів по вивченню варіабельності серцевого ритму. Оцінювали наступні показники:

- SDNN – стандартне відхилення повного масиву кардіоінтервалів і відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу
- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є виражена в $\text{мс}^2/\text{Гц}$;
- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в $\text{мс}^2/\text{Гц}$;
- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра.

2.3. Статистична обробка результатів дослідження

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму «STATISTICA[®] for Windows 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)).

Вибір статистичних процедур і аналіз характеру розподілу досліджуваних величин. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk. У випадках, коли розподіл змінної

підпорядковувався нормальному закону, використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу, відкидаючи нульову гіпотезу про відсутність розбіжності вибіркової сукупності при $p < 0,05$. У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H. Якщо кількість груп була 2, статистичну значущість відмінностей оцінювали за допомогою гетероскедастичного t-критерію Gosset U. При аналізі впливу лікування на досліджувані параметри в разі нормального розподілу змінних використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу повторних змін з подальшим використанням Newman-Keuls, враховуючи множинність порівнянь; якщо розподіл досліджуваних змінних не відповідав нормальному закону, використовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу повторних змін – критерій Fridman. У випадку 2 груп, проводили порівняння за допомогою критерію Wilcoxon.

Для дослідження питомого значення впливу чинника, що лежить в основі угруповання, серед сукупності інших чинників, що впливають на результативну ознаку, проводили розрахунок коефіцієнта детермінації (η^2). Отриману величину множили на 100%, визначаючи, таким чином, у якому відсотку випадків варіація досліджуваної ознаки визначається досліджуваними чинниками. Для оцінки функціональної взаємозалежності між досліджуваними показниками також розраховували емпіричне кореляційне відношення (η_c).

Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частот зустрічальності показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або P. Spearman (R), залежно від характеру розподілу змінних.

Для визначення наявності та характеру залежності між числовими змінними використовували процедуру регресійного аналізу, використовуючи лінійну, логарифмічну, степеневу, експоненційну, поліноміальну (квадратичну) моделі, домагаючись незалежного (за допомогою критерію Darbin-Wothson), нормального розподілу залишків (при цьому як критерій згоди застосовували величини асиметрії і ексцесу).

Для оцінки взаємозв'язку між сукупністю незалежних факторів і залежною змінною, використовували процедуру множинного покрокового регресійного аналізу. При цьому використовували метод покрокового послідовного виключення шляхом видалення з попередньо заданого набору змінних тієї, яка мала найменший частковий коефіцієнт множинної кореляції, до тих пір, поки рівень значущості змінної, не досягав критичного (встановленого заздалегідь на рівні 0,05 відносно нульової гіпотези, яка припускає, що видалення змінної не призводить до значущої зміни коефіцієнта множинної кореляції між незалежними та залежною змінними).

Резюме

В результаті аналізу контингенту хворих на АП встановлено, що переважна кількість пацієнтів – це жінки, віком старше за 40-60 років, що збігається з даними літератури.

Із супутньої патології найбільш часто зустрічаються захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, стенокардія), що потребує постійного моніторингу стану та профілактики ускладнень саме у цьому напрямку. Серед провокуючих факторів найбільш частими були – інфекції (вірусні), стрес, інсоляція.

Вульгарна та вегетуюча форми зустрічаються у 3-7 рази більш часто, ніж листовидна (еритематозна) відповідно. Спостерігається схильність до розвитку рецидивів у літній період.

Для оцінки тяжкості стану та перебігу АП було використано 4 клінічних індекси, які свідчать про поширеність процесу на шкірі (PDAI),

виразність аутоімунного ураження (ABSIS), активність та тяжкість перебігу (DIDS).

Аналіз отриманих результатів дозволяє свідчити, що групи основна та порівняння є співставними стосовно основних характеристик.

При дослідженні біохімічних маркерів було встановлено, що під час терапії ГКС (особливо великих доз) спостерігалось підвищення атерогенності (загального холестерину, триглицеридів), що є негативним прогнозом стосовно розвитку серцево-судинних подій та потребувало призначення статинів. Було встановлено також транзиторне погіршення показників роботи печінки (білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТ), які нормалізувалися на тлі призначення гепатопротекторів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах: [1], [2], [3], [4].

РОЗДІЛ 3

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА КЛЮЧОВИХ МЕТАБОЛІТІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ ІЗ АКАНТОЛІТИЧНОЮ ПУХИРЧАТКОЮ

3.1. Динаміка змін основних показників оксидативного стресу у пацієнтів з акантолітичною пухирчаткою до початку терапії

При обстеженні здорових людей контрольної групи рівень альдегідфенілгідразонів становив $9,18 \pm 0,95$ у.о./г, а в умовах розвитку АП у пацієнтів основної групи відзначається суттєва елевация даного маркера до $17,8 \pm 1,21$ у.о./г ($p < 0,05$). Рівень кетонфенілгідразонів у контрольної групи становив $4,11 \pm 0,36$ у.о./г, значно вище був їх рівень у хворих основної групи із АП – $6,92 \pm 0,78$ у.о./г ($p < 0,05$). Отже, маркери активації процесів оксидації у пацієнтів з АП в основній групі були суттєво вище в умовах патології до початку лікування, у порівнянні зі здоровими людьми (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Показники оксидативного стресу пацієнтів основної групи до початку лікування (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Основна група до лікування, n=30	Величина різниці між групами
Альдегідфенілгідразони, АФГ, у.о./г, (270 нм)	$9,18 \pm 0,95$	$17,8 \pm 1,21^*$	93,9%
Кетонфенілгідразони, КФГ, у.о./г, (363 нм)	$4,11 \pm 0,36$	$6,92 \pm 0,78^*$	68,37%
Супероксиддисмутаза, СОД, у.о./мг/хв	$185,18 \pm 17,34$	$65,32 \pm 7,16^*$	183,5%
Каталаза, мкат/мг білка	$6,15 \pm 0,74$	$2,18 \pm 0,33^*$	182,11%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Порівнюючи показники АФГ та КФГ між основною та контрольною групами, можна відзначити, що за рівнем АФГ група хворих на АП випереджала контрольну групу на 93,9%. Щодо КФГ, то хворі основної групи АП мали на 68,37% вище значення цього маркера порівняно із здоровими людьми.

Ми також визначали активність головних антиоксидантних ферментів у хворих на АП. Зокрема, активність супероксиддисмутази у групі контролю становила $185,18 \pm 17,34$ у.о./мг/хв, а активність каталази – $6,15 \pm 0,74$ мкат/мг білка ($p < 0,05$). В основній групі хворих на АП ми виявили значну депресію активності вище зазначених антиоксидантних ферментів – рівень СОД був $65,32 \pm 7,16$ у.о./мг/хв, а рівень каталази – $2,18 \pm 0,33$ мкат/мг білка відповідно ($p < 0,05$). Тобто розвиток патології АП до початку лікування призводив до зниження активності ключових антиоксидантних ензимів організму – супероксиддисмутази і каталази.

Супероксиддисмутаза на 183,5% мала вищу активність у контрольній групі здорових людей порівняно із хворими на АП в основній групі. Каталаза також була більш активною в контрольній групі та перевищувала аналогічні показники групи хворих на АП на 182,11% (рис. 3.1).

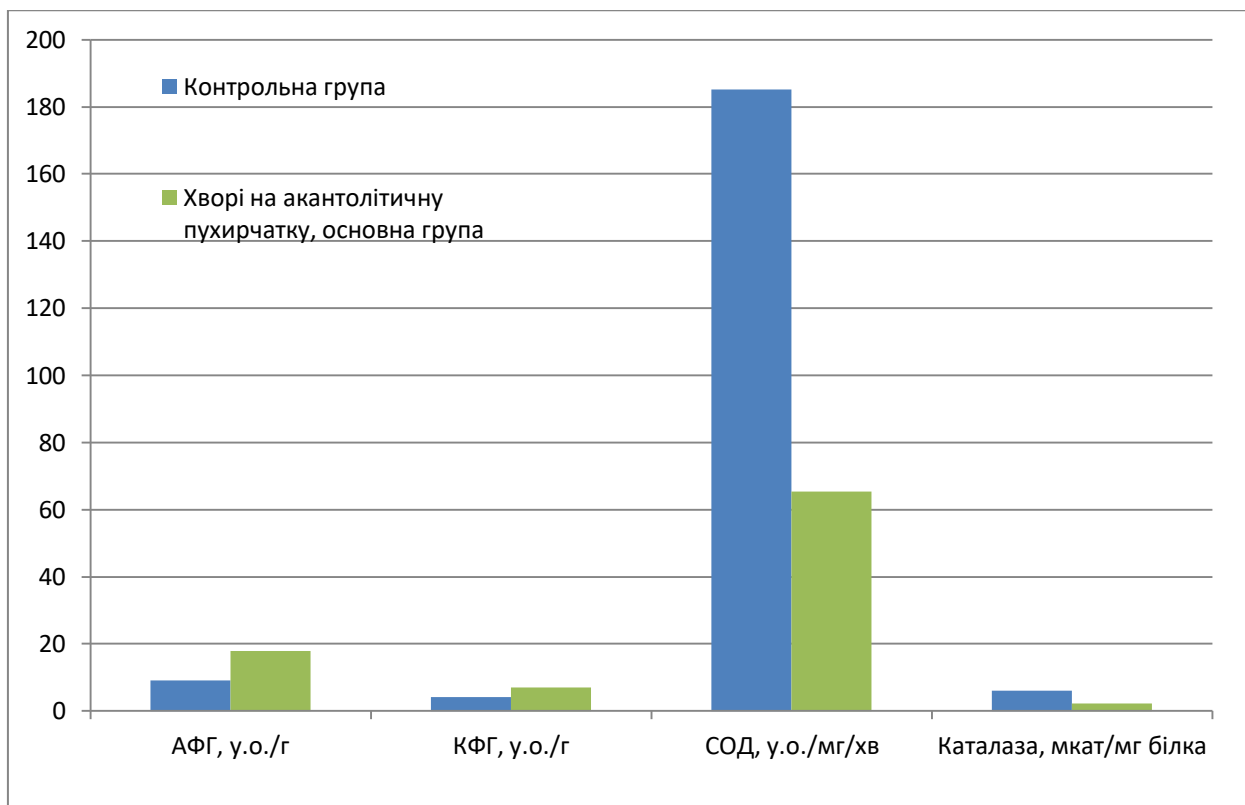


Рисунок 3.1 – Показники оксидативного стресу основної групи пацієнтів до початку лікування

Таким чином, можна констатувати підвищення рівня маркерів оксидативного стресу (альдегідфенілгідрозони, кетонфенілгідрозони) та зниження активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза та каталаза) у пацієнтів основної групи АП, що свідчить про високу активність перебігу патологічного процесу та оксидативного стресу у даній категорії пацієнтів до лікування порівняно із здоровими людьми контрольної групи.

Подібна динаміка була виявлена нами при визначенні маркерів оксидативного стресу у пацієнтів групи порівняння із АП до початку лікування. В умовах розвитку АП у пацієнтів групи порівняння відзначається суттєве підвищення маркера АФГ до $18,12 \pm 1,75$ у.о./г ($p < 0,05$), КФГ до $6,81 \pm 0,67$ у.о./г ($p < 0,05$). Отже, маркери активації процесів оксидації в організмі хворих на АП в групі порівняння також були суттєво вище в умовах патології до початку лікування у порівнянні зі здоровими людьми (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Показники оксидативного стресу пацієнтів групи порівняння до початку лікування (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Група порівняння до лікування, n=17	Величина різниці між групами
Альдегідфенілгідразони, АФГ, у.о./г, (270 нм)	9,18 $\pm$ 0,95	18,12 $\pm$ 1,75*	97,39%
Кетонфенілгідразони, КФГ, у.о./г, (363 нм)	4,11 $\pm$ 0,36	6,81 $\pm$ 0,67*	65,69%
Супероксиддисмутаза, СОД, у.о./мг/хв	185,18 $\pm$ 17,34	67,34 $\pm$ 6,52*	174,99%
Каталаза, мкат/мг білка	6,15 $\pm$ 0,74	2,32 $\pm$ 0,28*	165,11%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Показники АФГ та КФГ у групі порівняння із АП відносно контролю були суттєво вище, зокрема за рівнем АФГ група порівняння із АП випереджала контрольну групу на 97,39%, а за рівнем КФГ – на 65,69%.

Ми також визначали активність головних антиоксидантних ферментів в організмі хворої на АП людини групи порівняння. Так, в групі цих хворих АП ми виявили зниження активності зазначених антиоксидантних ферментів – рівень СОД був 67,34 $\pm$ 6,52 у.о./мг/хв, а рівень каталази – 2,32 $\pm$ 0,28 мкат/мг білка відповідно ($p < 0,05$). Тобто розвиток АП до початку лікування призводив до зниження активності ключових антиоксидантних ензимів організму – супероксиддисмутази і каталази.

Супероксиддисмутаза на 174,99% мала вищу активність у контрольній групі порівняно із хворими на АП в групі порівняння. Каталаза також була більш активною в контрольній групі та перевищувала аналогічні показники групи порівняння на 165,11% (рис. 3.2).

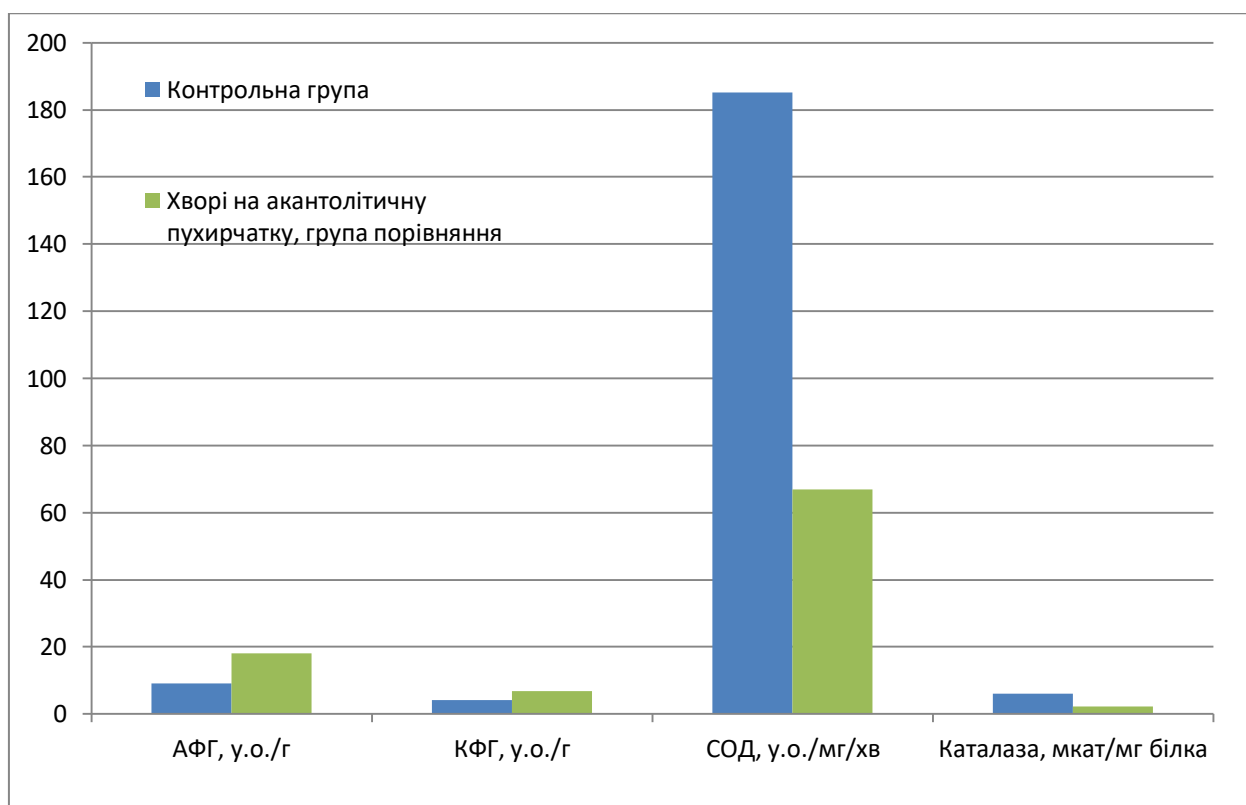


Рисунок 3.2 – Показники оксидативного стресу пацієнтів групи порівняння в умовах патології акантолітичної пухирчатки до початку лікування

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 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$).

3.2. Параметри нитрозативного стресу у хворих на акантолітичну пухирчатку до початку лікування

Оксид азоту є універсальною молекулою, яка бере участь в регуляції численних процесів в шкірі людини. Він стимулює утворення різних концентрацій його в різних умовах різними типами клітин. Складність

механізмів, що реалізують дію NO полягає в різнонаправлених змінах NO в перебігу АП. Регулюючим фактором є діяльність NO-синтази, яка знаходиться в складних взаємодіях із різними клітинами та цитокінами. У хворих на АП в основній групі ми виявили високий рівень NO-синтази, що викликає патологічну дію NO на шкіру (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів основної групи до початку лікування (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Основна група до лікування, n=30	Величина різниці між групами
Вільні метаболіти (NO_2^-), мкМ/г тканини	8,16 $\pm$ 0,89	16,17 $\pm$ 2,04*	98,16%
NO-синтаза, нмоль/мг/білка/хв	3,29 $\pm$ 0,45	7,25 $\pm$ 0,91*	120,36%
L-аргінін, мкмоль/г тканини	2,18 $\pm$ 0,34	0,82 $\pm$ 0,09*	165,85%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Кількість вільних метаболітів NO_2^- в крові обстежених груп була визначена на наступному рівні: у здорових осіб – 8,16 $\pm$ 0,89 мкМ/г тканини ($p < 0,05$), у пацієнтів із АП основної групи – 16,17 $\pm$ 2,04 мкМ/г тканини ($p < 0,05$). Тобто відзначається динамічна елевація даного маркера нітрозативного стресу із розвитком тяжкості перебігу патологічного процесу АП до початку лікування. Так як вільні метаболіти NO_2^- у більшій кількості зафіксовані у групі пацієнтів із АП основної групи, цей маркер на 98,16% був вище порівняно із контрольною групою.

Також зростала активність NO-синтази при інтенсифікації патологічних змін в організмі хворих на АП в основній групі. Так, в контрольній групі активність NO-синтази становила 3,29 $\pm$ 0,45

нмоль/мг/білка/хв ($p<0,05$), а при патології – $7,25\pm0,91$ нмоль/мг/білка/хв ($p<0,05$). Різниця у відсотках між контрольною групою та пацієнтами із АП основної групи за рівнем активності NO-синтази склала 120,36% на користь другої групи.

В умовах патологічного процесу в основній групі спостерігалось зниження рівня L-аргініна: в контрольній групі цей показник становив $2,18\pm0,34$ мкмоль/г тканини ($p<0,05$), в групі із АП – $0,82\pm0,09$ мкмоль/г тканини ($p<0,05$). L-аргінін у найбільших кількостях був визначений у групі контролю і значення його були на 165,85% вище порівняно із пацієнтами основної групи до лікування (рис. 3.3).

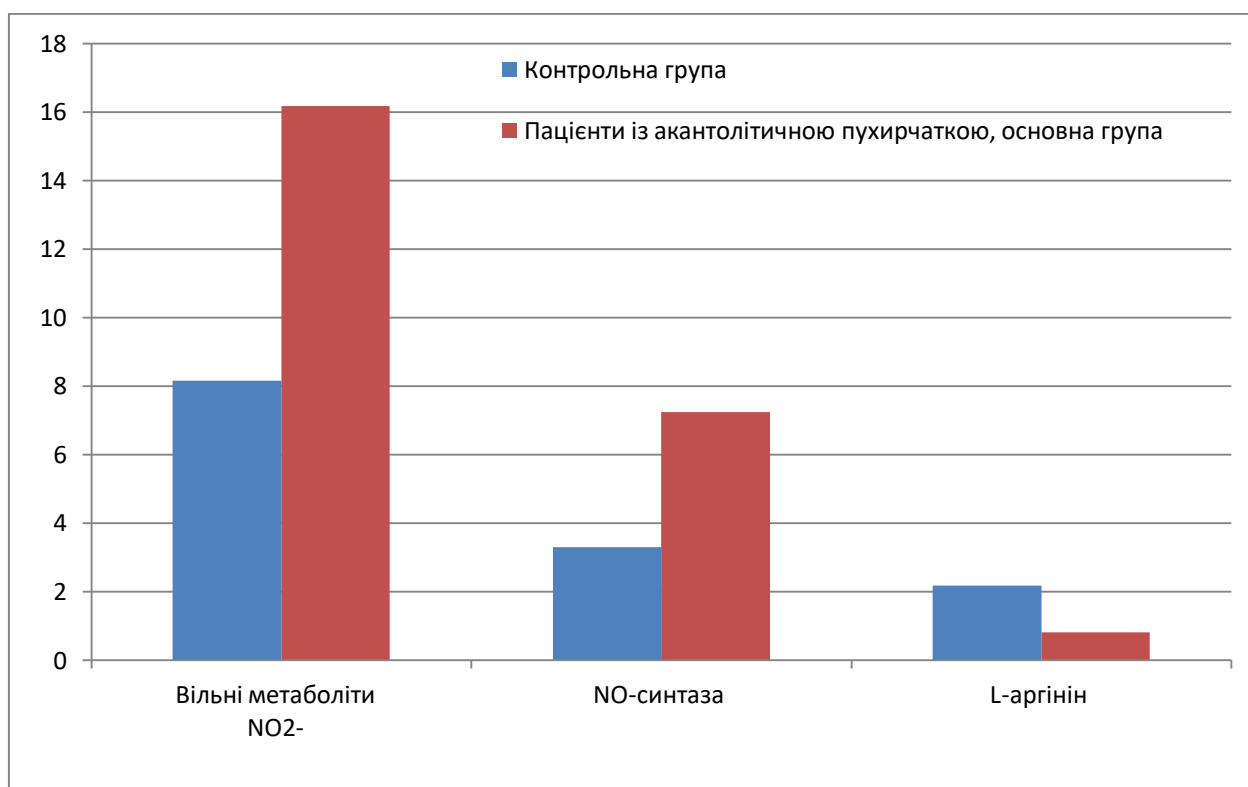


Рисунок 3.3 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів основної групи до початку лікування

Показники нітрозативного стресу пацієнтів групи порівняння до початку лікування представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів групи порівняння в умовах патології акантолітичної пухирчатки до початку лікування (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Група порівняння до лікування, n=17	Величина різниці між групами
Вільні метаболіти (NO_2^-), мкМ/г тканини	8,16±0,89	15,97±1,28*	95,71%
NO-синтаза, нмоль/мг/білка/хв	3,29±0,45	7,41±0,72*	125,23%
L-аргінін, мкмоль/г тканини	2,18±0,34	0,79±0,08*	175,95%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Кількість вільних метаболітів NO_2^- в крові обстежених груп була визначена у пацієнтів із АП групи порівняння на рівні $15,97 \pm 1,28$ мкМ/г тканини ($p < 0,05$). Тобто відзначається динамічне зростання даного маркера нітрозативного стресу із розвитком тяжкості перебігу патологічного процесу до проведення лікування. Так як вільні метаболіти NO_2^- у більшій кількості зафіксовані у групі пацієнтів із АП групи порівняння, цей маркер на 95,71% був вище порівняно із контрольною групою.

Також зростала активність NO-синтази при інтенсифікації патологічних змін в організмі хворих на АП в групі порівняння. Так, в контрольній групі активність NO-синтази становила $3,29 \pm 0,45$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$), а при патології – $7,41 \pm 0,72$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$). Різниця у відсотках між контрольною групою та пацієнтами із АП групи порівняння за рівнем активності NO-синтази склала 125,23% на користь другої групи.

В умовах патологічного процесу АП в групі порівняння спостерігалось зниження рівня L-аргініна: в контрольній групі цей показник становив

$2,18 \pm 0,34$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$), в групі порівняння із АП – $0,79 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$). L-аргінін у найбільших кількостях був визначений у групі контролю і значення його були на 175,95% вище порівняно із пацієнтами із АП групи порівняння до лікування (рис. 3.4).

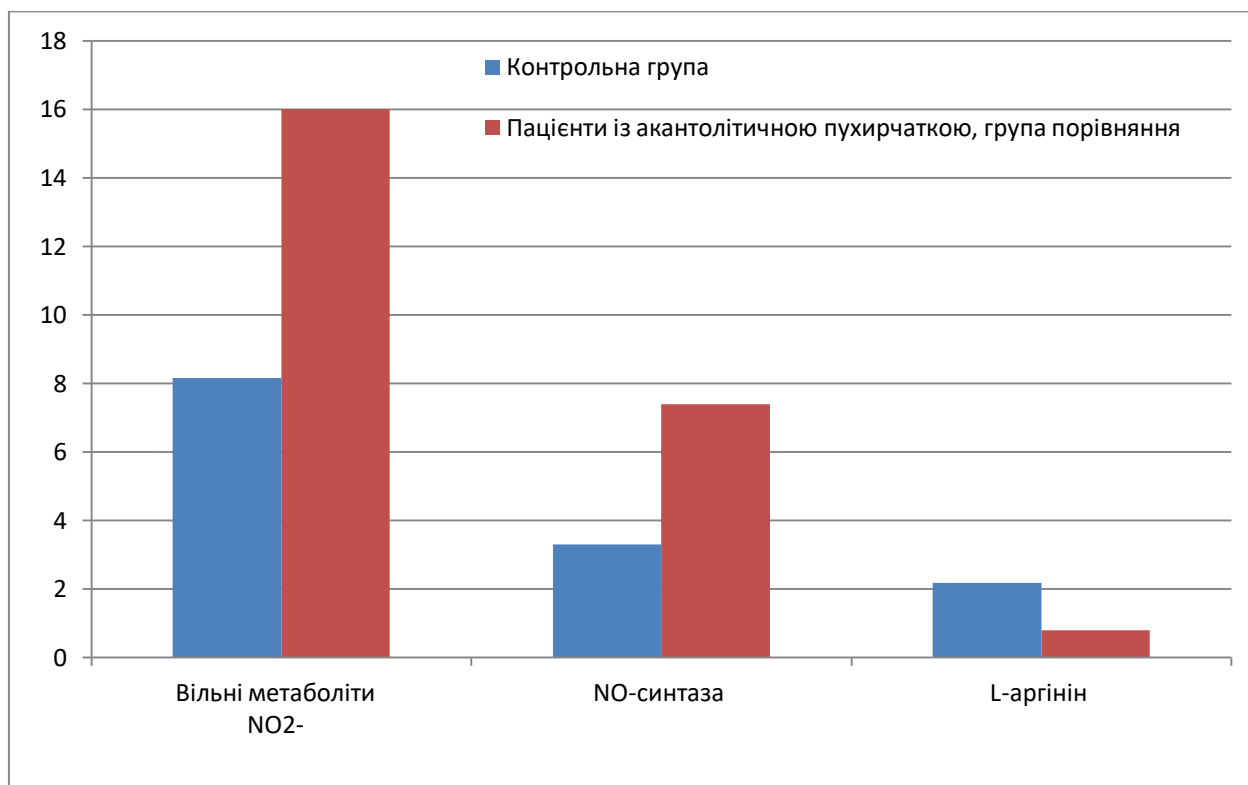


Рисунок 3.4 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів групи порівняння в умовах патології акантолітичної пухирчатки до початку лікування

Отже, при активації патологічного процесу АП в обох групах пацієнтів до початку лікування була зафіксована елевация маркерів процесу нітрозативного стресу у порівнянні зі здоровими людьми контрольної групи, що проявлялося у вигляді підвищення різного ступеня вираженості таких показників, як вільні метаболіти NO₂⁻, NO-синтаза та у зниженні рівня L-аргініну.

3.3. Фармакокорекція оксидативного і нітрозативного стресу у пацієнтів із акантолітичною пухирчаткою на фоні глюкокортикостероїдної терапії

Ми провели дослідження ключових маркерів оксидативного і нітрозативного стресу у пацієнтів із акантолітичною пухирчаткою основної групи та групи порівняння на фоні ГКС-терапії на трьох етапах призначення гормонів – на I, II та III ступінях.

Результати визначення параметрів оксидативного стресу у пацієнтів основної групи представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Показники оксидативного стресу основної групи пацієнтів після проведеного лікування ГКС+армадин (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Основна група, I ступінь лікування n=30	Основна група, II ступінь лікування n=28	Основна група, III ступінь лікування n=24	Величина різниці між групами		
	1	2	3	1 и 2	2 и 3	1 и 3
Альдегідфенілгідрозони, АФГ, у.о./г, (270 нм)	16,39±1,76*	10,16±1,83	5,25 ±0,15*	61,32%	93,52%	212,19%
Кетонфенілгідрозони, КФГ, у.о./г, (363 нм)	6,28±0,93*	4,71±0,71	3,74±0,17*	33,33%	25,94%	67,91%
Супероксиддисмутаза, СОД, у.о./мг/хв	89,72±7,11*	115,16±9,01	224,14±19,42*	28,35%	94,63%	149,82%
Каталаза, мкат/мг білка	4,26±0,31*	6,15±0,56	8,08±0,65*	44,37%	31,38%	89,67%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У групі пацієнтів основної групи із АП були визначені наступні рівні АФГ та КФГ на I ступіні лікування за допомогою ГКС+армадин: 16,39±1,76

та $6,28 \pm 0,93$ у.о./г ($p < 0,05$) відповідно; та СОД і каталази: $89,72 \pm 7,11$ у.о./мг/хв ($p < 0,05$) і $4,26 \pm 0,31$ мкат/мг білка ($p < 0,05$) відповідно, значно поступаючись динаміці зниження АФГ та КФГ та зростання СОД та каталази наступних ступіней проведеного лікування ГКС+армадин, проте в цілому динаміка нейтралізації процесів оксидативного стресу в цій групі пацієнтів була однозначно позитивною порівняно із аналогічними показниками цієї ж групи до лікування.

Суттєве зниження показників оксидативного стресу відмічено у пацієнтів основної групи із АП на II ступіні запропонованої ГКС+армадин терапії: зниження рівня АФГ до $10,16 \pm 1,83$ у.о./г, КФГ – до $4,71 \pm 0,71$ у.о./г, та підвищення активності антиоксидантних ферментів – СОД до $115,16 \pm 9,01$ у.о./мг/хв і каталази до $6,15 \pm 0,56$ мкат/мг білка.

На фоні проведеної комбінованої терапії в основній групі хворих на АП відзначено на III ступіні зниження рівня АФГ до $5,25 \pm 0,55$ у.о./г ($p < 0,05$), КФГ – до $3,74 \pm 0,65$ у.о./г ($p < 0,05$), та підвищення активності антиоксидантних ферментів – СОД до $224,14 \pm 19,42$ у.о./мг/хв ($p < 0,05$) і каталази до $8,08 \pm 0,65$ мкат/мг білка ($p < 0,05$).

Порівнюючи показники АФГ та КФГ у пацієнтів із АП основної групи на різних ступінях лікування між собою, можна відзначити, що за рівнем АФГ хворі із АП на II ступіні випереджали групу хворих III ступіні на 93,52 %, а основна група на I ступіні мала на 61,32 та 212,19% вище показники АФГ порівняно із II і III ступіннями відповідно. Щодо КФГ, то хворі основної групи із АП на I ступіні мали на 33,33 та 67,91% вищі значення цього маркера порівняно із хворими II і III ступіней відповідно, а між собою дві останні групи відрізнялися на 25,94% із більшими значеннями КФГ у пацієнтів на II ступіні лікування АП за допомогою ГКС+армадин.

Супероксиддисмутаза на 94,63% мала вищу активність після терапевтичного курсу хворих III ступіні порівняно із хворими II ступіні, та на 149,82% вище порівняно із I ступінню введення ГКС+армадин. Між I та II

ступіннями лікування пацієнтів основної групи із АП різниця в значеннях СОД була менш суттєвою і складала 28,35 % на користь II ступіні.

Каталаза також була більш активною після лікування ГКС+армадин саме на III ступіні та перевищувала аналогічні показники II терапевтичної ступіні на 31,38% та I – на 89,67%. Різниця у значеннях активності каталази між групами I і II ступіней введення ГКС+армадин складала 44,37% на користь другої (рис. 3.5).

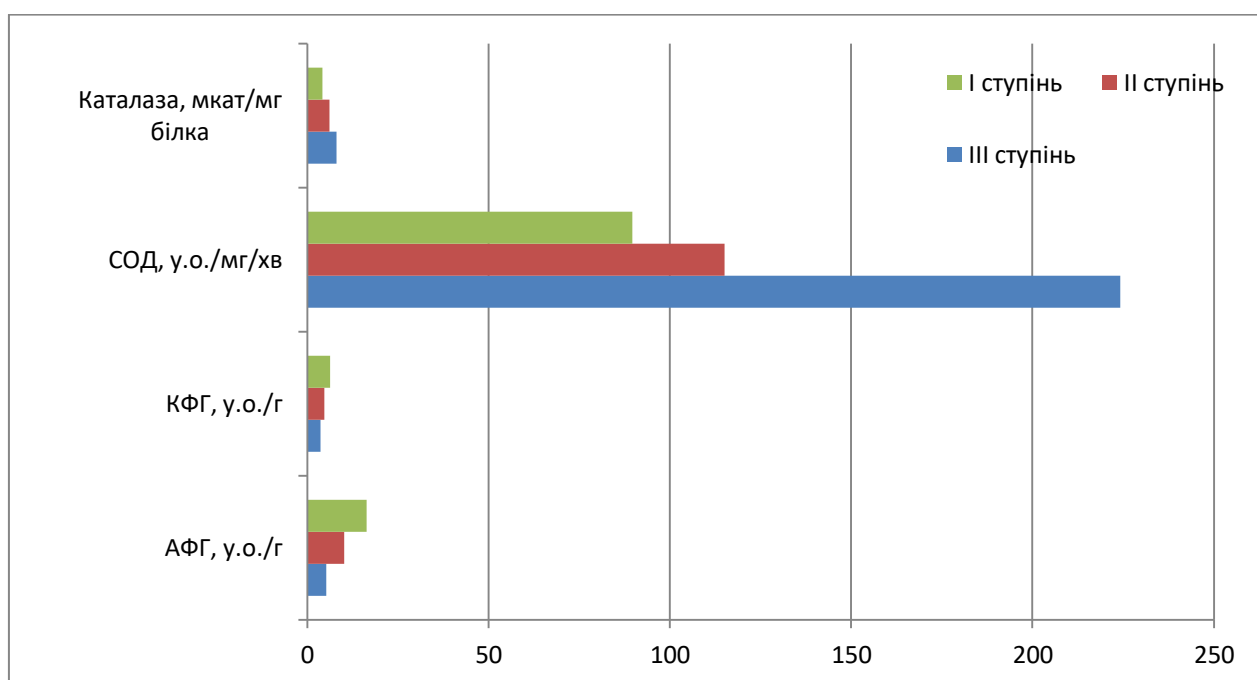


Рисунок 3.5 – Показники оксидативного стресу пацієнтів основної групи в умовах поетапного лікування глюкокортикостероїдами та армадином

Результати дослідження параметрів оксидативного стресу у пацієнтів із АП групи порівняння представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники оксидативного стресу групи порівняння після проведеного лікування ГКС (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група порівняння, I ступінь	Група порівняння, II ступінь лікування	Група порівняння, III ступінь лікування	Величина різниці між групами
-----------	-----------------------------	--	---	------------------------------

	лікування n=17	n=17	n=17			
	1	2	3	1 и 2	2 и 3	1 и 3
Альдегідфенілгідрозони, АФГ, у.о./г, (270 нм)	17,12±1,53 *	11,28±1,05	5,86±0,18*	51,77 %	92,49 %	192,15 %
Кетонфенілгідрозони, КФГ, у.о./г, (363 нм)	6,94±0,57*	5,08±0,63	4,22±0,19*	36,61 %	20,38 %	64,45%
Супероксиддисмутаза, СОД, у.о./мг/хв	85,14±7,82 *	109,36±11,48	168,42±20,1 5*	28,45 %	99,73 %	156,54 %
Каталаза, мкат/мг білка	4,05±0,39*	5,95±0,51	7,84±0,68*	46,91 %	31,76 %	93,58%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У пацієнтів групи порівняння із АП були визначені наступні рівні АФГ та КФГ після I ступіні лікування за допомогою ГКС: 17,12±1,53 та 6,94±0,57 у.о./г ($p < 0,05$) відповідно; та СОД і каталази: 85,14±7,82 у.о./мг/хв ($p < 0,05$) і 4,05±0,39 мкат/мг білка ($p < 0,05$) відповідно, значно поступаючись динаміці депресії АФГ та КФГ і елевації СОД та каталази наступних ступіней проведеного лікування ГКС, а також основній групі, проте в цілому динаміка нейтралізації процесів оксидативного стресу в цій групі пацієнтів із АП була однозначно позитивною порівняно із аналогічними показниками цієї ж групи до лікування.

Суттєве зниження показників оксидативного стресу відмічено у пацієнтів групи порівняння із АП на II ступіні ГКС терапії: зниження рівня АФГ до 11,28±1,05 у.о./г, КФГ – до 5,08±0,63 у.о./г, та підвищення активності антиоксидантних ферментів СОД до 109,36±11,48 у.о./мг/хв і каталази до 5,95±0,51 мкат/мг білка.

На фоні проведеної патогенетичної ГКС терапії у групі порівняння у хворих із АП відзначено на III ступіні введення підтримуючої дози гормонів зниження рівня АФГ до 5,86±0,59 у.о./г ($p < 0,05$), КФГ – до 4,22±0,39 у.о./г ($p < 0,05$), та підвищення активності антиоксидантних ферментів – СОД до

218,42±20,15 у.о./мг/хв ($p<0,05$) і каталази до 7,84±0,68 мкат/мг білка ($p<0,05$).

Порівнюючи показники АФГ та КФГ у пацієнтів із АП групи порівняння на різних етапах введення ГКС між собою, можна відзначити, що за рівнем АФГ хворі із АП на II ступіні випереджала групу хворих III ступіні на 92,49%, а група АП на I ступіні мала на 51,77 та 192,15% вище показники АФГ порівняно із II і III ступіннями лікування відповідно. Щодо КФГ, то хворі групи порівняння із АП на I ступіні мали на 36,61 та 64,45% вищі значення цього маркера порівняно із хворими II і III ступіней відповідно, а між собою дві останні групи відрізнялися на 20,38% із більшими значеннями КФГ у пацієнтів під час II етапу лікування АП за допомогою ГКС.

Супероксиддисмутаза на 99,73% мала вищу активність після лікування хворих III ступіні порівняно із хворими II ступіні, та на 156,54% вище порівняно із I ступінню введення ГКС. Між I та II ступіннями лікування пацієнтів групи порівняння із АП різниця в значеннях СОД була менш суттєвою і складала 28,45% на користь II-ї.

Каталаза також була більш активною після лікування ГКС саме на III ступіні та перевищувала аналогічні показники II ступіні на 31,76% та I – на 93,58%. Різниця у значеннях активності каталази між групами I і II ступіней введення ГКС складала 46,91% на користь II-ї (рис. 3.6).

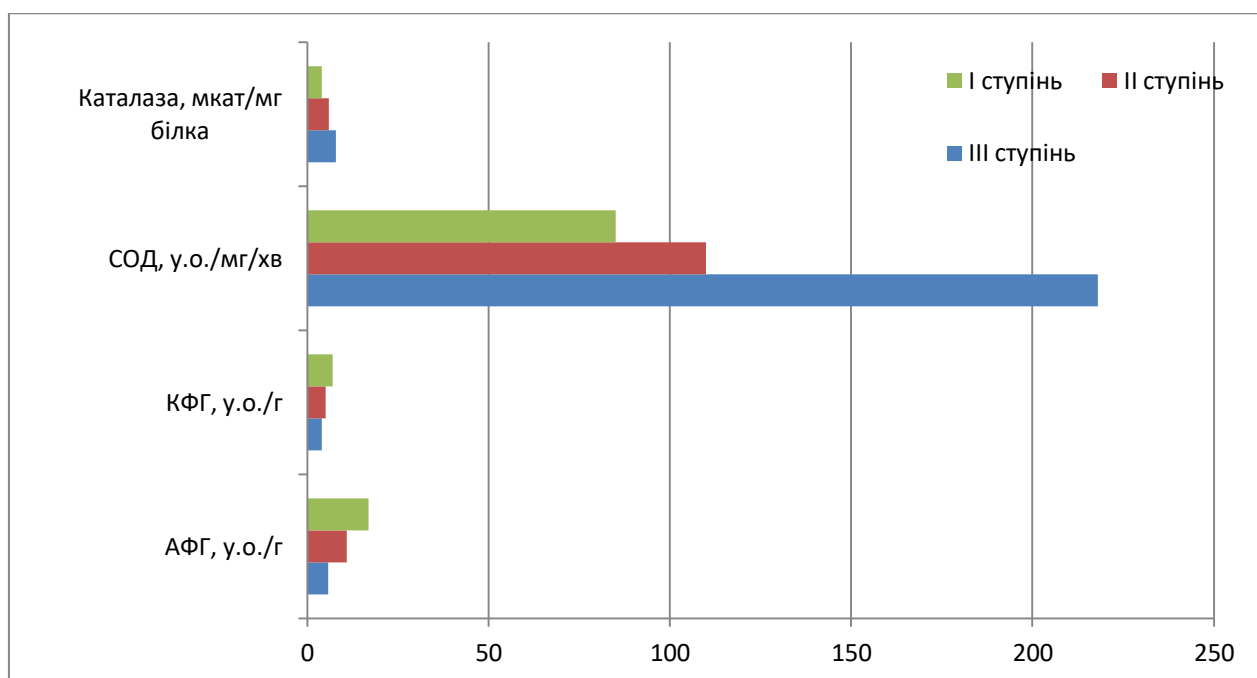


Рисунок 3.6 – Показники оксидативного стресу пацієнтів групи порівняння із АП в умовах проведеного поетапного лікування глюкокортикостероїдами

Аналіз показників окислювальної модифікації білків у хворих на АП виявив суттєві відмінності інтенсивності ендогенної інтоксикації між основною групою, групою порівняння і групою контролю. У пацієнтів обох груп АП до лікування зареєстровано достовірне збільшення рівня АФГ, а також КФГ, які характеризують збільшення ступеню окислювальної деструкції білкової молекули та знижені потенційні резервні можливості організму до значного нівелювання проявів оксидативного стану.

На I ступіні лікування, коли хворі на АП отримували великі дози ГКС, ці показники АФГ і КФГ незначно знижувалися. На II ступіні лікування, коли проводилось зниження доз гормонів, усі показники були ще нижче, ніж на I-й, але були статистично достовірно вище, ніж у контрольної групи. А на III ступіні, коли хворий на АП амбулаторно отримував підтримуючі дози гормонів, показники ОМБ були наближені до значень контрольної групи. Проте, в основній групі пацієнтів із АП, яка додатково до ГКС отримувала антиоксидант армадин, відзначається більш суттєве зниження маркерів деструкції білкових молекул – АФГ і КФГ, а також більша активність СОД та

каталази після всіх етапів лікування, а також на кожному із них окремо, ніж у групі порівняння АП, яка отримувала лише системні ГКС у три ступіні.

Таким чином, наявність ендогенної інтоксикації маніфестується значним підвищенням усіх видів карбонільних похідних. Наявність синдрому ендогенної інтоксикації характеризується підвищенням рівня загальної окислювальної модифікації білків. Це обумовлює накопичення і циркуляцію у крові патологічних ендотоксинів і призводить до необхідності призначення лікарських препаратів дезінтоксикаційного характеру. Слід відмітити, що ендогенна інтоксикація була досить високою у хворих на АП навіть на III ступіні лікування на фоні невисоких доз ГКС, що потребує прийом корегуючи препаратів для усунення порушень гомеостазу весь період лікування гормональними засобами. Препарат армадин продемонстрував високу антиоксидантну здатність в умовах даної патології шкіри на фоні прийому різних доз ГКС.

Ідентифікація маркерів нітрозативного стресу в основній групі пацієнтів із АП на різних ступінях введення системних ГКС+армадин представлена в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів основної групи після проведеного лікування глюкокортикостероїдами+армадин (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Основна група, I ступінь лікування n=30	Основна група, II ступінь лікування n=28	Основна група, III ступінь лікування n=24	Величина різниці між групами		
	1	2	3	1 и 2	2 и 3	1 и 3
Вільні метаболіти (NO_2^-), мкМ/г	10,29 $\pm$ 1,14*	5,15 $\pm$ 0,58	4,13 $\pm$ 0,41*	99,81%	24,70%	149,15%

тканини						
NO-синтаза, нмоль/мг/ білка/хв	5,82±0,56*	3,74±0,49	2,31±0,21*	55,61%	61,9%	151,95%
L-аргінін, мкмоль/г ткан.	1,80±0,09*	2,48±0,15	4,12±0,30*	37,78%	66,13%	128,89%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Відзначається депресія рівня вільних метаболітів NO_2^- та активності NO-синтази на III ступіні до рівня $4,13 \pm 0,41$ мкМ/г тканини та $2,31 \pm 0,21$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно, на II-й – до $5,15 \pm 0,58$ мкМ/г тканини та $3,74 \pm 0,49$ нмоль/мг/білка/хв відповідно, а на I ступіні лікування хворих АП основної групи – до $10,29 \pm 1,14$ мкМ/г тканини та $5,82 \pm 0,56$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно.

Суттєвий приріст рівня L-аргініна на фоні призначення системної ГКС+армадин терапії відбувся у хворих із АП основної групи на III ступіні – до $4,12 \pm 0,30$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$), у хворих на II-й – до $2,48 \pm 0,15$ мкмоль/г тканини та на I ступінь – до $1,80 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$), демонструючи позитивний вплив на перебіг процесів нітрозативного стресу гормональної терапії на всіх щаблях застосування ГКС+армадин у пацієнтів із АП в основній групі.

Вільні метаболіти NO_2^- у більшій кількості після лікування пацієнтів основної групи із АП ГКС+армадин препаратами зафіксовані на I ступіні гормональної терапії на рівні 99,81 та 149,15% вище порівняно із II і III ступіннями, а між собою дві останні групи відрізняються за детекцією вільних метаболітів NO_2^- на 24,70% на користь II-ї.

Найвища активність NO-синтази після терапевтичного курсу ГКС+армадин зафіксована на I ступіні, превалюючи над II і III-ю на 55,61 та 151,95% відповідно. Різниця за рівнем активності NO-синтази між II і III

ступіннями лікування АП в основній групі системними ГКС+армадин склала 61,9% на користь II-ї.

Найвищі показники L-аргініну після проведеного лікування були визначені на III ступіні лікування і значення його були на 66,13 та 128,89% вище порівняно із II і I-ою, а між собою I і II ступіні введення ГКС+армадин за рівнем L-аргініну відрізнялися на 37,78% на користь останньої (рис. 3.7).

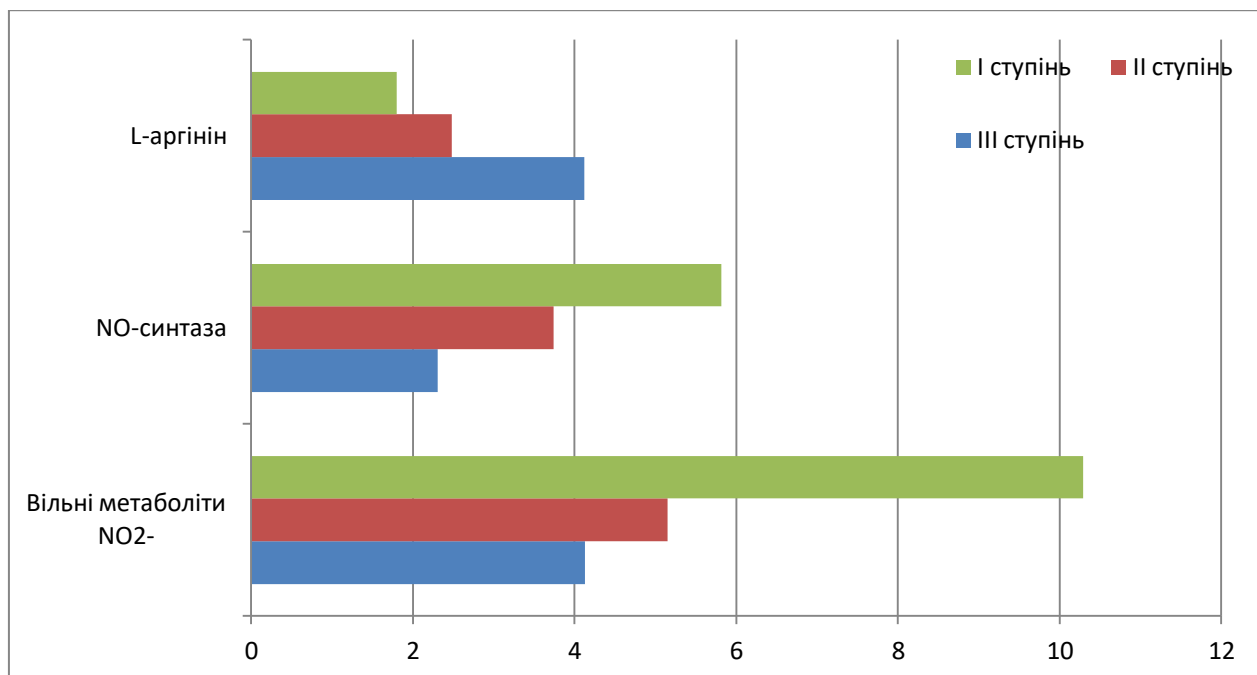


Рисунок 3.7 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів основної групи після проведеного поетапного лікування глюкокортикостероїдами та армадином

Ідентифікація маркерів нітрозативного стресу пацієнтів групи порівняння із АП на різних щабелях введення системних ГКС представлена в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів групи порівняння після проведеного лікування глюкокортикостероїдами (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група порівняння, I	Група порівняння, II	Група порівняння,	Величина різниці між
-----------	---------------------	----------------------	-------------------	----------------------

	ступінь лікування n=17	ступінь лікування n=17	III ступінь лікування n=17	групами		
	1	2	3	1 и 2	2 и 3	1 и 3
Вільні метаболіти (NO ₂ ⁻), мкМ/г тканини	12,41±1,35*	6,09±0,52	4,82±0,46*	103,78%	26,35%	157,47%
NO-синтаза, нмоль/мг/білка/хв	6,37±0,61*	4,38±0,45	2,85±0,29*	45,43%	53,68%	123,51%
L-аргінін, мкмоль/г ткан.	1,66±0,09*	2,27±0,20	3,88±0,32*	36,75%	70,93%	133,73%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Після проведеного дослідження маркерів було виявлено зниження рівня вільних метаболітів NO₂⁻ та активності NO-синтази на III ступіні до рівня 4,82±0,46 мкМ/г тканини та 2,85±0,29 нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно, на II-й – до 6,09±0,52 мкМ/г тканини та 4,38±0,45 нмоль/мг/білка/хв відповідно, а на I ступіні лікування хворих АП групи порівняння – до 12,41±1,35 мкМ/г тканини та 6,37±0,61 нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно.

Виражене зростання рівня L-аргініна на фоні призначення системної ГКС терапії відбувся у хворих із АП групи порівняння на III ступіні – до 3,88±0,32 мкмоль/г тканини ($p < 0,05$), у хворих на II-й – до 2,27±0,20 мкмоль/г тканини та на I ступіні – до 1,66±0,09 мкмоль/г тканини ($p < 0,05$), демонструючи позитивний вплив на перебіг процесів нітрозативного стресу гормональної терапії на всіх ступінях застосування ГКС у пацієнтів із АП в групі порівняння.

Вільні метаболіти NO_2^- у більшій кількості після лікування пацієнтів групи порівняння із АП ГКС препаратами зафіксовані на I ступіні гормональної терапії, у якій цей маркер на 103,78 та 157,47% вище порівняно із II і III-ю, а між собою дві останні групи відрізняються за детекцією вільних метаболітів NO_2^- на 26,35% на користь II ступіні.

Найвища активність NO-синтази після терапевтичного курсу ГКС зафіксована на I ступіні, превалюючи над II і III-ю на 45,43 та 123,51% відповідно. Різниця за рівнем активності NO-синтази між II і III ступіннями лікування АП в групі порівняння системними ГКС склала 53,68% на користь II ступіні.

L-аргінін у найбільших кількостях після проведеного лікування був визначений на III ступіні лікування і значення його були на 70,93 та 133,73% вище порівняно із II і I ступіннями, а між собою I і II ступіні введення ГКС за рівнем L-аргініну відрізнялися на 36,75% на користь останньої (рис. 3.8).

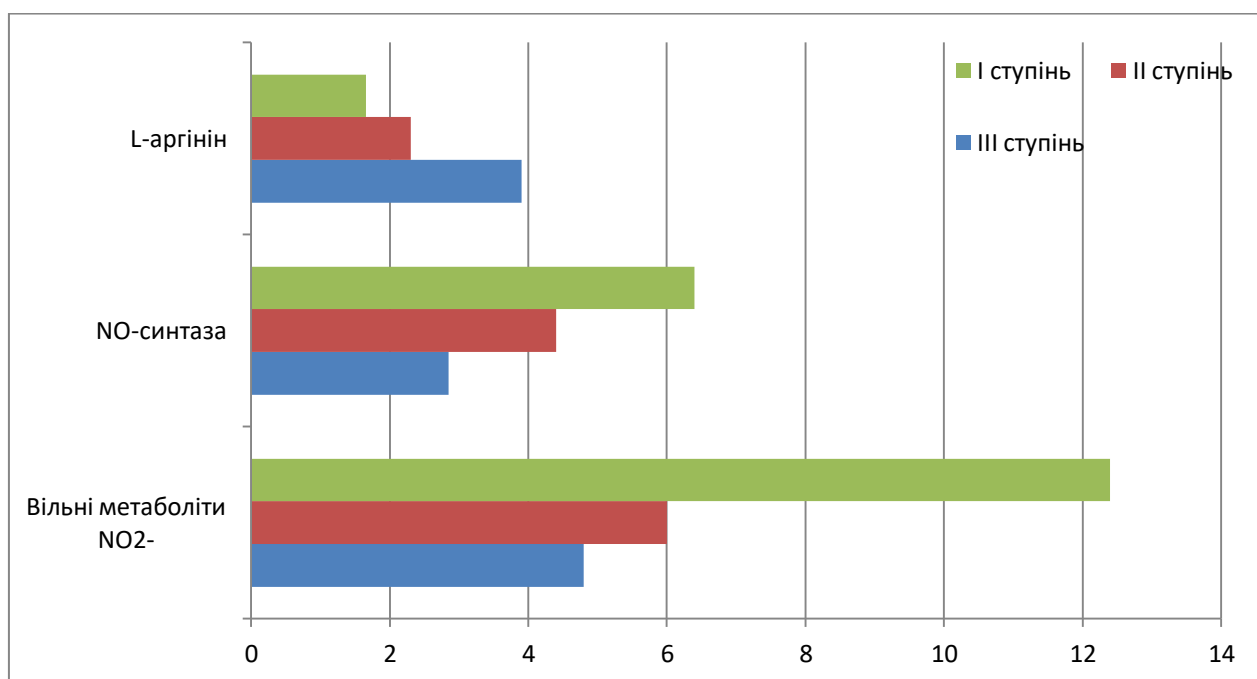


Рисунок 3.8 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів групи порівняння в умовах патології АП після проведеного поетапного лікування глюкокортикостероїдами

Отже, проведена нами системна гормональна терапія ГКС призводить до суттєвого зниження у пацієнтів із АП обох груп рівнів маркерів оксидативного стресу – АФГ, КФГ та до приросту активності антиоксидантних ферментів СОД та каталази. Також даний терапевтичний курс покращив показники нітрозативного стресу у пацієнтів із АП: відбулося зниження таких показників, як вільні метаболіти NO_2^- , NO-синтаза, а також збільшення рівня L-аргініну у хворих на АП на всіх ступінях лікування із найкращим результатом на етапі підтримуючої гормональної терапії, а також із більш вираженою позитивною динамікою у пацієнтів основної групи АП на тлі додаткового включення у терапевтичну схему препарату армадин.

Посилення процесів метаболізму NO-синтази, як видно з ориманих нами результатів, проявлялось у вигляді значного підвищення активності NO-синтази у хворих обох груп на АП до початку лікування, що було статистично достовірним ($p < 0,05$). Після початку лікування ГКС хворих на АП, а особливо у поєднанні з армадином, рівень NO-синтази різко знижувався, але був достатньо високим на I і II ступінях терапії, у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що при прийомі гормонів у підтримующих дозах в умовах амбуланса через 4-6 місяців після виписки із стаціонару, рівень NO-синтази різко зменшувався до величин, які були близькими до здорових осіб, що було статистично значимо ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на АП обох груп ми виявили високий рівень активності NO-синтази, вільних метаболітів NO, що викликає патологічну дію NO на різні органи і системи, а в першу чергу на серцево-судинну, при лікуванні ГКС рівень активності NO-синтази різко знижується, особливо на III ступіні лікування при прийомі підтримуючих доз гормонів і в поєднанні з армадином в основній групі хворих на АП. Регулюючим фактором є діяльність NO-синтази, що свідчить про те, що при АП немає однозначного позитивного або негативного впливу окису азоту при його відповідній концентрації: як підвищення, так і зниження показників. Тому абсолютно обґрунтоване для зменшення патологічної дії NO призначення хворим на АП

адекватних доз ГКС. Однак при подальшій стаціонарно-амбулаторній терапії, яка триває роками, при різному зниженні NO, що також обумовлює негативний вплив на організм, необхідний постійний контроль рівня NO-синтази. Це дозволить при його істотному зниженні рекомендувати корегувальну терапію шляхом призначення хворим статинів, які підвищують його рівень.

Для визначення діагностичної значимості оцінки показника СОД для прогностичної оцінки активності АП (за індексом площі ураження при пухирчатці, PDAI), ми провели ROC-аналіз із розрахунком оптимальної точки поділу СОД.

У логістичній регресії ROC-крива побудована як доповнення до аналізу – за кількісним значенням ймовірності віднесення спостереження до тієї чи іншої групи, розрахованим у ході регресійного аналізу з оцінкою площі під ROC-кривою (AUC), як інтегральної міри діагностичної ефективності. Також розраховували раціональне порогового значення для оптимального співвідношення чутливості і специфічності.

Крива за даними ROC аналізу на основі результатів логістичної регресії наведена на рис. 3.9.

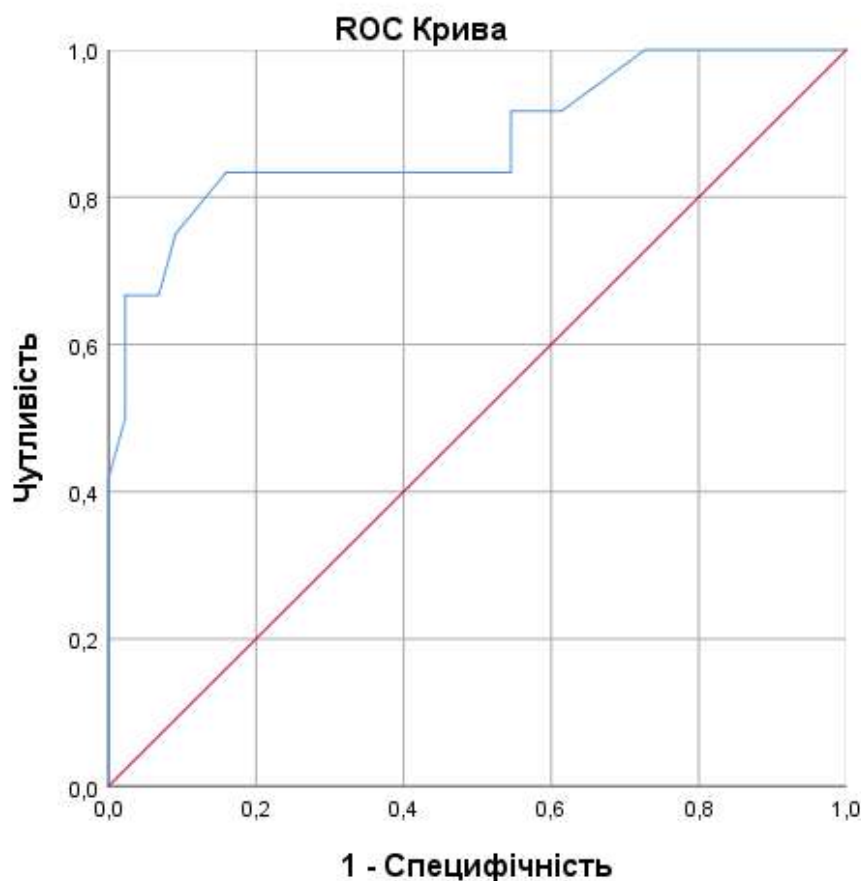


Рисунок 3.9 – Крива за даними ROC аналізу на основі результатів логістичної регресії

Класифікатор (поріг або точка відсікання, cut-off value) після розрахунків склав близько 50 у.о./мг/хв), показуючи найкраще оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо прогнозування зростання індексу PDAI, причому площа під ROC-кривою та віссю частки помилково позитивних класифікацій, склала 0,877, що, поряд із оцінкою довірчого інтервалу (навіть нижня межа більше 0,5), говорить про статистично значущий адекватний підбор порогового значення.

Таким чином, за даними ROC-аналізу, отримано статистично обґрунтовану порогову величину СОД (предикторне значення 50 у.о./мг/хв), як неінвазивного статистично достовірного маркера, 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 перебігу патологічного процесу 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 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$). 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 $p<0,001$).

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 мали 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%ДІ), 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 ($p>0,41$). 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 його як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу у хворих цієї категорії.

Резюме

У хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи і групи порівняння, на відміну від здорових осіб, встановлений статистично достовірно високий рівень NO-синтази та вільних метаболітів NO у пацієнтів, які попередньо не отримували лікування. Також у цих пацієнтів виявлено підвищення значень маркерів оксидативного стресу – АФГ та КФГ, інактивація протекторних ензимів – СОД та каталази.

Терапія цих хворих глюкокортикостероїдами у комбінації з антиоксидантами (армадин) сприяла зниженню рівня маркерів оксидативного стресу (АФГ, КФГ), нітрозативного стресу (NO-синтаза, вільні метаболіти NO) ($p < 0,05$), а також активувало антиоксидантну систему захисту організму (СОД, каталаза, L-аргінін) і позитивно впливала на усунення клінічних проявів пухирчатки, особливо виражена позитивна клініко-лабораторна динаміка зафіксована на III ступіні лікування обох груп, а також у пацієнтів основної групи з АП, які отримували додатково до системних ГКС препарат армадин, порівняно із групою контролю і відносно групи порівняння пацієнтів із АП (стосовно альдегідфенілгідразонів вище на 20,04%) .

При переводі хворих на амбулаторне лікування підтримуючими дозами глюкокортикостероїдних гормонів, рівень NO-синтази продовжував знижуватися, що вимагає терапевтичної корекції.

Визначення рівня NO-синтази у хворих на акантолітичну пухирчатку може служити прогностичним фактором для терапевтичного регулювання його за допомогою відповідних доз глюкокортикостероїдів.

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 кожних проявів. 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).

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 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$).

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 $p<0,001$).

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 мали 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%ДІ), 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 ($p > 0,41$). 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 його як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу у хворих цієї категорії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах: [2], [3], [4], [5], [6], [7].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ЗМІН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АКАНТОЛІТИЧНОЮ ПУХИРЧАТКОЮ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ

4.1. Вплив акантолітичної пухирчатки на динаміку маркерів тіол-дисульфідної системи

Надзвичайно важливими у підтримці функціональної активності клітин усього організму є глутатіон і ферменти глутатіонового метаболізму. Виявлено, що глутатіон може безпосередньо модулювати проліферацію клітин різних органів та систем організму, в тому числі і шкіри. Метаболічну роль глутатіону і ферментів глутатіонового обміну також пов'язують з антиоксидантними процесами. Передбачається, що синтез і відновлення глутатіону через глутатіонредуктазу забезпечує повноцінні ефекторні функції імунної системи, які спрямовані на елімінацію пошкоджених та нежиттєздатних клітин організму, а низька активність ферментів біотрансформації ксенобіотиків призводить до зміни імунного гомеостазу через утворення реактивних метаболітів ксенобіотиків із подальшим їх нековалентним зв'язуванням з макромолекулами клітин і утворенням «кон'югованих антигенів».

При обстеженні осіб із групи контролю ми визначили, що глутатіонредуктаза знаходилася на рівні $11,28 \pm 0,19$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$), у пацієнтів із АП основної групи глутатіонредуктаза становила $6,44 \pm 0,59$ мкМ/мг білка/хв, та була на 75,16% нижче від аналогічного маркера попередньої групи ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Стан глутатіонової системи у пацієнтів основної групи до початку лікування ($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Пацієнти основної групи до лікування, n=30	Величина різниці між групами

Глутатіонредуктаза, мкМ/мг білка/хв	11,28±0,19	6,44±0,59*	75,16%
Глутатіонпероксидаза, мкМ/мг білка/хв	70,18±7,24	38,73±3,27*	81,20%
Віднов. глутатіон (GSH), мкМ/мг біл.	1,09±0,08	0,65±0,06*	67,69%
Окисл. глутатіон (GSSG), мкМ/мг біл.	0,37±0,04	0,54±0,05*	45,95%
Відновлені тіоли, мМ/мг білка	10,28±0,92	5,03±0,57*	104,37%
Окислені тіоли, мМ/мг білка	8,75±0,71	15,48±1,26*	76,91%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Значення глутатіонпероксидази у людей із групи контролю становило $70,18 \pm 7,24$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$), перевищуючи аналогічний показник групи пацієнтів із АП основної групи на 81,20%. Показник глутатіонпероксидази у хворих на пухирчатку пацієнтів був на рівні $38,73 \pm 3,27$ мкМ/мг білка/хв.

На фоні перебігу основних етапів патологічного процесу шкіри у пацієнтів із АП основної групи, можливо, відбулося суттєве зниження рівня відновленого глутатіону (GSH). Він визначений на рівні $0,65 \pm 0,06$ мкМ/мг білка, а різниця у відсотках порівняно із здоровими людьми складала 67,69% ($p < 0,05$).

Також відмічається приріст значень окисленого глутатіону (GSSG) у групі пацієнтів із АП в основній групі, значення цього маркера тіол-дисульфідного балансу визначалися на рівні $0,54 \pm 0,05$ мкМ/мг білка, перевищуючи аналогічний показник групи контролю на 45,95% ($p < 0,05$).

Результатом порушення рівновали між окисленими та відновленими тіолами на фоні розвитку АП у пацієнтів основної групи до проведення терапевтичного курсу за допомогою ГКС+армадин, стало зниження рівня відновлених тіолів до значень $5,03 \pm 0,57$ мМ/мг білка, відсоткова різниця між

даною групою та значеннями аналогічного маркера здорових людей становила 104,37% ($p < 0,05$).

До характерних змін балансу тіол-дисульфідної системи в умовах активації процесів окисдативного та нітрозативного стресів до терапевтичних заходів слід віднести зростання показників окислених тіолів у основній групі із АП: окислені тіоли були на рівні – $15,48 \pm 1,26$ мМ/мг білка ($p < 0,05$), відображаючи тяжкість перебігу патологічного процесу, та перевищуючи аналогічні показники контрольної групи на 76,91% (рис. 4.1).

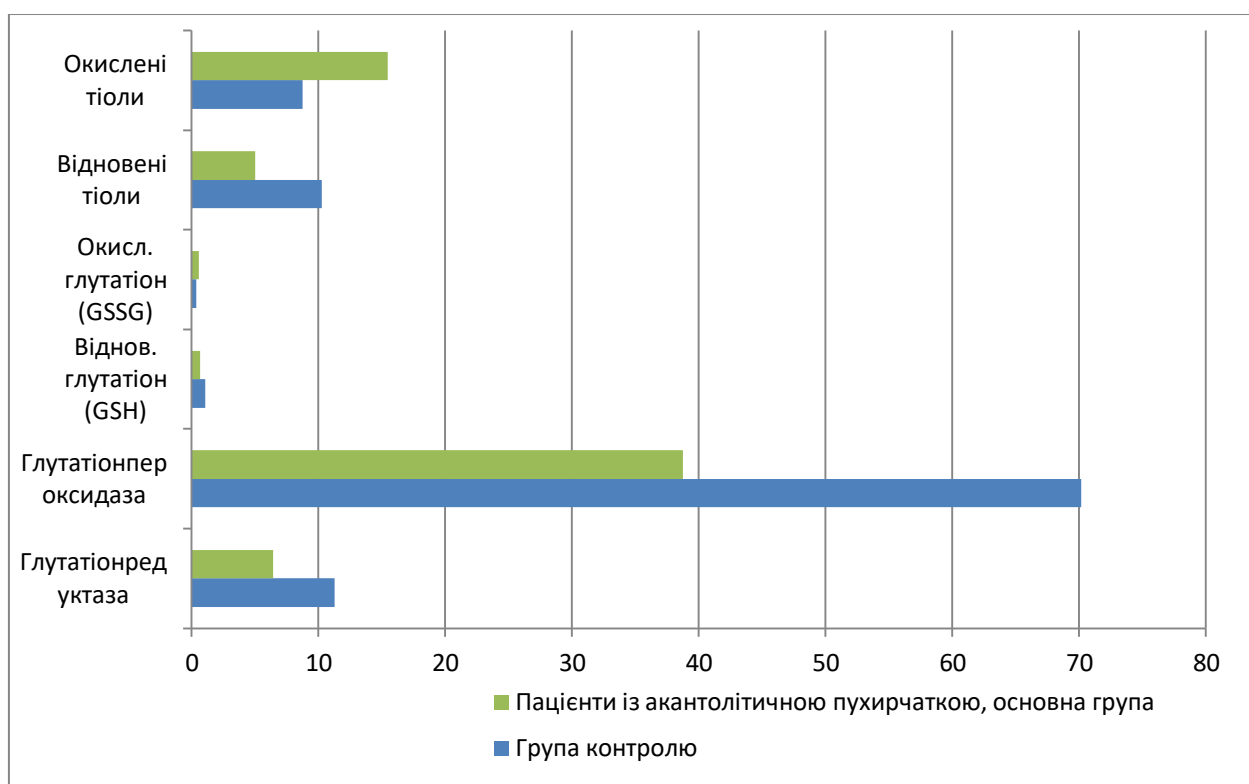


Рисунок 4.1 – Стан глутатіонової системи основної групи пацієнтів в умовах розвитку акантолітичної пухирчатки до проведеного лікування

Стан глутатіонової системи у пацієнтів групи порівняння в умовах патології АП до проведеного лікування представлено в таблиці 4.2. У пацієнтів із АП групи порівняння глутатіонредуктаза становила $6,58 \pm 0,61$ мкМ/мг білка/хв, та була на 71,43% нижче від аналогічного маркера групи контролю ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Стан глутатіонової системи у пацієнтів групи порівняння до початку лікування ($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Пацієнти з АП групи порівняння до лікування, n=17	Величина різниці між групами
Глутатіонредуктаза, мкМ/мг білка/хв	11,28±0,19	6,58±0,61*	71,43%
Глутатіонпероксидаза, мкМ/мг білка/хв	70,18±7,24	36,29±3,15*	93,39%
Віднов. глутатіон (GSH), мкМ/мг біл.	1,09±0,08	0,63±0,06*	73,02%
Окисл. глутатіон (GSSG), мкМ/мг біл.	0,37±0,04	0,51±0,05*	37,84%
Відновлені тіоли, мМ/мг білка	10,28±0,92	5,26±0,52*	95,44%
Окислені тіоли, мМ/мг білка	8,75±0,71	13,95±1,31*	59,43%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Значення глутатіонпероксидази у людей із групи контролю становило 70,18±7,24 мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$), перевищуючи аналогічний показник групи пацієнтів із АП групи порівняння на 93,39%. Показник глутатіонпероксидази у хворих на пухирчатку пацієнтів був на рівні 36,29±3,15 мкМ/мг білка/хв.

На фоні перебігу основних етапів патологічного процесу шкіри у пацієнтів із АП групи порівняння відбулося суттєве зниження рівня відновленого глутатіону (GSH), він визначений на рівні 0,63±0,06 мкМ/мг білка, а різниця у відсотках порівняно зі здоровими людьми складала 73,02% ($p < 0,05$).

Також відмічається приріст значень окисленого глутатіону (GSSG) у групі пацієнтів із АП в групі порівняння, значення цього маркера тіол-

дисульфідного балансу визначалися на рівні $0,51 \pm 0,05$ мкМ/мг білка, перевищуючи аналогічний показник групи контролю на 37,84% ($p < 0,05$).

Результатом порушення рівноваги між окисленими та відновленими тіолами на фоні розвитку АП у пацієнтів групи порівняння до проведення терапевтичного курсу за допомогою ГКС, стало зниження рівня відновлених тіолів до значень $5,26 \pm 0,52$ мМ/мг білка, відсоткова різниця між даною групою та значеннями аналогічного маркера здорових людей становила 95,44% ($p < 0,05$).

До характерних змін балансу тіол-дисульфідної системи в умовах активації процесів окисдативного та нітрозативного стресів до терапевтичних заходів слід віднести зростання показників окислених тіолів у групі порівняння із АП: окислені тіоли були на рівні – $13,95 \pm 1,31$ мМ/мг білка ($p < 0,05$), відображаючи тяжкість перебігу патологічного процесу, та перевищуючи аналогічні показники контрольної групи на 59,43% (рис. 4.2).

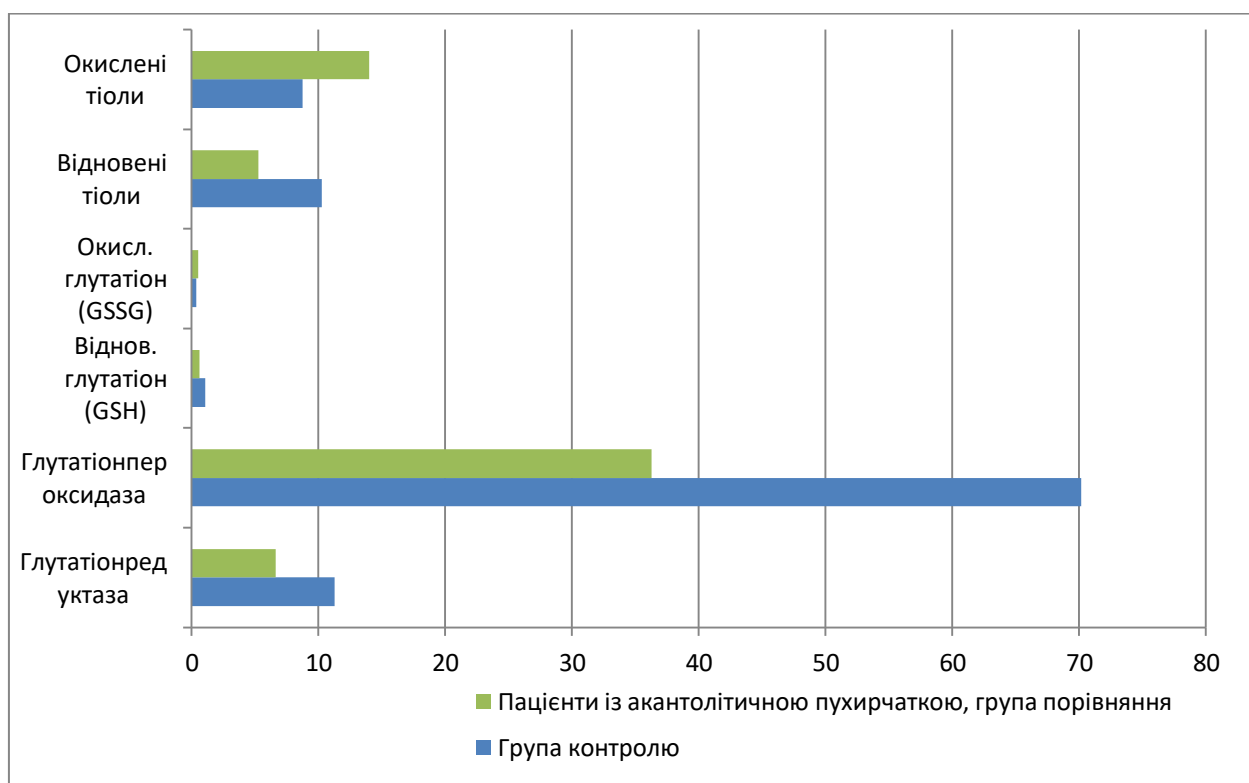


Рисунок 4.2 – Стан глутатіонової системи групи порівняння пацієнтів в умовах розвитку акантолітичної пухирчатки до проведеного лікування

Таким чином, отримані нами показники тіол-дисульфідного балансу до проведення терапевтичних заходів в обох групах з АП свідчать про те, що на фоні перебігу даного дерматологічного захворювання відзначається суттєвий приріст маркерів окислення: окисленого глутатіону та окислених тіолів; і зниження рівня маркерів відновних процесів: глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, відновленого глутатіону, відновлених тіолів. Ці зміни системно відображають реакцію антиоксидантної системи організму людини в умовах патології АП – розвиток депривації глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи при активації процесів окислативного та нітрозативного стреса та декомпенсація антиоксидантної системи в цілому із розвитком пошкодження ключових клітин та органів-мішеней, передусім шкірного покриву.

4.2. Стан тіол-дисульфідної системи у хворих на акантолітичну пухирчатку на тлі системної глюкокортикостероїдної терапії

Позитивний вплив комбінації ГКС+армадин був відзначений в нашому дослідженні щодо стану компонентів глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи, котрий виявився у підвищенні кількості відновленого глутатіону, відновлених SH-груп, підвищенні активності ГР і ГПР на тлі зниження рівнів окисленого глутатіону, окислених тіолів у пацієнтів основної групи із АП (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Стан глутатіонової системи у пацієнтів основної групи в умовах патології АП після проведеного лікування ГКС+армадин ($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Основна група, I ступінь лікування n=30	Основна група, II ступінь лікування n=28	Основна група, III ступінь лікування n=24	Величина різниці між групами

	1	2	3	1 и 2	2 и 3	1 и 3
Глутатіонредуктаза, мкМ/мг білка/хв	8,51±0,87*	10,83±0,99	15,47±1,26*	27,26%	42,84%	81,79%
Глутатіонпероксидаза, мкМ/мг білка/хв	49,81±5,14*	72,54±7,18	95,19±9,11*	45,63%	31,22%	91,11%
Віднов. глутатіон (GSH), мкМ/мг біл.	0,81±0,08*	0,94±0,09	1,52±0,13*	16,05%	61,70%	87,65%
Окисл. глутатіон (GSSG), мкМ/мг біл.	0,42±0,05*	0,38±0,04	0,21±0,03*	10,53%	80,95%	100%
Відновлені тіоли, мМ/мг білка	8,51±0,92*	11,42±1,08	15,64±1,23*	34,19%	36,95%	83,78%
Окислені тіоли, мМ/мг білка	11,57±1,02*	9,48±0,91	6,25±0,69*	22,05%	51,68%	85,12%

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Після проведеного комбінованого курсу терапії системними ГКС+армадин у пацієнтів із АП основної групи на III ступіні ми виявили приріст рівнів глутатіонредуктази до $15,47 \pm 1,26$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$); на II ступіні цей маркер визначався на рівні $10,83 \pm 0,99$ мкМ/мг білка/хв, а різниця між даними групами складала 42,84%. При обстеженні пацієнтів із АП основної групи після I ступіні введення ГКС+армадин – глутатіонредуктаза становила $8,51 \pm 0,87$ мкМ/мг білка/хв, та була на 81,79% нижче від аналогічного маркера пацієнтів із АП після III ступіні та на 27,26% нижче порівняно із II ступінню ($p < 0,05$).

Також зафіксований приріст глутатіонпероксидази після гормонального патогенетичного лікування в поєднанні з армадином в основній групі хворих із АП після III ступіні до $95,19 \pm 9,11$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$). Це значення було найвищим серед обстежених груп пацієнтів усіх рівнів, перевищуючи аналогічний показник II ступіні на 31,22% та I-ї – на 91,11%. Показник глутатіонпероксидази на II ступіні лікування був на рівні $72,54 \pm 7,18$ мкМ/мг білка/хв, а на I ступіні відзначався на рівні $49,81 \pm 5,14$

мкМ/мг білка/хв ($p<0,05$), різниця між рівнями даного маркера цих щаблів склала 45,63%.

Проведена нами патогенетична терапія ГКС+армадин достовірно призводила до росту рівня відновленого глутатіону (GSH). Так, зокрема після III ступіні лікування, він знаходився на рівні $1,52\pm 0,13$ мкМ/мг білка, перевищуючи аналогічний показник I та II ступіней введення ГКС+армадин на 87,65 та 61,70% відповідно ($p<0,05$). В основній групі пацієнтів із АП на II ступіні відновлений глутатіон визначений на рівні $0,94\pm 0,09$ мкМ/мг білка, а на I ступіні – $0,81\pm 0,08$ мкМ/мг білка, а різниця у відсотках між цими рівнями складала 16,05% ($p<0,05$).

Також відмічається зниження окисленого глутатіона (GSSG) на всіх етапах проведеного лікування гормональними препаратами, навіть у поєднанні з армадином. Найбільші значення цього маркера тіол-дисульфідного балансу визначалися у пацієнтів основної групи після I ступіні введення ГКС – $0,42\pm 0,05$ мкМ/мг білка, перевищуючи аналогічний показник III ступіні на 100%, та II-ї – на 10,53% ($p<0,05$). Значення окисленого глутатіона на II ступіні лікування становило $0,38\pm 0,04$ мкМ/мг білка, а на III ступіні – $0,21\pm 0,03$ мкМ/мг білка, у відсотках різниця між цими рівнями обстеження складала 80,95% ($p<0,05$).

Проведений курс лікування ГКС+армадин у пацієнтів основної групи із АП сприяв тому, що рівень відновених тіолів суттєво підвищувався протягом кожної ступіні терапії обстежених пацієнтів, зокрема на III-й, тобто на тлі підтримуючої терапії ГКС відновлені тіоли визначалися на рівні $15,64\pm 1,23$ мМ/мг білка, перевищуючи значення цього маркера II ступіні на 36,95%, та значення відновених тіолів I щабля на 83,78% ($p<0,05$). Значення відновлених тіолів основної групи пацієнтів із АП на II ступіні становило $11,42\pm 1,08$ мМ/мг білка, а на I-й – $8,51\pm 0,92$ мМ/мг білка, відсоткова різниця між даними терапевтичними рівнями визначена у 34,19% ($p<0,05$).

Під час I ступіні введення значних доз ГКС+армадин пацієнтам основної групи, окислені тіоли демонстрували зниження їх рівня після

застосування лікувальної методики, проте порівняно із іншими ступіннями були на найвищому рівні – $11,57 \pm 1,02$ мМ/мг білка ($p < 0,05$), відображаючи тяжкість перебігу патологічного процесу, та перевищуючи аналогічні показники II та III ступіней на 22,05 та 85,12% відповідно. У пацієнтів III ступіні окислені тіоли були на найнижчому рівні – $6,25 \pm 0,69$ мМ/мг білка ($p < 0,05$), а на II ступіні – на рівні $9,48 \pm 0,91$ мМ/мг білка, відсоткова різниця між даними етапами обстеження складає 51,68% (рис. 4.3).

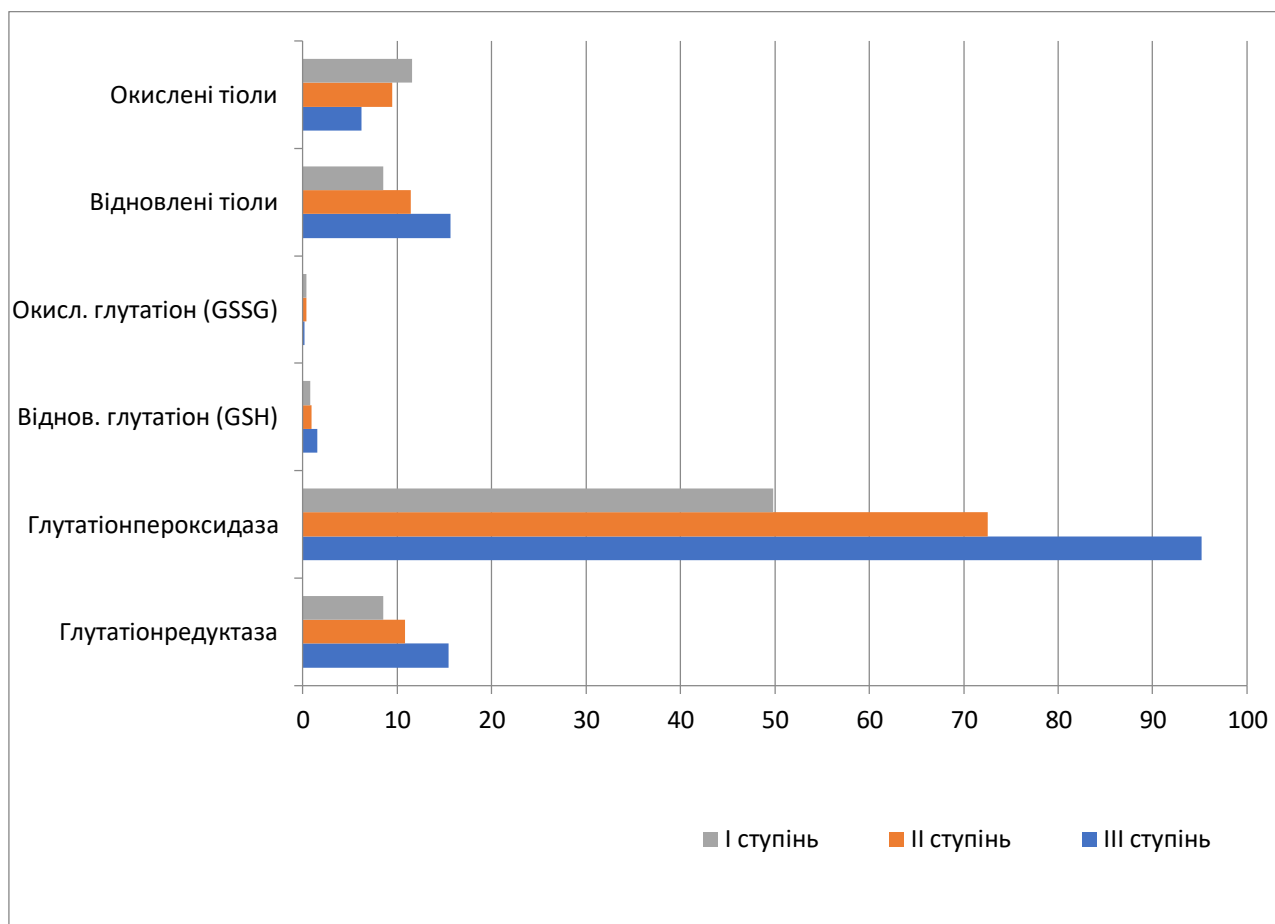


Рисунок 4.3 – Стан глутатіонової системи у пацієнтів основної групи після проведеного лікування системними глюкокортикостероїдами та армадином

Стан глутатіонової системи у пацієнтів групи порівняння після проведеного лікування ГКС представлено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Стан глутатіонової системи у пацієнтів групи порівняння після проведеного лікування ГКС ($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група порівняння, I ступінь лікування n=17	Група порівняння, II ступінь лікування n=17	Група порівняння, III ступінь лікування n=17	Величина різниці між групами		
	1	2	3	1 и 2	2 и 3	1 и 3
Глутатіонредуктаза, мкМ/мг білка/хв	8,03±0,75*	9,72±0,91	13,25±1,04 *	21,05 %	36,32 %	65,01 %
Глутатіонпероксидаза, мкМ/мг білка/хв	45,21±4,38 *	68,15±7,02	87,46±7,51 *	50,74 %	28,33 %	93,45 %
Віднов. глутатіон (GSH), мкМ/мг біл.	0,73±0,08*	0,84±0,08	1,43±0,11*	15,07 %	70,24 %	95,89 %
Окисл. глутатіон (GSSG), мкМ/мг біл.	0,47±0,05*	0,41±0,04	0,25±0,03*	14,63 %	64,0% 	88,0%
Відновлені тіоли, мМ/мг білка	7,63±0,71*	10,05±1,12	13,82±1,33 *	31,72 %	37,51 %	81,13 %
Окислені тіоли, мМ/мг білка	13,07±1,22 *	10,14±0,95	7,25±0,64*	28,90 %	39,86 %	80,28 %

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Після проведеного курсу терапії системними ГКС у пацієнтів із АП групи порівняння на III ступіні ми виявили приріст рівнів глутатіонредуктази до $13,25 \pm 1,04$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$), у хворих на АП групи порівняння на II ступіні цей маркер визначався на рівні $9,72 \pm 0,91$ мкМ/мг білка/хв, а різниця між даними групами складала 36,32%. При обстеженні пацієнтів із АП групи порівняння на I ступіні введення ГКС, глутатіонредуктаза становила $8,03 \pm 0,75$ мкМ/мг білка/хв, та була на 65,01% нижче від аналогічного маркера пацієнтів із АП на III та на 21,05% нижче порівняно із II ступінню ($p < 0,05$).

Також зафіксований приріст глутатіонпероксидази після гормонального патогенетичного лікування в групі порівняння хворих із АП

після III ступіні до $87,46 \pm 7,51$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$), це значення було найвищим серед обстежених груп пацієнтів усіх рівнів, перевищуючи аналогічний показник II ступіні на 28,33% та I ступіні на 93,45%. Показник глутатіонпероксидази на II ступіні лікування був на рівні $0,84 \pm 0,08$ мкМ/мг білка/хв, а на I ступіні відзначався на рівні $45,21 \pm 4,38$ мкМ/мг білка/хв ($p < 0,05$), різниця між рівнями даного маркера цих рівнів обстеження склала 50,74%.

Проведена нами патогенетична терапія ГКС достовірно призводила до росту рівня відновленого глутатіону (GSH), так зокрема після III ступіні лікувального етапу він знаходився на рівні $1,43 \pm 0,11$ мкМ/мг білка, перевищуючи аналогічний показник I та II ступіней введення ГКС на 95,89 та 70,24% відповідно ($p < 0,05$). У групі порівняння пацієнтів із АП на II ступіні відновлений глутатіон визначено на рівні $0,94 \pm 0,09$ мкМ/мг білка, а на I ступіні – $0,73 \pm 0,08$ мкМ/мг білка, а різниця у відсотках між цими рівнями обстеження склала 15,07% ($p < 0,05$).

Також відмічається поступове зниження рівнів окисленого глутатіона (GSSG) на всіх етапах проведеного лікування гормональними препаратами. Найбільші значення цього маркера тіол-дисульфідного балансу визначалися у пацієнтів групи порівняння після I ступіні введення ГКС – $0,47 \pm 0,05$ мкМ/мг білка, перевищуючи аналогічний показник III-ї на 88,0%, та II ступіні – на 14,63% ($p < 0,05$). Значення окисленого глутатіона на II ступіні лікування становило $0,41 \pm 0,04$ мкМ/мг білка, а на III ступіні – $0,25 \pm 0,03$ мкМ/мг білка, у відсотках різниця між цими рівнями склала 64,0% ($p < 0,05$).

Проведений курс лікування ГКС у пацієнтів групи порівняння із АП сприяв тому, що рівень відновлених тіолів суттєво підвищувався протягом кожного етапу терапії. Зокрема, на III ступіні підтримуючої терапії ГКС відновлені тіоли визначалися на рівні $13,82 \pm 1,33$ мМ/мг білка, перевищуючи значення цього маркера II ступіні на 37,51%, та значення відновлених тіолів I ступіні на 81,13% ($p < 0,05$). Значення відновлених тіолів групи порівняння пацієнтів із АП на II ступіні становило $10,05 \pm 1,12$ мМ/мг білка, а на I ступіні

– $7,63 \pm 0,71$ мМ/мг білка, відсоткова різниця між даними терапевтичними рівнями визначена у 31,72% ($p < 0,05$).

Під час I ступіні введення значних доз ГКС пацієнтам групи порівняння окислені тіоли демонстрували зниження, проте порівняно із іншими ступіннями були на найвищому рівні – $13,07 \pm 1,22$ мМ/мг білка ($p < 0,05$), відображаючи тяжкість перебігу патологічного процесу, та перевищуючи аналогічні показники II та III ступіней на 28,90 та 80,28% відповідно. У пацієнтів III ступіні окислені тіоли були на найнижчому рівні – $7,25 \pm 0,64$ мМ/мг білка ($p < 0,05$), а на II-й – на рівні $10,14 \pm 0,95$ мМ/мг білка, відсоткова різниця між даними рівнями обстеження складає 39,86% (рис. 4.4).

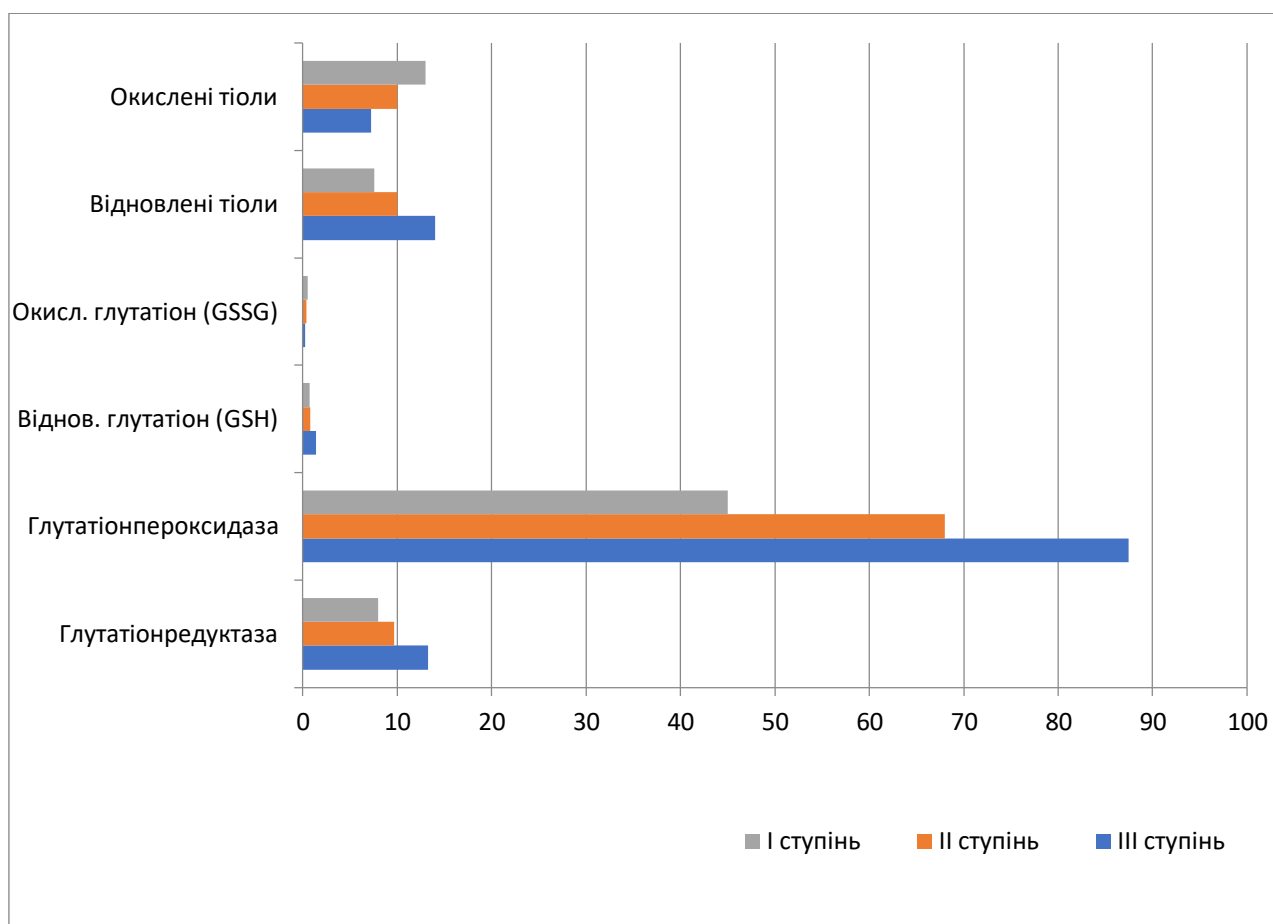


Рисунок 4.4 – Стан глутатіонової системи у пацієнтів групи порівняння після проведеного лікування системними глюкокортикостероїдами

При подальшому спостереженні за пацієнтами обох груп дослідження протягом 52 ± 2 тижнів встановлена різниця в кількості рецидивів захворювання із кращім результатом в основній групі.

Візуально функція ризику представлена у вигляді кривих Каплана-Мейера на рис. 4.5 після статистичної обробки даних згідно з наявними кінцевим точкам (періоди висипань) і розрахунку кумулятивного ризику виникнення переривання ремісії із оцінкою відповідних таблиць логістичного аналізу.

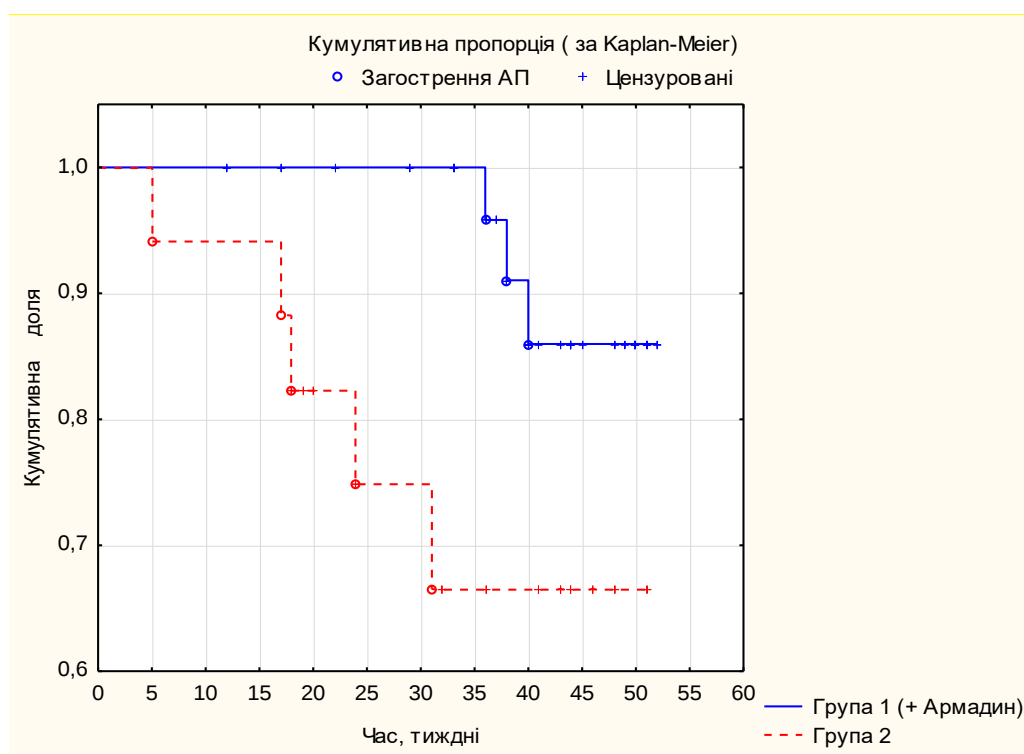


Рис. 4.5 – Результати порівняння реєстрації кінцевих точок і кумулятивної частки пацієнтів із загостренням патологічного процесу при акантолітичній пухирчатці в залежності від групи лікування протягом 52 ± 2 тижнів спостереження після лікування

Як наочно видно з графіка Каплана-Мейера, ступінчаста функція часу реєстрації кінцевих точок 1 групи, із урахуванням цензуrowаних значень, істотно сповільнюється навіть на початковому часовому інтервалі у порівнянні із 2 групою. До закінчення періоду спостереження відмінності прогресивно та достовірно збільшувалися (Gehan's Wilcoxon Test (Caplan))

WW = 121,00 Sum = 10676, Var = 2518,4 Test statistic = 2,401185 p = 0,01634; Log-Rank Test (Caplan) WW = -2,681 Sum = 7,7660 Var = 1,8319 Test statistic = -1,98059 p = 0,04064; Cox-Mantel Test (Caplan) I = 1,623691 U = 2,680713 Test statistic = 2,103772 p = 0,03540).

Таким чином, доведено, що пацієнти, які отримують додатково Армадин мають статистично значимо великі шанси позитивного прогнозу ($p < 0,05$) та більше відрізок часу загальної ремісії (мінімум протягом 52 тижнів після початку комбінованої терапії). У той же час хворі 2 групи мають достовірно більші ризики розвитку рецидивів протягом подальшого року, незважаючи на стандартне лікування.

Резюме

Отримані нами показники тіол-дисульфідного балансу до початку лікування свідчать про те, що на фоні перебігу захворювання в обох групах дослідження відзначається суттєвий приріст маркерів окислення: окислений глутатіон та окислені тіоли; і зниження рівня маркерів відновних процесів: глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, відновлений глутатіон, відновлені тіоли. Ці зміни системно відображають реакцію антиоксидантної системи організму людини в умовах патології АП – розвиток депривації глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи при активації процесів окислативного та нітрозативного стреса та декомпенсація антиоксидантної системи в цілому із розвитком пошкодження ключових клітин та органів-мішеней.

Пацієнтам із АП рекомендується призначення системних ГКС протягом трьох етапів – спочатку 2-3 тижні прийом максимальних доз ГКС (І ступінь); потім поступове зниження дози системних ГКС та підбір оптимальної добової дози (II ступінь); через 5-6 місяців перехід на підтримуючі дози гормонів (10-15 мг преднізолону на добу) при відсутності клінічних проявів АП (III ступінь). В запропонованій нами схемі терапії додатково рекомендовано призначати антиоксидант армадин після

завершення I ступіні – по 2 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, а потім вживати армадин-лонг 500 мг per os протягом місяця, що призводило до відновлення балансу тіол-дисульфідної системи у пацієнтів і проявлялося у вигляді зниження маркерів окислення: окисленого глутатіону та окислених тіолів; а також у зростанні маркерів відновних процесів – глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, відновленого глутатіону, відновлених тіолів, справляючи системний позитивний вплив на перебіг патологічного процесу, що відображалось як в нормалізації лабораторних показників пацієнтів, так і клінічно у вигляді стійкої ремісії.

Згідно проведеного коваріаційного аналізу ANCOVA, високий рівень відновленого глутатіону більше 1 мкМ/мг білку може бути використаний як достовірний предиктор позитивної клінічної ефективності лікування ($F=14,37$, $p<0,05$).

Згідно графіка Каплана-Мейєра 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) $WW = 121,00$ Sum = 10676, Var = 2518,4 Test statistic = 2,401185 $p = 0,01634$; Log-Rank Test (Caplan) $WW = -2,681$ Sum = 7,7660 Var = 1,8319 Test statistic = -1,98059 $p = 0,04064$; Cox-Mantel Test (Caplan) $I = 1,623691$ U = 2,680713 Test statistic = 2,103772 $p = 0,03540$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах: [2], [3], [5], [7].

РОЗДІЛ 5

ПАРАМЕТРИ СПЕКТРАЛЬНОГО ТА ЧАСОВОГО АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УМОВАХ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ НА ФОНІ ПРИЙОМУ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АКАНТОЛІТИЧНОЮ ПУХИРЧАТКОЮ

З метою аналізу хвильової структури ритму серця та показників динаміки серцевого ритму у обстежених осіб із АП, ми використовували систему кардіографії «Cardiolab». Фактично, з використанням цієї методики, ми досліджували стан вегетативної регуляції серцевої діяльності. У більшості пацієнтів хворих на АП обох груп, які приймають кортикостероїди, встановлені порушення центральних механізмів регуляції з дисбалансом вегетативної нервової системи (ВНС) у бік переважання симпатичної ланки, які проявлялися достовірними ($p < 0,05$) змінами показників (табл. 5.1).

Як видно з таблиці 5.1, у хворих АП основної групи виявлено дисбаланс ключових параметрів нейрогуморальної регуляції у вигляді змін загальної потужності основних часових та спектральних показників.

Аналізуючи показник SDNN та загальної потужності (TP), було виявлено, що середнє значення даних показників у хворих на АП в основній групі, які приймають ГКС+армадин, було достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою контролю. Значення показника потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF), а також маркера активності симпатичного відділу ВНС – показника потужності спектра низькочастотних коливань (LF) у хворих на АП основної групи, які приймають ГКС+армадин, також було достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з контрольною групою.

Таблиця 5.1 – Показники варіабельності серцевого ритму в основній групі хворих в залежності від ступіні ГКС-терапії в поєднанні з армадином

Показник	Група	Основна	Основна	Основна	Основна
----------	-------	---------	---------	---------	---------

и	контролю n=20	група до лікування n=30	група, І ступінь лікування n=30	група, ІІ ступінь лікування n=28	група, ІІІ ступінь лікування n=24
SDNN, мс ²	54,67±3,70	32,53±2,42 *	28,47±2,25* **	33,65±2,82* **	48,58±4,91* **
TP, мс ²	2634,25±4 24,62	1423,49±21 1,6*	1202,65±205 ,47* **	1804,56±201 ,43* **	2344,52±31 4,47* **
VLF	764,41±71, 64	310,46±29, 51*	301,43±28,1 4* **	569,47±55,4 *9 **	652,48±58,2 5 **
LF, мс ²	598,47±65, 31	298,28±32, 48*	241,61±22,1 9* **	492,83±51,2 6**	584,45±62,8 2 **
HF, мс ²	1022,48±1 15,58	453,73±48, 12*	648,74±66,2 7* **	842,43±79,1 4* **	968,64±91,3 6 **
LF/HF, %	1,52±0,16	2,24±0,12*	3,21±0,28* **	1,89±0,14* **	1,42±0,12**

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірно, показники до лікування при порівнянні з групою контролю; ** $p < 0,05$ – достовірно, показники на різних щаблях терапії при порівнянні з даними до лікування.

Показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), який вказує на зміни парасимпатичної регуляції в основній групі хворих на АП, які приймають ГКС+армадин, був достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою контролю. Достовірне ($p < 0,05$) підвищення показника вегетативного балансу LF/HF відзначали у всіх досліджених хворих на АП в основній групі, що приймають ГКС+армадин порівняно з контрольною групою.

Виявлено, що дисбаланс між показниками основної групи пацієнтів із АП, які приймають ГКС+армадин, та контрольної групи здорових осіб був статистично достовірним ($p < 0,05$), що свідчило про значні патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які треба враховувати при виборі тактики лікування ускладнень ГКС терапії у хворих на АП.

На наступному етапі нами було проведене більш детальне вивчення показників варіабельності серцевого ритму у хворих на АП основної групи в

залежності від ступіні ГКС терапії в поєднанні з армадином (табл. 5.1). Аналізуючи показник SDNN та загальної потужності (TP), виявлено, що середнє значення у хворих на АП основної групи було достовірно нижчим, ніж у групі контролю. На фоні прийому терапевтичних доз ГКС+армадин дані показники спочатку статистично достовірно ще більше знижувались на I ступіні. На II і III ступінях лікування ці показники зростали, але не досягали рівня цих показників у здорових осіб.

Значення показника потужності спектру гуморальних систем (VLF), а також маркера активності симпатичного відділу ВНС – показника потужності спектру низькочастотних коливань (LF) у хворих на АП основної групи було статистично достовірно нижчим, порівняно з групою контролю. При прийомі ГКС (високі дози) на I ступіні ці показники достовірно знижувалися, а у подальшому на II і III ступінях рівень їх зростав, наближуючись до рівня здорових осіб.

Показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), який вказує на зміни парасимпатичної регуляції у хворих на АП основної групи, був достовірно нижчим, порівняно з групою контролю. Але після прийому високих доз ГКС цей показник різко знижувався (I ступінь лікування). На II і III ступінях лікування усі показники зростали, майже досягаючи рівня здорових осіб.

Достовірне підвищення показника вегетативного балансу LF/HF відзначали у всіх досліджених хворих на АП в основній групі порівняно з групою контролю. Більш суттєвий приріст був відзначений на I ступіні лікування, а у подальшому рівень цього показника мав тенденцію до зниження, досягаючи на III ступіні рівня аналогічного показника здорових осіб.

Таким чином, ми виявили значні патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які суттєво відрізнялися у пацієнтів із АП в основній групі на кожному щаблі лікування і прийому різних доз ГКС в поєднанні з армадином, що треба враховувати при виборі тактики

диференційованого лікування АП для профілактики ускладнень гормональної терапії. На II і III ступінях лікування ці показники мали тенденцію до покращення, але вони не досягали рівня нормальних величин.

Ми також проводили біфункціональне добове моніторування (АТ+ЕКГ) системою Cardio Tens («Meditech», Угорщина). За допомогою комп'ютерної програми було виконано програмування (ініціалізація) реєстратора. З метою оцінки результатів моніторування АТ здійснили дослідження розрахунку середніх величин: систолічного, діастолічного, середнього АТ і частоти пульсу (табл. 5.2 і 5.3).

Таблиця 5.2 – Добовий профіль САТ у досліджених пацієнтів основної групи із АП

Добовий профіль АТ по САТ	Хворі на акантолітичну пухирчатку основної групи, (n=30)		Група контролю, (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
«dippers»	8	26,6	19	95
«non dippers»	16	53,3	0	0
«night peakers»	6	20,0	0	0
«over dippers»	0	0	1	5

Таблиця 5.3 – Добовий профіль ДАТ у досліджених пацієнтів основної групи із АП

Добовий профіль АТ по ДАТ	Хворі на акантолітичну пухирчатку основної групи, (n=30)		Група контролю, (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
«dippers»	2	6,66	20	100
«non dippers»	16	53,3	0	0

«night peakers»	12	40,0	0	0
«over dippers»	0	0	0	0

Як видно з таблиці 5.2, серед пацієнтів основної групи хворих на АП, які приймають ГКС+армадин, підвищення показників САТ виявили у 73,3% ($p<0,05$), ДАТ – у 93,3% ($p<0,05$) осіб. Було встановлене статистично значуще збільшення групи пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ «non dippers» за САТ – 53,3% ($p<0,05$), у групі контролю – 5% ($p<0,05$). За діастолічним АТ, як видно з таблиці 5.3, поряд зі збільшенням кількості хворих «non dippers», спостерігали значне збільшення групи «night peakers» – 40,0% ($p<0,05$), у групі контролю пацієнти із аналогічним значенням відсутні.

Отже, враховуючи дані добового моніторингу хворих на АП в основній групі, які приймають ГКС+армадин, необхідно акцентувати увагу на статистично значуще збільшення кількості пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ «non dippers» згідно САТ та згідно ДАТ – збільшенні кількості хворих «non dippers» і групи «night peakers». Це створює необхідність більш детального вивчення механізмів формування ускладнень ГКС терапії у хворих на АП, та додаткових клініко-інструментальних та лабораторних обстежень.

Показники варіабельності серцевого ритму в групі порівняння хворих на акантолітичну пухирчатку в залежності від ступіні глюкокортикостероїдної терапії представлено в таблиці 5.4. Показники SDNN ($32,18\pm3,21$ мс²) та загальної потужності (TP, $1458,21\pm152,36$ мс²) у хворих на АП в групі порівняння в умовах до лікування системними ГКС були достовірно ($p<0,05$) нижчим порівняно з групою контролю. Значення показника потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF, $321,18\pm29,54$), а також маркера активності симпатичного відділу ВНС – показника потужності спектра низькочастотних коливань (LF, $303,48\pm28,15$) у хворих на АП групи порівняння також було достовірно ($p<0,05$) нижчим порівняно з контрольною групою до початку терапії ГКС.

Таблиця 5.4 – Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на акантолітичну пухирчатку в групі порівняння в залежності від ступіні ГКС-терапії

Показник и	Група контролю n=20	Група порівнянн я до лікування n=17	Група прівняння, I ступінь лікування n=17	Група порівняння, II ступінь лікування n=17	Група порівняння, III ступінь лікування n=17
SDNN, мс ²	54,67±3,70	32,18±3,21 *	29,63±2,85* **	35,44±3,71*	50,24±4,93* **
TP, мс ²	2634,25±4 24,62	1458,21±15 2,36*	1352,6±148, 52* **	1896,14±190 ,35* **	2518,21±21 4,82* **
VLF	764,41±71, 64	321,18±29, 54*	356,32±31,2 9* **	597,35±62,1 3* **	688,21±73,5 2 **
LF, мс ²	598,47±65, 31	303,48±28, 15*	267,45±29,3 1* **	508,22±44,1 3**	612,55±63,2 8 **
HF, мс ²	1022,48±1 15,58	478,62±52, 34*	675,72±65,2 9* **	868,45±81,1 9* **	989,63±104, 46 **
LF/HF, %	1,52±0,16	2,28±0,19*	3,35±0,41* **	2,16±0,20* **	1,67±0,15**

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірно, показники до лікування при порівнянні з групою контролю; ** $p < 0,05$ – достовірно, показники на різних щаблях терапії при порівнянні з даними до лікування.

Показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), який вказує на зміни парасимпатичної регуляції в групі порівняння, які приймають ГКС, був достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою контролю до початку лікування – $478,62 \pm 52,34$ мс². Достовірне ($p < 0,05$) підвищення показника вегетативного балансу LF/HF відзначали у всіх досліджених хворих на АП в групі порівняння, що приймають ГКС порівняно з контрольною групою: до початку терапії LF/HF становив $2,28 \pm 0,19\%$, а на I, II та III ступінях терапії – $3,35 \pm 0,41$; $2,16 \pm 0,20$ та $1,67 \pm 0,15\%$ відповідно,

поступово наближаючись до норми на останньому щабелі терапії на підтримуючій мінімальній дозі ГКС. Отримані дані групи порівняння із АП свідчать про значні патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які треба враховувати при виборі тактики лікування ускладнень ГКС терапії у хворих на АП.

На наступному етапі нами було проведене більш детальне вивчення показників варіабельності серцевого ритму у хворих на АП групи порівняння в залежності від ступіні ГКС терапії (табл. 5.4). Аналізуючи показник SDNN та загальної потужності (TP), виявлено, що середнє значення у хворих на АП групи порівняння було достовірно нижчим, ніж у групі контролю. На фоні прийому терапевтичних доз ГКС дані показники спочатку статистично достовірно ще більше знижувались на I ступіні ($29,63 \pm 2,85$ та $1352,6 \pm 148,52$ мс^2). На II і III ступінях лікування ці показники зростали (II – $35,44 \pm 3,71$ і $1896,14 \pm 190,35$ мс^2 ; III – $50,24 \pm 4,93$ і $2518,21 \pm 214,82$ мс^2), але не досягали рівня цих показників у здорових осіб ($54,67 \pm 3,70$ та $2634,25 \pm 424,62$ мс^2).

Значення показника потужності спектру гуморальних систем (VLF), а також маркера активності симпатичного відділу ВНС – показника потужності спектру низькочастотних коливань (LF) у хворих на АП групи порівняння було статистично достовірно нижчим, порівняно з групою контролю. При прийомі ГКС (високі дози) на I ступіні ці показники достовірно знижувалися ($356,32 \pm 31,29$ і $267,45 \pm 29,31$ мс^2), а у подальшому на II і III ступінях рівень їх зростав (II – $597,35 \pm 62,13$ і $508,22 \pm 44,13$ мс^2 ; III – $688,21 \pm 73,52$ і $612,55 \pm 63,28$ мс^2), наближуючись до рівня здорових осіб ($764,41 \pm 71,64$ і $598,47 \pm 65,31$ мс^2).

Показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), який вказує на зміни парасимпатичної регуляції у хворих на АП групи порівняння, був достовірно нижчим, порівняно з групою контролю. Але після прийому високих доз ГКС цей показник різко знижувався (I ступінь лікування – $675,72 \pm 65,29$ мс^2). На II і III ступінях лікування усі показники зростали ($868,45 \pm 81,19$ і $989,63 \pm 104,46$ мс^2), майже досягаючи рівня здорових осіб ($1022,48 \pm 115,58$ мс^2).

Достовірне підвищення показника вегетативного балансу LF/HF відзначали у всіх досліджених хворих на АП в групі порівняння відносно контрольної групи. Більш суттєвий приріст був відзначений на I ступіні лікування, а у подальшому рівень цього показника мав тенденцію до зниження, досягаючи на III ступіні рівня аналогічного показника здорових осіб.

Отже, вищезначені патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії у пацієнтів із АП в групі порівняння на кожному етапі лікування і прийому різних доз ГКС треба враховувати при виборі тактики диференційованого лікування АП для профілактики ускладнень гормональної терапії. На II і III ступінях лікування ці показники мали тенденцію до покращення, але вони не досягали рівня нормальних величин.

Добовий профіль САТ і ДАТ у досліджених пацієнтів основної групи та порівняння із АП представлено нижче (табл. 5.5 і 5.6).

Таблиця 5.5 – Добовий профіль САТ у досліджених пацієнтів основної групи

Добовий профіль АТ по САТ	Хворі на акантолітичну пухирчатку основної групи, (n=30)		Група контролю, (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
«dippers»	2	11,76	19	95
«non dippers»	11	64,71	0	0
«night peakers»	4	23,53	0	0
«over dippers»	0	0	1	5

Таблиця 5.6 – Добовий профіль ДАТ у досліджених пацієнтів групи порівняння

Добовий профіль АТ по	Хворі на акантолітичну	Група контролю, (n=20)
-----------------------	------------------------	------------------------

ДАТ	пухирчатку групи порівняння, (n=17)			
	абс.	%	абс.	%
«dippers»	1	5,88	20	100
«non dippers»	10	58,82	0	0
«night peakers»	6	35,29	0	0
«over dippers»	0	0	0	0

Як видно з таблиці 5.5, серед пацієнтів основної групи, які приймають ГКС+армадин, підвищення показників САТ «non dippers» виявили у 11 пацієнтів (64,71%, ($p<0,05$)), «night peakers» у 4 пацієнтів (23,53%, ($p<0,05$)); ДАТ «non dippers» виявили у 10 пацієнтів (58,82%, ($p<0,05$)), «night peakers» у 6 пацієнтів (35,29%, ($p<0,05$)). Було встановлене статистично значуще збільшення групи пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ «non dippers» за САТ – 64,71% ($p<0,05$), у групі контролю – 5% «over dippers» ($p<0,05$). За діастолічним АТ, як видно з таблиці 5.6, поряд зі збільшенням кількості хворих «non dippers», спостерігали значне збільшення групи «night peakers» – 35,29% ($p<0,05$), у групі контролю пацієнти із аналогічним значенням відсутні.

Отже, враховуючи дані добового моніторингу хворих на АП в групі порівняння, які приймають системні ГКС, необхідно акцентувати увагу на статистично значуще збільшення кількості пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ «non dippers» згідно САТ та згідно ДАТ – збільшенні кількості хворих «non dippers» і групи «night peakers». Це потребує більш детального вивчення механізмів формування ускладнень ГКС терапії у хворих на АП, та додаткових клініко-інструментальних та лабораторних обстежень.

Резюме

При дослідженні серцево-судинної системи вдалося встановити, що у хворих основної групи і групи порівняння, які приймали терапевтичні дози

глюкокортикостероїдних препаратів, була виявлена вегетативна дистонія з явищами симпатикотонії та зниження функції парасимпатичної нервової системи.

Добовий моніторинг артеріального тиску у цих групах хворих виявив значні порушення досліджуваних показників, що дозволяє зробити висновок про особливості формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії та необхідність додаткових обстежень та профілактичних заходів.

Таким чином, нам вдалося встановити деякі особливості формування ускладнень ГКС терапії у хворих основної групи і групи порівняння в умовах патології АП, а саме ураження серцево-судинної та нервової систем. Це потребує розробки нових методик проведення терапії з метою профілактики ускладнень довготривалої терапії ГКС, та зниження ризику смертності цих хворих.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах: [1], [2], [4].

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ

6.1 Особливості якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку (результати аналізу опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ))

Відповідно до визначення ВООЗ, якість життя (ЯЖ) – це сукупність факторів, що визначають фізичний, психологічний, емоційний, соціальний стан хворого, які базуються на його суб'єктивному сприйнятті. Винятково важливим є те, що всі функції оцінюють пацієнти, і саме цей спосіб отримання інформації про стан хворих робить ці дані надзвичайно цінними. Методи вивчення ЯЖ ґрунтуються на визначенні пацієнтом рівня свого фізичного, психічного, соціального та економічного благополуччя.

Існуючий сильний зв'язок між психологічними розладами у хворих на АП і зниженням показників ЯЖ призводить до зниження прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії. Низька ЯЖ і низька комплаєнтність пацієнтів додатково погіршують прогноз аутоімунних бульозних дерматозів.

Пацієнти із АП визнають, що існуюча хвороба погіршує якість їх життя, обмежує професійну, навчальну та інші види активності. В той же час це поняття не має однозначного трактування. Існує твердження, що під якістю життя слід розуміти ступінь комфортності людини як всередині себе, так і в рамках суспільства. Згідно з медичним форматом – це сприйняття пацієнтом свого положення в залежності від хвороби в контексті його систем цінностей, планів, можливостей, психоемоційного статусу.

Необхідність оцінки якості життя у пацієнтів з патологією шкіри пояснюється цілою низкою чинників. Зокрема, дерматози формують такі її аспекти, які, у свою чергу, можуть погіршувати прогноз захворювання. Ці впливи мало відображені в існуючих критеріях оцінки тяжкості їх перебігу та

можуть включати в себе психологічні стреси, дискомфорт, стан розгубленості, відчуття провини, сорому. З часом дія цих факторів може призвести до помітного порушення стабільності емоцій, соціального благополуччя, працездатності і успішності в навчанні та роботі, особистого життя.

Вказується на доцільність визначення вірогідності, надійності, специфічності та чутливості анкет з урахуванням обґрунтування та мети відібраного стандарту з приведеним форматом поняття «якість життя», відбору методу, валідності та чутливості до змін, доступності (легкості розуміння запитань), можливості використання для аналізу економічної ефективності.

За допомогою опитувальника SF-36 можна оцінити вплив на ЯЖ не тільки дерматологічного захворювання, але і в цілому коморбідних патологій на всі сфери життя, такі, як фізичне функціонування, рольове функціонування, емоційне функціонування, психічне здоров'я, загальне здоров'я, життєздатність і соціальне функціонування.

Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи до та після проведеного лікування системними ГКС у поєднанні з армадином, представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи

Номер	Опитувальник SF-36	Пацієнти основної групи із АП до лікування n=30		Пацієнти основної групи із АП після лікування n=30	
		Абс	%	Абс	%
Показник фізичного здоров'я					
1	Низький	14	46,67*	5	16,67*

2	Понижений	9	30,0*	8	26,67*
3	Середній	7	23,33*	16	53,33*
4	Підвищений	-	-	1	3,33
5	Високий	-	-	-	-
Показник психічного здоров'я					
1	Низький	10	33,33*	4	13,33*
2	Понижений	11	36,67*	7	23,33*
3	Середній	9	30,0*	18	60,0*
4	Підвищений	-	-	1	3,33
5	Високий	-	-	-	-

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Пацієнти відзначили, що наявність висипань на шкірі, больові відчуття в місцях локалізації ерозій, свербіж та інші симптоми дерматологічного захворювання істотно впливають на фізичну і психічну складову їх ЯЖ. Як видно із представлених даних, до початку лікування майже половина пацієнтів основної групи із АП скаржилася на низький рівень фізичної активності – 46,67% ($p < 0,05$), а третина пацієнтів (30,0%) мала знижений рівень фізичної активності через дерматологічне захворювання ($p < 0,05$). В той же час 7 пацієнтів основної групи (23,33%) відзначили, що показники їх фізичного здоров'я знаходяться на середньому рівні, що було статистично достовірним ($p < 0,05$).

Після проведеного курсу лікування, котрий включав в себе три щабля введення препаратів, зокрема в основній групі додатково до системної ГКС терапії був доданий препарат армадин, ситуація із суб'єктивною оцінкою пацієнтами показників свого фізичного здоров'я значно покращилася. Так, низькі показники фізичної активності відзначали лише 5 пацієнтів (16,67%, ($p < 0,05$)) основної групи, на понижену фізичну активність скаржилися 8 пацієнтів (26,67%, ($p < 0,05$)). В той же час статистично достовірно більше половини респондентів основної групи пацієнтів із дерматозом перейшли в

когорту середніх показників фізичної активності – 16 чоловік (53,33%, ($p < 0,05$)), а один пацієнт навіть відзначив підвищену фізичну активність після проведеного курсу лікування.

До початку лікування основної групи пацієнтів із АП поряд із зниженням показників фізичного здоров'я, також відзначається зниження основних показників психічного здоров'я цих пацієнтів. Так, 10 пацієнтів (33,33%), що складають третину групи, поскаржилися на низькі показники психічного здоров'я, що було в межах статистичної значимості ($p < 0,05$). Приблизно така ж кількість хворих основної групи до початку лікування відзначала понижений рівень психологічної складової ЯЖ – 11 пацієнтів (36,67%, ($p < 0,05$)), та середній рівень стану психічного здоров'я – 9 пацієнтів (30,0%, ($p < 0,05$)).

Проведене лікування пацієнтів основної групи препаратами ГКС+армадин сприяло також нормалізації психічного здоров'я пацієнтів та підвищенню їх ЯЖ. Статистично достовірно зменшилась кількість пацієнтів із суб'єктивним відчуттям низького психічного здоров'я до 4 чоловік (13,33%, ($p < 0,05$)), понижені показники психічного здоров'я відзначали 7 пацієнтів (23,33%, ($p < 0,05$)) основної групи. Основна частина пацієнтів основної групи після лікувальних щаблів перейшла в категорію середнього рівня психічного здоров'я – 18 чоловік (60,0%, ($p < 0,05$)), а пацієнт, котрий відзначив зростання показників фізичного здоров'я до підвищеного рівня після терапії, також відзначив аналогічний рівень і свого стану психічного здоров'я (3,33%).

Далі ми проаналізували показники ЯЖ, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ), у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи до та після лікування (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи

Номер	Опитувальник ДІЯЖ	Пацієнти основної групи із АП до лікування n=30		Пацієнти основної групи із АП після лікування n=30	
		Абс	%	Абс	%
1	Не впливає	-	-	-	-
2	Незначно впливає	-	-	1	3,33
3	Впливає помірно	14	46,67*	22	73,33*
4	Впливає сильно	16	53,33*	8	26,67*

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У сучасній дерматології для оцінки якості життя найбільш широко використовується Dermatology Life Quality Index (ДІЯЖ-DLQI). В нього включені питання, умовно поділені на шість основних критеріїв якості життя: фізичний (біль, свербіж), повсякденна активність, суспільне життя, особисті взаємовідносини, працездатність, комплаєнтність (зручність) терапії, що призначається, котрі характеризують перебіг дерматозу за останні 7 днів. ДІЯЖ-DLQI виявився простим та інформативним методом обчислення показників якості життя у дерматологічних хворих. Його перевагою є можливість застосування при багатьох захворюваннях шкіри.

Показник ДІЯЖ розраховується шляхом підсумовування балів кожного питання, в результаті чого може бути набрано максимум 30 і мінімум 0 балів. Чим вище оцінка, тим більше погіршується ЯЖ. ДІЯЖ також може бути виражений у відсотках від максимально можливого рахунку 30.

Значення пунктів ДІЯЖ:

0-1 – практично взагалі немає впливу на життя пацієнта;

2-5 – невеликий вплив на життя пацієнта;

6-10 – помірний вплив на життя пацієнта;

11-20 – дуже великий вплив на життя пацієнта;

21-30 – надзвичайно великий вплив на життя пацієнта.

Як впливає із отриманих даних, до початку терапії в основній групі хворих із АП не було жодного пацієнта, який би відзначив, що дерматоз не впливає або впливає незначно на ЯЖ в умовах нозології. В той же час 14 пацієнтів говорять про помірний вплив АП (46,67%, ($p<0,05$)), а 16 пацієнтів (53,33%) – про сильний вплив аутоімунного бульозного дерматозу на ЯЖ, що було статистично достовірним ($p<0,05$).

Після проведеного лікування пацієнти основної групи АП відзначили також покращення стану їх психічного здоров'я. Так, 22 пацієнти (73,33%) із 30 свідчили про помірний вплив хвороби на своє повсякденне життя в стадії ремісії – зменшився психологічний дискомфорт від висипів, нормалізувалося самопочуття, збільшилася повсякденна активність, пацієнти повернулися до свого стандартного дозвілля, відвідували роботу або навчання, зменшилася кількість проблем психологічного плану в особистих стосунках. Зазначені зміни знаходилися в межах статистичної достовірності ($p<0,05$). Один пацієнт відзначив, що дерматоз незначно впливає на його психологічний комфорт і повсякденну фізичну активність після лікування. А 26,67% пацієнтів відповіли, що АП продовжує сильно впливати на ЯЖ ($p<0,05$).

Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння до та після проведеного лікування системними ГКС, представлені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння

Номер	Опитувальник SF-36	Пацієнти із АП групи порівняння до лікування n=17	Пацієнти із АП групи порівняння після лікування n=17

		Абс	%	Абс	%
Показник фізичного здоров'я					
1	Низький	10	58,82*	4	23,53*
2	Понижений	5	29,41*	9	52,94*
3	Середній	2	11,76*	4	23,53*
4	Підвищений	-	-	-	-
5	Високий	-	-	-	-
Показник психічного здоров'я					
1	Низький	9	52,94*	3	17,65*
2	Понижений	5	29,41*	9	52,94*
3	Середній	3	17,65*	5	29,41*
4	Підвищений	-	-	-	-
5	Високий	-	-	-	-

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Пацієнти групи порівняння також відзначали, що наявність висипань на шкірі, больові відчуття в місцях локалізації ерозій, свербіж та інші симптоми дерматологічного захворювання істотно впливають на фізичну і психічну складову їх ЯЖ. До початку лікування 58,82% або 10 пацієнтів групи порівняння із АП скаржилися на низький рівень фізичної активності ($p < 0,05$), а третина пацієнтів (29,41%) або 5 чоловік мала знижений рівень фізичної активності через дерматологічне захворювання ($p < 0,05$). 11,76% пацієнтів групи порівняння (2 хворих) відзначили, що показники їх фізичного здоров'я знаходяться на середньому рівні, що було статистично достовірним ($p < 0,05$).

Після проведеного курсу лікування, котрий включав в себе три ступіні введення ГКС, ситуація із суб'єктивною оцінкою пацієнтами показників свого фізичного здоров'я значно покращилася. Так, низькі показники фізичної активності відзначали лише 4 пацієнти (23,53%, ($p < 0,05$)) групи порівняння, на понижену фізичну активність скаржилися 9 пацієнтів (52,94%,

($p<0,05$)). Статистично достовірно більше респондентів групи порівняння пацієнтів із дерматозом перейшли в когорту середніх показників фізичної активності – 4 хворих (23,53%, ($p<0,05$)) після проведеного курсу лікування.

До початку лікування групи порівняння пацієнтів із АП поряд із зниженням показників фізичного здоров'я, також відзначається зниження основних показників психічного здоров'я цих пацієнтів. Так, 9 пацієнтів (52,94%) поскаржилися на низькі показники психічного здоров'я, що було в межах статистичної значимості ($p<0,05$). 5 хворих групи порівняння до початку лікування відзначала понижений рівень психологічної складової ЯЖ (29,41%, ($p<0,05$)), та середній рівень стану психічного здоров'я лише 3 пацієнти (17,65%, ($p<0,05$)).

Проведене лікування пацієнтів групи порівняння ГКС сприяло також нормалізації психічного здоров'я пацієнтів та підвищенню їх ЯЖ. Статистично достовірно зменшилась кількість пацієнтів із суб'єктивним відчуттям низького психічного здоров'я до 3 чоловік (17,65%, ($p<0,05$)), понижені показники психічного здоров'я відзначали 9 пацієнтів (52,94%, ($p<0,05$)) групи порівняння. Третина пацієнтів групи порівняння після лікувальних щаблів перейшла в категорію середнього рівня психічного здоров'я – 5 чоловік (29,41%, ($p<0,05$)).

Далі ми проаналізували показники ЯЖ, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння до та після лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння

Номер	Опитувальник ДІЯЖ	Пацієнти із АП групи порівняння до лікування n=17	Пацієнти із АП групи порівняння після лікування n=17
-------	----------------------	--	---

		Абс	%	Абс	%
1	Не впливає	-	-	-	-
2	Незначно впливає	-	-	-	-
3	Впливає помірно	10	58,82*	13	76,47*
4	Впливає сильно	7	53,85*	4	23,53*

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У таблиці 6.5 наведено результати опитування пацієнтів основної та групи порівняння після лікування за допомогою SF-36v2. Сумарні показники, що характеризують як фізичний, так і ментальний стан обстежених осіб, були особливо найбільш зниженими після лікування саме у пацієнтів групи порівняння.

Як видно з наведених даних, у осіб групи порівняння було визначено зниження фізичного функціонування та рольового фізичного функціонування, показники яких становили $(34,33 \pm 1,33)$ та $(38,58 \pm 1,49)$ за шкалою SF-36v2. Відповідні показники у осіб 1 групи були нижче, ніж у 2 групі на 18,09 % та 3,33 % відповідно. У 2-й групі зниження було не таким вираженим – фізичне та рольове фізичне функціонування визначені на рівні $(41,91 \pm 3,16)$ ($p < 0,05$) та $(39,91 \pm 2,85)$ за шкалою SF-36v2. Характерною рисою змін ФА було помірне зменшення мобільності в денній активності, а також складнощі в виконанні певних дій, таких як одягання, прибирання в приміщенні, приготування їжі. Також зафіксовано зменшення ефективності використання часу для запланованих видів діяльності, що може бути пов'язано як з труднощами фізичного характеру, так і емоційними відхиленнями.

Таблиця 6.5 – Результати анкетування за допомогою опитувальника SF-36v2 пацієнтів основної та групи порівняння після лікування

Показники якості життя	Пацієнти із АП групи монотерапії ГКС після лікування (n=17)	Пацієнти групи із додатковим застосуванням Армадину після лікування (n=30)
	1	2
Фізичне функціонування (PF)	34,33±1,33*	41,91±3,16
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP)	38,58±1,49	39,91±2,85
Інтенсивність болю (BP)	41,2±1,52	47,26±4,46
Загальний стан здоров'я (GH)	46,24±1,75*	55,91±5,1
Життєва активність (VT)	37,02±0,86*	42,99±1,74
Соціальне функціонування (SF)	39,55±0,98*	47,91±2,04
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	39,52±0,91	42,74±1,84
Психічне здоров'я (MH)	44,74±1,24*	52,34±3,26
Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p<0,05$ у порівнянні із 2 групою.		

Інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів 1-ї групи була вищою, про що свідчать більш низькі показники в результаті опитування пацієнтів – (41,2±1,52), у пацієнтів 2-ї групи больові відчуття менш виражено обмежували повсякденну активність, результат за шкалою SF-36v2 становив (47,26±4,46), відсоткова різниця між 1-ю та 2-ю групою була 12,82 %.

Загальний стан здоров'я в пацієнтів 2 групи був на 17,30 % кращим від пацієнтів 1 групи, даний показник у осіб 1-ї та 2-ї груп складав 46,24±1,75 та 55,91±5,1 ($p<0,05$). Життєва активність при наявності проблем із вагою для пацієнтів 1-ї групи також була нижчою на 13,89 % відносно 2-ї групи ($p<0,05$).

Що стосується емоційного стану пацієнтів обох груп відзначається знижене соціальне функціонування та рольове емоційне функціонування для пацієнтів 1-ї групи на рівні (39,55±0,98) та (39,52±0,91) за шкалою SF-36v2, в той час як у пацієнтів 2-ї групи дані показники становили (47,91±2,04)

($p < 0,05$) та $(42,74 \pm 1,84)$, а відсоткова різниця між групами складала 17,45 та 7,53 % відповідно для соціального функціонування та рольового емоційного функціонування за шкалою SF-36v2.

ПЗ погіршилося на 14,52 % при наявності в обстежених осіб 1-ї групи $(44,74 \pm 1,24)$, а для пацієнтів 2-ї групи ПЗ за шкалою SF-36v2 визначено на рівні показника $(52,34 \pm 3,26)$ ($p < 0,05$). Таким чином, у пацієнтів 1 групи за результатами оцінки опитувальника SF-36v2 визначено зменшення показників, що характеризують як фізичний, так і ментальний стан здоров'я.

Більш скороченою версією опитувальника, який характеризує інтегральний стан здоров'я пацієнтів, є анкета EQ-5D-5L. Результати опитування обстежених осіб наведені в таблиці 6.6.

У пацієнтів 1 групи також фіксується значно нижча фізична активність. Про це свідчить більш високі значення показників, які характеризують рухомість та звичайну щоденну активність, різниця між відповідними показниками осіб 1-ї групи порівняно з даними 2-ї групи і склала 75,58 та 33,33 %. Для представників 1-ї групи показники рухомості та звичайної щоденної активності становили $(1,51 \pm 0,08)$ та $(1,72 \pm 0,08)$, а для 2-ї групи – $(0,86 \pm 0,12)$ та $(1,29 \pm 0,14)$ ($p < 0,05$) відповідно статистично достовірно.

Також у пацієнтів 1-ї групи були певні труднощі щодо доглядом за собою, даний показник згідно анкети EQ-5D-5L був визначений на рівні $(1,38 \pm 0,07)$, а в пацієнтів 2-ї групи – $(0,91 \pm 0,14)$ ($p < 0,05$) в межах статистичної значимості, у відсотках пацієнти 2 групи на 51,65 % краще виконували дії, пов'язані із доглядом за собою.

Таблиця 6.6 – Результати анкетування обстежених осіб за допомогою опитувальника EQ-5D-5L

Показники якості життя	Пацієнти із АП групи монотерапії ГКС після лікування (n=17)	Пацієнти групи із додатковим застосуванням Армадину після лікування (n=30)
	1	2
Рухомість	$1,51 \pm 0,08^*$	$0,86 \pm 0,12$

Догляд за собою	1,38±0,07*	0,91±0,14
Звичайна щоденна активність	1,72±0,08*	1,29±0,14
Біль/дискомфорт	1,74±0,07*	0,8±0,14
Тривога/агресія	1,4±0,11*	0,71±0,15
ВАШ, балів	60,24±1,34*	69,11±2,15
Загальний тестовий показник EQ-5D	1,55±0,08*	0,91±0,1
Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні $p<0,05$ у порівнянні із 2 групою.		

У той же час, відзначені статистично достовірні відмінності за показниками, що характеризують чутливі зміни (біль та дискомфорт), різниця між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп становила 117,50 %, тобто більш виражені больові відчуття та стан дискомфорту були у 1 групі (1,74±0,07) порівняно із 2-ю (0,8±0,14) ($p<0,05$) згідно анкети EQ-5D-5L.

У пацієнтів 1-ї групи також були більш виражені ментальні розлади (тривога та агресія) – (1,4±0,11), ніж у пацієнтів 2-ї групи – (0,71±0,15) ($p<0,05$). Наявність, лікування без Армадину сприяло більшому ступеню прояву ознак тривожності та агресивної поведінки у цих пацієнтів, а різниця між групами була 97,18 %.

Інтегральний показник ВАШ був достовірно нижче в 1-й групі (60,24±1,34), різниця в порівнянні з 2-ю групою склала 12,83 % відповідно. Для 2-ї групи інтегральний показник ВАШ становив (69,11±2,15) ($p<0,05$).

Загальний тестовий показник EQ-5D показав наступні результати в пацієнтів 1-ї групи – (1,55±0,08), 2-ї групи – (0,91±0,1) ($p<0,05$). В цілому, різниця між пацієнтами різних груп згідно тестового показника EQ-5D була 70,33 %. Отже, останній опитувальник підтвердив результати анкетування за більш розширеним опитувальником SF-36v2.

Таким чином можна зазначити, що пацієнти із АП групи монотерапії ГКС мали статистично гірші показники ЯЖ після лікування, ніж пацієнти із додатковим застосуванням Армадину, що характеризувалося низьким рівнем ФА, зростанням ролі фізичних та психоемоційних проблем у повсякденній життєдіяльності, загальним дискомфортом та суб'єктивним станом здоров'я.

Як впливає із отриманих даних, до початку терапії в групі порівняння хворих із АП не було жодного пацієнта, який би відзначив, що дерматоз не впливає або впливає незначно на ЯЖ в умовах нозології. Далі 10 пацієнтів свідчать про помірний вплив АП (58,82%, ($p < 0,05$)), а 7 пацієнтів (53,85%) – про сильний вплив аутоімунного бульозного дерматозу на ЯЖ, що було статистично достовірним ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування пацієнти групи порівняння із АП відзначили також покращення стану їх психічного здоров'я. Так, 13 пацієнтів (76,47%) із 17 свідчили про помірний вплив хвороби на своє повсякденне життя в стадії ремісії – зменшився психологічний дискомфорт від висипів, нормалізувалося самопочуття, збільшилася повсякденна активність, пацієнти повернулися до свого стандартного дозвілля, відвідували роботу або навчання, зменшилася кількість проблем психологічного плану в особистих стосунках. Зазначені зміни знаходилися в межах статистичної достовірності ($p < 0,05$). 23,53% пацієнтів або 4 хворих відповіли, що АП продовжує сильно впливати на ЯЖ ($p < 0,05$).

Резюме

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 дотримуватися усіх правил терапії.

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

Оцінка ЯЖ пацієнта дала змогу більш кваліфіковано вивчити порушення стану здоров'я пацієнтів із АП, побачити суть клінічної проблеми, підібрати кожному пацієнту найбільш оптимальну схему лікування, а також надати оцінку очікуваним результатам за параметрами, які перебувають на межі наукового підходу та доказової медицини з однієї сторони, а також суб'єктивної точки зору пацієнтів із АП з іншої сторони.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах: [4], [5].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Акантолітична пухирчатка – важкий аутоімунний бульозний дерматоз шкіри та слизових оболонок, патогенетичну роль у розвитку якого грають циркулюючі аутоантитіла класу IgG, що викликають руйнування десмосом і розвиток акантолізу. АП розвивається переважно у працездатному віці [396]. Тяжкість захворювання, зміна зовнішності, обмеження в професійній діяльності (часто перехід на інвалідність), необхідність тривалого прийому імуносупресивних препаратів значно змінюють якість життя хворих. Вивчення клініки, патогенезу, вдосконалення діагностики і терапії АП є однією з актуальних проблем сучасної дерматовенерології та основою для створення принципово нових ефективних методів профілактики, діагностики та лікування, в тому числі розвитку й реалізації перспективного напрямку медичної науки – персоналізованої терапії [397].

Досить швидко з'ясувалося, що при АП аутоантитіла спрямовані проти поверхневих структур клітин епідермісу – кератиноцитів. Зв'язування аутоантитіл з мембранами кератиноцитів призводило до акантолізу – порушення адгезії між клітинами і утворення пухирів. Показано, що в цей процес не залучені система комплементу і запальні клітини, хоча присутність комплементу посилює патогенність аутоантитіл, а потрапляння інфекції в місця пошкодження шкіри призводить до приєднання запального процесу, що обтяжує стан хворого. Здатність власне аутоантитіл викликати акантоліз була показана прямими експериментами, як в органній культурі шкіри, так і при пасивному перенесенні аутоантитіл неонатальним мишам [398].

Значний прогрес у вивченні ефекторних ланок АП досягнутий за останні 10-15 років, що пов'язано зі стрімким розвитком молекулярної біохімії та генної інженерії. За допомогою імунохімічного аналізу було показано, що антигеном АП є десмоглеїн (Dsg1) – трансмембранний глікопротеїн десмосом. Молекулярне клонування виявило високу гомологію

Dsg з суперсімейства залежних від кальцію адгезійних молекул кадгеринів [399].

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. На момент спостереження більшість хворих була віком 61-70 років. В якості контрольної групи було обстежено 20 практично здорових людей рандомізованих за віком та статтю. Серед пацієнтів основної групи переважали жінки – 26 пацієток (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%). В основній групі переважали пацієнти старшої вікової групи – 13 хворих (43,33%) були у віці 61-70 років; 8 чоловік (26,67%) – 51-60 років; 5 пацієнтів (16,67%) були у віці 41-50 років; 2 пацієнти (6,67%) – 31-40 років; та по одному хворому (3,33%) у наймолодшій та найстаршій вікових групах – 21-30 та більше 70 років. Пацієнти групи порівняння старшої вікової групи складали 52,94% (віком від 61 до 70 років – 9 чоловік) та 23,53% (віком 51-60 років – 4 людини); 3 пацієнти (17,65%) були у віці 41-50 років; 1 пацієнт (5,88%) – 31-40 років.

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 було встановлено на підставі клінічних проявів, перебігу, даних цитологічних (знаходження акантолітичних клітин Тцанка) та гістологічних досліджень.

Багато дослідників вважають, що розвиток АП відбувається на тлі первинного або вторинного імунodefіциту, і перш за все, переважно клітинного. У той же час, гормональна і цитостатична терапія АП посилює імунodefіцитний стан, що може привести до приєднання до основного захворювання різних ускладнень, які можуть стати основною причиною смертності таких хворих або привести до розвитку так званого синдрому взаємного обтяження [400].

Оскільки етіотропної терапії АП в даний час не існує, а лікування ГКС у зв'язку зі створенням аутоімунної концепції отримало патогенетичне обґрунтування, метою цієї роботи є виявлення характеру ускладнень ГКС терапії АП, підвищення ефективності лікування хворих з обґрунтуванням і розробкою сучасних методів діагностики, коригуючої терапії та профілактики ускладнень з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції [401].

Згідно результатів нашого дослідження було зафіксовано чотири ключові етапи: 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).

Пацієнти отримували 2/3 дози в ранкові години у відповідності з фізіологічним циклом секреції гормонів кори надниркових залоз. Іноді при доброякісному перебігу хвороби та розвитку повної ремісії можлива відміна гормонів.

В запропонованій нами схемі терапії пацієнтам основної групи додатково ми рекомендували антиоксидант армадин 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 щоденно протягом місяця.

За даними літературі, сучасними епідеміологічними характеристиками АП є наступні: частота захворюваності чоловіків та жінок є приблизно однаковою, хоча раніше серед хворих переважали жінки. Є стійка тенденція до «омолодження» контингенту хворих АП.

У клінічному перебігу АП відзначається така особливість: бульозні ураження шкіри в даний час частіше виникають на набряковому еритематозному тлі, при цьому відповідно підвищується частка пацієнтів, що мають скарги на біль і свербіж в місцях локалізації висипань. У початковій стадії захворювання в більшості випадків (як раніше, так і зараз) вражає шкіру (в основному – шкіру тулуба), і слизові оболонки ротової порожнини. При наступних рецидивах уражається переважно шкіра. Ураження слизових оболонок генітальної області не відзначалося, хоча в літературі ця проблема обговорюється [402].

Супутні захворювання в літературних джерелах не мають закономірної тенденції до «супроводу» АП. У літературі поєднання АП з іншими, переважно аутоімуними захворюваннями, також розглядається як досить рідкісний факт. Серед чинників, що провокують початок захворювання і рецидиви, частіше за інші пацієнти відзначали психоемоційні стреси, простудні та вірусні захворювання, тривалу інсоляцію, контакт з хімікатами, що використовуються в сільському господарстві, а також застосування хворими лікарських препаратів з приводу інтеркурентних захворювань. Перебіг хвороби багато в чому залежить від правильності тактики і своєчасності терапії – виникнення рецидивів в даний час можна безпосередньо пов'язати з помилками режиму підтримуючої ГКС терапії, що підтверджується даними літератури [403].

Під час первинного скринінгу у хворих основної групи була виявлена наступна супутня патологія: гіпертонічна хвороба (22 пацієнта), ішемічна хвороба серця (18 хворих), порушення функції шлунково-кишкового тракту –

виразкова хвороба шлунку, гастрит з підвищеною кислотоутворюючою функцією, гепатохолецистит, панкреатит – у 9 осіб, порушення психоемоційного стану – у 7 пацієнтів, у 3 пацієнтів був цукровий діабет 2 типу, така ж кількість хворих мала в анамнезі хронічний тонзиліт, один пацієнт скаржився на наявність хронічного бронхіту, у двох пацієнтів була діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози, а у 5 – алергічний риніт.

Первинний скринінг хворих групи порівняння виявив наступну супутню патологію: гіпертонічна хвороба (11 пацієнта), ішемічна хвороба серця (8 хворих), порушення функції шлунково-кишкового тракту – виразкова хвороба шлунку, гастрит з підвищеною кислотоутворюючою функцією, гепатохолецистит, панкреатит – у 7 осіб, порушення психоемоційного стану – у 6 пацієнтів, у 1 пацієнта був цукровий діабет 2 типу, 2 пацієнти в анамнезі мали хронічний тонзиліт, у 1 пацієнта була діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози, а у 4 – алергічний риніт.

Найчастішою формою АП залишається вульгарна. Клінічно ця форма характеризується утворенням бульозних висипань. Оскільки пухирі утворюються інтраепідермально, вони легко розкриваються, залишаючи після себе великі оголені ділянки шкіри, покриті кірками. Характерне, особливо у хворих з поширеним процесом, легке відшарування, або травмування епідермісу – симптом Нікольського. Найбільш часто при вульгарній пухирчатці уражаються волосиста частина голови, груди, пупкова область, складки, слизові оболонки. Ураження останніх може протікати ізольовано і передувати ураженню шкіри протягом декількох місяців, що часто призводить до діагностичних помилок [404].

Згідно анамнезу обстежених нами пацієнтів із істинною акантолітичною пухирчаткою відзначені наступні провокуючі моменти: стреси – 4 хворих, захворювання ГРВІ – 8, миття в лазні – 1, інсоляція – 4, у

решти 13 пацієнтів захворювання виникло раптово, на тлі гарного самопочуття.

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 на сонці. Таким чином, літній період є найбільш несприятливим у хворих на АП.

У пацієнтів із АП основної групи переважала вульгарна форма, виявлена у 60% пацієнтів, на другому місці за частотою виявлення була вегетуюча форма – 30%, а найменш чисельна група хворих мала листовидну еритематозну форму – 10%. У пацієнтів із АП групи порівняння також переважала вульгарна форма, виявлена у 64,71% пацієнтів, на другому місці за частотою виявлення теж була вегетуюча форма – 29,41%, один хворий мав листовидну еритематозну форму – 5,88%.

Локалізація патологічного процесу на шкірі у пацієнтів основної групи переважала в області грудей, спини – у 8 (26,67%) хворих, волосиста частина голови – у 8 (26,67%) хворих, обличчя – у 4 (13,33%) хворих, абдомінальна область – у 6 (20,0%) хворих, кінцівки – у 4 (13,33%) хворих. Слизові оболонки геніталій у хворих уражені не були.

Локалізація патологічного процесу на шкірі у пацієнтів групи порівняння була наступною згідно отриманих результатів первинного обстеження: в області грудей, спини – у 7 (41,18%) хворих, волосиста частина голови – у 3 (17,65%) хворих, обличчя – у 4 (23,53%) хворих, абдомінальна область – у 2 (11,76%) хворих, кінцівки – у 1 (5,88%) хворого.

Свербіж при АП відзначається не часто, але останнім часом частота цього симптому має тенденцію до збільшення. Звичайно хворі скаржаться на незначну болючість в осередках ураження шкіри і «присихання» одягу до ерозійних поверхонь. При ураженні порожнини рота хворобливість, навпаки, може бути настільки виражена, що у хворих виникають труднощі при

прийомі їжі; при ураженні гортані та глотки голос стає хриплим. До половини хворих, за даними літератури, знаходилися під спостереженням і лікуванням стоматологів, перш ніж їм було встановлено правильний діагноз [405].

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, Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score), індекс площі ураження при пухирчатці (PDAI, Pemphigus Disease Area Index), оцінка активності вульгарної пухирчатки (PVAS, Pemphigus Vulgaris Activity Score), дерматологічний індекс тяжкості захворювання (DIDS, Dermatology Index of 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.

Результати загально клінічного біохімічного дослідження у наших пацієнтів свідчать, що загальний білок крові до лікування у хворих на АП був у межах норми. Але після прийому максимальних доз ГКС на першому етапі статистично достовірно знижувався, як і на другому етапі лікування, коли проводилося поступове зниження доз ГКС. Цей факт можна трактувати як показник токсичного ураження печінки внаслідок прийому ГКС. Цей висновок підтверджується нормалізацією рівня загального білка на третьому етапі лікування, коли хворий приймає незначні підтримуючі дози гормонів.

Рівень глюкози у досліджених пацієнтів мав тенденцію до підвищення до лікування і на першому етапі лікування, але у подальшому цей показник нормалізувався на другому і третьому етапах терапії, коли дози стероїдних гормонів значно зменшувалися.

Як і глюкоза, до лікування і на першому етапі лікування збільшувався рівень загального холестерину, що було статистично достовірно, але у

подальшому його рівень нормалізувався. Збільшення рівня холестерину і глюкози можна пов'язати з токсичним ураженням печінки внаслідок прийому високих доз стероїдних гормонів. Але оскільки при зменшенні дози ГКС ці показники нормалізувалися, спеціальної медичної корекції цей стан не потребував. Ми рекомендували раціональну дієту для нормалізації рівня загального білку, глюкози та загального холестерину у цих хворих на усіх етапах лікування.

Найбільшу стурбованість викликало вивчення рівня ліпопротеїдів високої щільності і ліпопротеїдів дуже низької щільності, особливо їх співвідношення – індексу атерогенності. Якщо ліпопротеїди високої щільності суттєво не змінювались весь період лікування хворих на АП, то ліпопротеїди низької щільності статистично значимо збільшувалися до лікування, на першому і другому етапі лікування, рівні їх поверталися до нормальних показників лише на третьому етапі, що свідчить про вплив стероїдних гормонів на синтез цих ліпопротеїдів.

Досить своєрідно змінювався індекс атерогенності: до лікування і на першому етапі лікування він був статистично нижче, ніж у здорових, що є позитивним показником. Але на другому і третьому етапі лікування індекс значимо перевищував показники у здорових осіб, що є дуже негативним прогнозом можливості формування атеросклеротичних елементів, а у подальшому – виникнення інфаркту і крововиливу у мозок. Тому в цей період ми рекомендуємо таким хворим прийом статинів (роксера 10 мг ввечері) та дотримання відповідної дієти.

Також у хворих на акантолітичну пухирчатку був підвищений рівень тригліцеридів, АсАт, АлАт, що ми розцінюємо як показник серйозних порушень обмінних процесів в умовах розвитку АП, порушення функції печінки, що свідчить про системність патологічних змін. На першому етапі лікування, коли хворий отримував ударні дози ГКС, ці показники дещо погіршувались, що ми пов'язуємо з негативним впливом високих доз гормонів. На другому і третьому етапах терапії, коли дози гормонів значно

знижувались, ці показники мали тенденцію до нормалізації, особливо тригліцериди. В той же час АсАт і АлАт залишались значно вище нормальних показників. Тому, на наш погляд, на цих етапах слід додатково рекомендувати прийом гепатопротекторів, котрі нормалізують окисні процеси у циклі Кребса та ліквідують ендogenous інтоксикацію.

Таким чином, проведене чотирьохфазове дослідження ряду біохімічних показників у хворих на АП на різних етапах лікування дозволило виявити різні рівні і ступені цих порушень, особливо, холестерину та його фракцій, АсАт, АлАт, індексу атерогенності, стану антиоксидантної системи, які, на наш погляд, залежали як від патогенезу АП, так і від побічної дії прийому з терапевтичною метою ГКС, дози яких були різні на трьох ступінях терапії.

Є багато літературних даних про активну роль шкіри в імунній відповіді [406]. Численні експериментальні та клінічні дослідження дозволили прийти до висновку, що шкіра – не просто мішень імунологічного ушкодження, вона відіграє активну роль в процесах ініціації та регуляції певних імунних реакцій.

Зокрема, показано, що кератиноцити – важливий елемент імунної системи, що виробляє гормоноподібні речовини, здатні суттєво впливати на функціонування Т-клітин – від регуляції дозрівання до посилення специфічних реакцій на антигени. Шкіра, також як гастроентеральна і легенева тканини, здатна захоплювати і утримувати специфічні популяції циркулюючих лейкоцитів – лімфоїдні клітини та клітини Лапгерганса, які отримали в зв'язку з цим назву шкірної лімфоїдної тканини, котра відіграє активну роль в регуляції імунних та патоімунних реакцій [407].

У загальному вигляді, клітинні та молекулярні реакції шкіри, як складової частини імунної системи, мають в основі взаємодії між антиген-презентуючими клітинами епідермісу (клітини Лангерганса), Т-лімфоцитами (хелперами і супресорами) і кератиноцитами, в результаті чого з'являється субпопуляція В-клітин, що виробляють антитіла до певного антигену [408].

При визначенні маркерів оксидативного стресу (альдегідфенілгідрозони, кетонфенілгідрозони) та активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза та каталаза) у пацієнтів основної групи АП, ми виявили високу активність перебігу патологічного процесу та оксидативного стресу у даної категорії пацієнтів до лікування порівняно із здоровими людьми контрольної групи – збільшення рівнів АФГ та КФГ (93,9 та 68,37%), зниження активності СОД і каталази (183,5 та 182,11%). На I ступіні лікування, коли хворі на АП отримували великі дози ГКС, показники АФГ і КФГ незначно знижувалися (61,32 і 33,33%). На II ступіні лікування, коли проводилось зниження доз гормонів, усі показники були ще нижче (93,52 та 25,94%), ніж на I ступіні, але були статистично достовірно вище, ніж у контрольної групи. А на III ступіні, коли хворий АП основної групи амбулаторно отримував підтримуючі дози гормонів, показники ОМБ були наближені до значень контрольної групи (212,19 і 67,91%). Активація СОД після I, II і III ступіней основної групи лікування становила 28,35%, 94,63%, 149,82%, а каталази – 44,37%, 31,38%, 89,67% порівняно із даними попереднього етапу лікування. Звертає на себе увагу висока інтенсивність ендогенної інтоксикації у хворих на АП навіть на III ступіні терапевтичного етапу на фоні невисоких доз ГКС, що потребує прийому корегуючих препаратів для усунення порушень гомеостазу весь період лікування гормональними засобами.

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 потребує 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 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$). 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 $p<0,001$). 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 мали 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%ДІ), 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 ($p>0,41$). 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 його як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу у хворих цієї категорії.

Отримані дані дозволили обґрунтувати та рекомендувати додатково до традиційної терапії ряд патогенетичних корегуючих препаратів (антиоксиданти) на різних етапах лікування, що дозволило отримати більш виразний ефект терапії, уникнути рецидивів і впровадити у практику лікарів дерматовенерологів новий підхід до поетапного лікування хворих на акантолітичну пухирчатку.

Наявність ендогенної інтоксикації маніфестується значним підвищенням усіх видів карбонільних похідних. Синдром ендогенної інтоксикації характеризується підвищенням рівня загальної окислювальної модифікації білків. Це обумовлює накопичення і циркуляцію у крові патологічних ендотоксинів і потребує призначення лікарських препаратів дезінтоксикаційного впливу.

Крім того, зафіксована елевация маркерів активності нітрозативного стресу в організмі обстежених нами пацієнтів із АП основної групи порівняно зі здоровими людьми контрольної групи – підвищення рівня вільних метаболітів NO₂- (98,16%), NO-синтази (120,36%) та зниження рівня L-аргініну (165,85%). Після терапії ГКС протягом I, II і III ступіней лікування відбулося зниження таких показників, як вільні метаболіти NO₂- (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%) у хворих на АП основної групи на всіх ступінях лікування, із найкращим результатом на етапі підтримуючої гормональної терапії. Після початку запропонованного лікування хворих на АП основної групи рівень NO-синтази різко знижувався, але був достатньо високим на I і II ступінях терапії, у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу, що при прийомі гормонів у підтримующих дозах в умовах амбуланса через 4-6 місяців після виписки із стаціонару, рівень NO-синтази різко зменшувався до величин, які були близькими до здорових осіб, що було статистично значимо ($p < 0,05$).

Згідно проведеного коваріаційного аналізу ANCOVA, високий рівень відновленого глутатіону більше 1 мкМ/мг білку може бути використаний як достовірний предиктор позитивної клінічної ефективності лікування ($F=14,37$, $p<0,05$).

Продукцію оксиду азоту в організмі каталізують три ізоформи ферменту NOS, дві з яких – постійно функціонуючі ферменти: нейрональна та ендотеліальна – NO-синтази. Зниження рівня NO вважають однією з причин дисфункції ендотелію при дисліпідемії, гіперхолестеринемії, цукровому діабеті 2 типу, артеріальній гіпертонії, серцевій недостатності та ін. NO, що продукується в макрофагах, обумовлює цитотоксичну та цитостатичну дію на пухлинні та бактеріальні клітини. Індукція цього ферменту і, відповідно, продукція оксиду азоту підвищується при серцевій недостатності, кардіоміопатії, міокардиті та ін. Концентрація NO є головним чинником, що обумовлює його біологічний ефект. Високі концентрації даного метаболіту беруть участь у протипухлинному, антимікробному захисті, впливають на еозинофільне запалення та утворення вільних радикалів, а також індукують перекисне окислення ліпідів, пошкоджують ланцюг ДНК. Підвищення експресії iNOS відзначається в різних клітинах шкіри під впливом фактора некрозу пухлини, інтерферону γ , ліпополісахариду, IL-8 і IL-1 β при різних патологічних процесах шкіри (псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит та ін.), пухлинному процесі, при загоєнні ран. Інгібіторами транскрипції iNOS є циклоспорини, такролімус, пімекролімус, глюкокортикоїди, циклофіліни, ретиноїди, простагландини, IL-4 і IL-10.

Таким чином, біологічні ефекти оксиду азоту в значній мірі визначаються його біодоступністю, тобто тонкою рівновагою між його продукцією під дією NO-синтази, з одного боку, і його утилізацією в тканинах або інактивацією за участю супероксид радикалів, окислених ліпідів і подібних з'єднань, з іншого – недостатня продукція оксиду азоту, що пов'язана з розвитком порушень в серцево-судинній та інших системах

організму. Разом з тим, його надлишкова продукція, за рахунок якої забезпечується антимікробний ефект при запаленні, може перетворитися з ланки адаптації в ланку патогенезу і стати не менш небезпечним фактором, що уражує організм, ніж дефіцит NO.

Тому становить певний інтерес вивчення рівня NO у хворих на АП і його роль в патогенезі, а також зміна рівня оксиду азоту в процесі терапії ГКС. Це дозволить розробити методи раціональної коригуючої терапії як до, так і в процесі, і після закінчення лікування, особливо при проведенні підтримуючої терапії гормональними препаратами.

Ключові показники тіол-дисульфідного балансу до проведення терапії на фоні перебігу АП в основній групі демонструють ріст маркерів окислення: окисленого глутатіону (45,95%) та окислених тіолів (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 депривації глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи при активації процесів оксидативного та нітрозативного стреса та декомпенсації антиоксидантної системи з розвитком пошкодження клітин епітелію.

Призначена системна ГКС терапія пацієнтів із АП основної групи протягом кожної із ступіней введення різних доз препаратів призводила до відновлення балансу тіол-дисульфідної системи, що проявлялося у вигляді зниження маркерів окислення на I, II і III ступінях лікування: окисленого глутатіону (10,53%, 80,95%, 100%) та окислених тіолів (22,05%, 51,68%, 85,12%); а також у збільшенні 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%), утворюючи системний позитивний вплив на перебіг патологічного процесу та призводячи до клінічної ремісії захворювання.

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 кожних проявів. 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).

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 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$).

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 $p<0,001$).

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 мали 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%ДІ), 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 ($p > 0,41$). 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 його як кумулятивний та інформативний предиктор несприятливого прогнозу у хворих цієї категорії.

У хворих на АП основної групи, які приймали терапевтичні дози глюкокортикостероїдних препаратів, була виявлена вегетативна дистонія з явищами симпатикотонії. Так, показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), який вказує на зміни парасимпатичної регуляції у хворих на АП основної групи, які приймають ГКС, був достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою контролю. Достовірне ($p < 0,05$) підвищення показника вегетативного балансу LF/HF відзначали у всіх досліджених хворих на АП, що приймають ГКС порівняно з контрольною групою. Виявлено, що дисбаланс між показниками основної групи пацієнтів із АП основної групи, які приймають ГКС, та контрольної групи здорових осіб був статистично достовірним ($p < 0,05$), що свідчило про значні патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які треба враховувати при виборі тактики лікування ускладнень ГКС терапії у хворих на АП.

Аналізуючи показник SDNN та загальної потужності (TP), виявлено, що середнє значення у хворих на АП в основній групі було достовірно нижчим, ніж у групі контролю. На фоні прийому терапевтичних доз ГКС дані показники спочатку статистично достовірно ще більше знижувались на першому етапі. На II і III щаблях лікування ці показники зростали, але не досягали рівня цих показників у здорових осіб. Значення показника потужності спектру гуморальних систем (VLF), а також маркера активності

симпатичного відділу ВНС – показника потужності спектру низькочастотних коливань (LF) у хворих на АП основної групи було статистично достовірно нижчим, порівняно з групою контролю. При прийомі ГКС (високі дози) на I щаблі ці показники достовірно знижувалися, а у подальшому на II і III щаблях рівень їх зростав, наближуючись до рівня здорових осіб. Показник потужності спектру високочастотних коливань (HF), якій вказує на зміни парасимпатичної регуляції у хворих на АП основної групи, був достовірно нижчим порівняно з групою контролю. Але після прийому високих доз ГКС цей показник різко знижувався (I щабель лікування). На II і III щаблях лікування усі показники зростали, майже досягаючи рівня здорових осіб. Достовірне підвищення показника вегетативного балансу LF/HF відзначали у всіх досліджених хворих на АП в основній групі, порівняно з групою контролю. Більш суттєвий приріст був відзначений на I щаблі лікування, а у подальшому рівень цього показника мав тенденцію до зниження, досягаючи на III щаблі рівня аналогічного показника здорових осіб.

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

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

До початку ери ГКС терапії лікування АП було малоефективним, а летальність становила 100%. Після введення в клінічну практику ГКС в 50-ті роки минулого століття смертність різко знизилася до 15-45%. Незважаючи на збільшення тривалості життя хворих АП після введення в схему лікування дерматозу ГКС препаратів, у пацієнтів спостерігається велика кількість ускладнень внаслідок тривалої імуносупресивної терапії. Дана обставина спонукає до подальшого вивчення імунопатогенезу захворювання з метою виявлення нових терапевтичних мішеней і розробки нових методів ранньої діагностики та патогенетичної терапії [409].

Базовим методом терапії АП є ГКС препарати [410]. У зв'язку з появою форм хвороби, резистентних до терапії невеликими дозами ГКС, для досягнення ремісії в останні роки використовуються більш високі дози, що з одного боку, підвищує ризик виникнення ускладнень гормональної терапії, з іншого – стимулює розвиток симптоматичної терапії цих ускладнень.

Традиційна гормональна терапія на всіх етапах лікування, не дивлячись на клінічну ефективність, сприяє збільшенню імунологічних порушень, однак при цьому відзначається зниження вираженості аутоімунного і запального процесів, причому більшою мірою у хворих з вперше виявленою АП [411].

Одним з важливих аспектів терапевтичної дії ГКС препаратів при АП є стимулюючий вплив ГКС, що приводить до підвищення вмісту $\alpha 2$ -макроглобуліну (полівалентного інгібітора протеїназ, який бере участь в процесі акантолізу) в сироватці крові. ГКС препарати підсилюють синтез десмоглеїнів або змінюють їх посттранскрипційну модифікацію [412].

На тлі початку лікування терапевтичний ефект починається через кілька днів, в той час як титр аутоантитіл знижується протягом 3-4 тижнів. Дослідники припускають, що такий швидкий терапевтичний ефект пов'язаний з прямою антикантолітичною дією ГКС, яка захищає кератиноцити від пошкодження аутоантитілами. При терапії метилпреднізолоном знижується рівень IgG, збільшується експресія генів, що кодують молекули адгезії кератиноцитів, клітинний цикл, апоптоз, протеїнкінази, фосфатази і т.д. Незважаючи на численні та різноманітні ускладнення, що виникають внаслідок ГКС-терапії, не існує абсолютних протипоказань до лікування ними АП, так як тільки ГКС запобігають смерті хворих [413].

Як правило, лікування пацієнтів із АП ґрунтується на основних принципах використання ГКС в дерматології: початок лікування «ударними» добовими дозами ГКС до отримання терапевтичного ефекту; по досягненню клінічного ефекта відбувається поступове зниження добової дози ГКС на 10% кожні 2-4 тижні; зниження добової дози ГКС за схемою до мінімальної підтримуючої; позитивної підтримуючої дози або інколи навіть відмова від використання ГКС [414].

У процесі лікування хворих АП виявляються особи, резистентні до проведеної ГКС терапії. У зв'язку з цим розроблені терапевтичні критерії стероїдної резистентності: відсутність позитивної клінічної динаміки на відносно високих дозах ГКС при монотерапії, що перешкоджає подальшому зниженню дози гормонів; необхідність комбінованої терапії (ГКС і імунодепресанти або цитостатики); часті рецидиви. Слід зазначити, що тривале до трьох років призначення циклоспорину А у стероїдрезистентних хворих не викликало значних клінічних та біохімічних зміни (креатинін крові та сечі) [415].

Враховуючи дані, які ми отримали при проведенні клініко-лабораторних та функціональних досліджень, а також наш досвід курації хворих на АП, ми рекомендуємо доцільним, поряд з традиційною терапією,

впровадити деякі нові адекватні терапевтичні засоби. Але призначення їх необхідно проводити тільки по показанням, в залежності від стану терапії, тобто прийому хворими різних доз ГКС і профілактики можливих ускладнень від основних препаратів.

Так, при появі перших ознак підвищення артеріального тиску, після вивчення добового тиску і консультації кардіолога доцільно призначати мікардіс чи мікопрес по 80 мг вранці і амлодипін (стамло, аген) по 5мг ввечері.

На першому етапі ми рекомендуємо використовувати 1% розчин реамберину, дія препарату обумовлена здатністю підсилювати комплексну активацію аеробного гліколізу, нормалізувати цикл Кребса, ліквідувати ендогенну інтоксикацію. Реамберин вводиться внутрішньовенно капельно по 200-400 мл, через добу – 2 інфузії, а потім 2 рази на тиждень, тривалість 8-10 інфузій.

Для боротьби з ендогенною інтоксикацією і нормалізації артеріального тиску, профілактики набряків, недостатності серцево-судинної системи доцільно призначити сечогінні засоби – трифас по 5 мг натще вранці 1 раз на добу 1-2 тижня.

Ми проводили з профілактичною метою зниження згортальної здатності крові і попередження виникнення емболії, тромбоутворення за допомогою призначення інгібіторів агрегації тромбоцитів – зілт 75 мг чи плагрил – 75 мг вранці 1 раз на добу.

На I ступіні доцільно використовувати антибіотики (азитроміцин, цефалоспорини, макроліди), а також антимікотики (ітроконазоли) при наявності вогнищ інфекцій, які можуть активізуватись на фоні прийому ГКС.

Обов'язково рекомендований прийом препаратів калію (панангін), кальцію (глюконат кальцію), антациди (маалокс), вітаміни.

На II ступіні лікування хворих на АП, коли поступово знижують дози ГКС, недоцільно використовувати антибіотики, антимікотики. Всі інші

препарати призначаються в дещо знижених дозах, із гіпотензивних – залишають лише один препарат.

На III ступіні, коли проводиться амбулаторна терапія підтримуючими дозами ГКС, необхідно використовувати гіпотензивні (препарат – амлодипін по 5 мг ввечері), сечогінні препарати (трифас – 1-2 рази на місяць), протизапальні засоби, вітаміни, препарати калію. Додатково ми рекомендуємо на даному етапі використовувати статини, коли різко знижується активність NO-синтази під впливом ГКС. Прийом статинів (роксера 10 мл ввечері 1 раз на добу) згідно наших даних підвищує рівень NO-синтази, що позитивно впливає на відновлення ряду важливих функцій організму, а також нормалізацію рівня холестерину, особливо низької щільності, знижує частоту інфарктів та інсультів, зменшує запалення в судинах.

Базуючись на даних нашого дослідження, вважаємо недоцільним у хворих на АП використовувати препарати анаболічних стероїдів (у 3 хворих з 30 ми відмітили загострення процесу з появою свіжих пухирів і симптому Нікольського), а також седативних та заспокійливих препаратів, антидепресантів.

У процесі лікування вкрай необхідний регулярний контроль артеріального тиску, рівня глюкози у крові та сечі, калу на приховану кров, загального аналізу крові, дослідження сечі, при можливості – визначення рівня NO-синтази, оксидативної модифікації білкових молекул, біохімічних показників, функції печінки, ЕКГ або УЗД серця. Проведена нами терапія хворих на АП дозволила досягти стійкої ремісії у всіх досліджених, а також уникнути серйозних ускладнень.

При лікуванні хворих АП необхідно домогтися припинення появи нових висипань та епітелізації ерозій, підвищення якості життя хворих, тривалої клінічної ремісії. Адекватна терапія пацієнтів повинна проводитися з моменту появи пухирів і / або ерозій навіть при обмеженому характері висипань.

Отримані нами 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 дотримуватися усіх правил терапії. Оцінка ЯЖ пацієнта дала змогу більш кваліфіковано вивчити порушення стану здоров'я пацієнтів із АП, побачити суть клінічної проблеми, підібрати кожному пацієнту найбільш оптимальну схему лікування, а також надати оцінку очікуваним результатам за параметрами, які перебувають на межі наукового підходу та доказової медицини з однієї сторони, а також суб'єктивної точки зору пацієнтів із АП з іншої сторони.

Таким чином, можна зробити висновок, що патогенез і клінічні прояви АП дуже складні і різноманітні, однак центральне місце, на думку більшості авторів, займають аутоімунні процеси. Причинні фактори розвитку захворювання і механізм акантолізу продовжують залишатися нез'ясованими.

Серйозні ускладнення ГКС терапії, необхідність прийому високих доз цих препаратів у фазі загострення або генералізації АП потребують удосконалення методів лікування. Важливим завданням є зниження сумарної терапевтичної дози ГКС, що дозволяє призупинити загострення, а також зниження підтримуючої дози і підвищення резистентності організму.

Однак залишається відкритим питання про чіткі показання до вибору препаратів. Дані авторів з цього приводу вельми суперечливі. Очевидна необхідність продовжити розробки нових критеріїв відбору саме тих груп хворих, де найбільш імовірна ефективність застосування конкретного препарату.

Висновки

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.

1. Виявлено, що акантолітична пухирчатка в більшості випадків реєструється у жінок, старших за 50 років; серед найчастіших провокуючих факторів загострення визначено ультрафіолетове опромінення. Найбільш частою супутньою патологією є захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба спостерігалася у 70,21% пацієнтів, атеросклероз та ішемічна хвороба серця – у 55,32%) та шлунково-кишкового тракту (34,04% хворих), що потребує особливої уваги з метою профілактики можливих ускладнень.

2. Визначено, що у хворих на акантолітичну пухирчатку спостерігається порушення ряду біохімічних показників, особливо на початку терапії, у вигляді підвищеного рівня холестерину, дисліпідемії, зростання АсАт, АлАт, індексу атерогенності, глюкози крові, що можна розцінити як один з механізмів розвитку системних уражень дерматозу, так і результат побічної дії високих доз ГКС.

3. Доведено, що розвиток пухирчатки супроводжується порушеннями у системі антиоксидантного захисту, які обтяжують перебіг дерматозу. Так у пацієнтів основної групи до початку лікування порівняно із здоровими особами спостерігалася збільшення рівнів АФГ та КФГ (93,9 та 68,37%), зниження активності СОД і каталази (183,5 та 182,11% відповідно). Встановлено, що зниження рівня СОД менше 50 у.о./мг/хв., каталази менше 6 мкат/мг білка та активності NO-синтази вище 7 нмоль/мг/білка/хв достовірно призводить до зростання кількості хворих із індексом площі ураження PDAI більше 60 ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$). Отримані дані обґрунтовують рекомендації призначення додатково до традиційної терапії патогенетичного корегуючого препарату (антиоксиданту) на різних ступінях лікування.

4. Дослідження стану тіол-дисульфідної системи виявило високі рівні маркерів окислення: окисленого глутатіону (45,95%) та окислених тіолів (76,91%); а також зниження рівнів маркерів відновних процесів: глутатіонредуктази (75,16%), глутатіонпероксидази (81,20%), відновлених тіолів (104,37%), що також відображає декомпенсацію антиоксидантної системи і потребує призначення відповідного лікування. Зростання ж рівня відновленого глутатіону більше 1 мкМ/мг білку може буди використаний як предиктор клінічної ефективності лікування ($F=14,37$, $p<0,05$).

5. На підставі вивчення нейрогуморальної регуляції виявлено патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які суттєво відрізнялися у пацієнтів із АП на кожному етапі лікування, що треба враховувати при виборі тактики диференційованого лікування АП для профілактики ускладнень. Було також встановлено порушення нормалізації артеріального тиску – збільшення в основній групі пацієнтів категорії «non dippers» за САТ – 53,3% ($p<0,05$), за ДАТ в основній групі пацієнтів – поряд зі збільшенням кількості хворих «non dippers» спостерігали значне збільшення групи «night peakers» – 40,0% ($p<0,05$). Отримані результати можуть свідчити про механізми розвитку серцево-судинних ускладнень, що також слід враховувати при лікуванні хворих на АП.

6. Застосування в терапії хворих на АП основної групи антиоксиданту армадину сприяло подовженню клінічної ремісії протягом року спостереження після стаціонарного лікування, у порівнянні із пацієнтами, які отримували традиційну терапію (у 3 пацієнтів групи порівняння спостерігалось загострення дерматозу); покращення якості життя пацієнтів (різниця між групами загального тестового показника EQ-5D склала 70,33 % на користь основної); активації альдегідфенілгідразонів (в основній групі вище на 20,04%), відновлення балансу тіол-дисульфідної системи (темп зростання глутатіонредуктази в основній групі вище на 16,78%).

Практичні рекомендації

1. У процесі лікування хворих на акантолітичну пухирчатку системними ГКС необхідно регулярно контролювати артеріальний тиск, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози у крові та сечі, біохімічні показники функції печінки, проводити ЕКГ або УЗД серця. Для своєчасного виявлення супутніх захворювань і ускладнень системної ГКС терапії у хворих на АП рекомендується проводити консультації терапевта, ендокринолога, за показаннями – лікарів інших спеціальностей.

2. У якості предиктора тяжкості перебігу акантолітичної пухирчатки рекомендовано визначати рівні каталази, NO-синтази та СОД (супероксиддисмутази). Так, при зниженні рівня каталази менше 6 мкат/мг білка та зростанні NO-синтази вище 7 нмоль/мг/білка/хв., можна прогнозувати значну ступінь ураження шкіри з індексом PDAI більше 60 балів ($\chi^2 = 8,2$ при $p=0,01$). Низький рівень СОД (<50 у.о./мг/хв) у осіб із акантолітичною пухирчаткою статистично достовірно асоціюється із ступенем ураження шкіри та слизових оболонок PVAS (показник дисперсійного відношення Фішера F склало 17,6 при $p<0,001$).

3. Пропонується досліджувати рівень СОД у якості показника можливості розвитку рецидивів хвороби. Так, зниженні рівня СОД менше 50 у.о./мг/хв., підвищується ризик розвитку 3 та більше рецидивів на рік.

4. У якості орієнтира можливості зменшення дози системних ГКС нижче 15 мг/добу пропонується одночасне зниження рівней відгволеного глутатіону та СОД на тлі 4-кратного та більше зростання рівня АФГ (альдегідфенілгідрозонів), при цьому відношення шансів склало 7,31 (OR 1,13 vs 0,15, а показник OR = 7,31 при 1,76-30,23 95%ДІ) порівняно із здоровими особами. Рівень відновленого глутатіону більше 1 мкМ/мг білку можна використовувати у якості предиктора позитивного клінічного ефекту терапії.

5. Включення в схему терапії хворих на акантолітичну пухирчатку антиоксиданту армадину за наступною схемою: після завершення прийому

максимальних доз системних ГКС призначається по 2 мл внутрішньовенно крапельно щоденно протягом 10 днів, а потім per os армадин-лонг 500 мг щоденно протягом місяця – дозволяє зменшити ускладнення від терапії і досягти більш стійкої клінічної ремісії (Gehan's Wilcoxon Test (Caplan) $WW = 121,0$, Test statistic = 2,41, $p = 0,016$).

Список використаних джерел

1. Hrabovska Z., Jautova J., Hrabovsky V. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group. Utility of direct immunofluorescence. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2017. Vol. 118, № 4. P. 243-249.
2. Specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus requires the entire ectodomains of desmogleins / J. Langenhan et al. *Experimental Dermatology*. 2014. Vol. 23, № 4. P. 253-259.
3. Khullar G., Handa S., Joshi N., Saikia B., Minz R.W. Correlation between salivary and serum anti-desmoglein 1 and 3 antibody titres using ELISA and between anti-desmoglein levels and disease severity in pemphigus vulgaris / D. De et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2017. Vol. 42, № 6. P. 648-650.
4. Ошибки в диагностике вульгарной пузырчатки: клинический случай / И. В. Хамаганова и др. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. Т. 20, № 1. С. 30-33.
5. Теплюк Н. П. Совершенствование глюкокортикоидной терапии истинной акантолитической пузырчатки с учетом оценки функционального состояния гипофиз-надпочечники и цитокинового профиля : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 / ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Москва, 2011. 40 с.
6. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus / V. Anandan et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017. Vol. 11, № 4. WC01-WC06.
7. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis / L. Atzmony et al. *The Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015. Vol. 73, № 2. P. 264-271.
8. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine / S. J. Meggitt et al. *British Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 165, № 4. P. 711-734.

9. Marker M., Derfler K., Monshi B., Rappersberger K. Successful immunoapheresis of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. *British Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 19, № 1. P. 27-31.
10. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы : монография. СПб.: ООО «Издательско–полиграфическая компания «Коста», 2012. 144с.
11. Карачева Ю. В., Гайдаш А. А., Прохоренков В. И. Изучение взаимосвязи акантолиза и апоптоза в патогенезе вульгарной пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 2. С. 31-37.
12. Maglie R., Hertl M. Pharmacological advances in pemphigoid. *Current opinion in pharmacology*. 2019. Vol. 46, P. 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.12.007>
13. Завадский В. Н. К вопросу диагностики и лечения себорейной пузырчатки. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 1. С. 18-21.
14. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies / V. Ruocco et al. *Clinics in Dermatology*. 2013. Vol. 31, № 4. P. 374-381.
15. Лукьянов А. М., Колос Ю. В., Малютин В. А., Левченя М. В. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов. *Здравоохранение*. 2011. № 8. P. 29-38.
16. Kershenovich R., Hodak E., Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity reviews*. 2014. Vol. 13, № 4-5. P. 477-481.
17. Давиденко Е. Б., Махнева Н. В., Белецкая Л. В. Современный взгляд на патогенез и факторы, способствующие развитию аутоиммунной пузырчатки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. № 3. С. 4-12.
18. Pemphigus vulgaris / S. Tamgadge et al. *Contemporary clinical dentistry*. 2011. Vol. 2. P. 134-137.

19. Walker A., Favreau T. Localized pemphigus foliaceus. *Cutis*. 2017. Vol. 99, № 1. P. 23-26.
20. Yoshimura K., Ishii N., Hamada T. Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. *British Journal of Dermatology*. 2014. Vol. 171, № 3. P. 544-553.
21. Тяжелое течение акантолитической пузырчатки в практике врача-педиатра, детского дерматолога, аллерголога, пульмонолога / Е. Н. Охотникова и др. *Клінічна алергологія, імунологія, інфектологія*. 2010. № 8(37). С. 50-60.
22. Yanovsky R. L., McLeod M., Ahmed A. R. Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 - current therapies. *Expert review of clinical immunology*. 2019. Vol. 15, Iss. 1. P. 1047-1060. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1672535>.
23. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders / C. Kaegi et al. *Frontiers in Immunology*. 2019 Sep 6;10:1990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01990>.
24. Melchionda V., Harman K. E. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 44, Iss. 7. P. 740-746. <https://doi.org/10.1111/ced.14041>.
25. Memar O., Jabbehdari S., Caughlin B., Djalilian A. R. Ocular surface involvement in pemphigus vulgaris: An interdisciplinary review. *The Ocular Surface*. 2019. Vol. 18, Iss. 1. P. 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.09.008>.
26. The potential roles of herpesvirus and cytomegalovirus in the exacerbation of pemphigus vulgaris / F. Mohammadi et al. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2018. Vol. 8, Iss. 4. P. 262-271. <https://doi.org/10.5826/dpc.0804a03>.
27. Kraft M., Worm M. Pemphigus Foliaceus-Repeated Treatment With Rituximab 7 Years After Initial Response: A Case Report. Kraft, Worm M. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 315. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00315>.

28. Long-Term Increase of Kcnn4 Potassium Channel Surface Expression on B Cells in Pemphigus Patients after Rituximab Treatment / F. Caillot et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. Vol. 138, Iss. 12. P. 2666-2668. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.034>.
29. Perspective From the 5th International Pemphigus and Pemphigoid Foundation Scientific Conference / J. Lee et al. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00306>.
30. Evaluation of the pathogenicity of anti-desmoglein antibodies of pemphigus vulgaris patients using human organ culture assay / A. M. Saleh et al. *Archives of Dermatological Research*. 2019. Vol. 312, Iss. 4. P. 289-294. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01988-9>.
31. Platelet gel in wound treatment in patient with pemphigus vulgaris and type 2 diabetes mellitus: case report / G. Šijan et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 6. P. e13099. <https://doi.org/10.1111/dth.13099>.
32. Yanovsky R. L., McLeod M., Ahmed A. R. Treatment of pemphigus vulgaris: part 2 - emerging therapies. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. *Expert review of clinical immunology*. 2019. Vol. 15, Iss. 10. P. 1061-1071. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1672539>.
33. Trace element profile in pemphigus foliaceus and in pemphigus vulgaris patients from Southeastern Brazil / L. La Serra et al. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019. Vol. 51. P. 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.09.005>.
34. Czernik A., Camilleri M., Pittelkow M. R., Grando S. A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Twenty years after. *The International Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 50, Iss. 8. P. 905-914.
35. Qureshi A., Friedman A. Comorbidities in Dermatology: What's Real and What's Not. *Dermatologic Clinics*. 2019. Vol. 37, Iss. 1. P. 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.007>.

36. Abl family tyrosine kinases govern IgG extravasation in the skin in a murine pemphigus model / S. Ono et al. *Nature Communications*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 4432. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12232-3>.
37. Deng M., Zhou X., Zhang J., Li Y. Immunohistochemical analysis for C3d, C4d, IgG, IgG4, and CD123 in diagnosis of autoimmune skin diseases. *Journal of Central South University. Medical sciences*, Vol. 44, Iss. 8. P. 878-884. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180800>
38. Phuan C. Z., Tan L. S., Tey H. L. Papular Purpuric Glove and Socks Syndrome with Evolution into Pemphigus Vulgaris. *Annals of the Academy of Medicine*. 2018. Vol. 47, Iss. 10. P. 429-430.
39. Topical application of Cassia fistula L. fruit gel in management of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: A double-blind, placebo-controlled clinical trial / F. Atarzadeh et al. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2018. Vol. 8, Iss. 6. P. 543-551.
40. Hofmann S. C., Juratli H. A., Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018. Vol. 16, Iss. 11. P. 1339-1358. <https://doi.org/10.1111/ddg.13688>.
41. Pemphigus Associated with Psoriasis Vulgaris: A Retrospective Study of Seven Patients and a Review of the Literature / X. Zhang et al. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2018. Vol. 26, Iss. 3. P. 226-232.
42. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases / S. Saschenbrecker et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1974. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01974>.
43. Bilgic A., Murrell D. F. What is novel in the clinical management of pemphigus. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 12, Iss. 10. P. 973-980. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1670059>.
44. Wei E. X., Li S. J., Mostaghimi A. Post-traumatic stress disorder in patients with autoimmune blistering diseases. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 182, Iss. 4. P. 1044-1045. <https://doi.org/10.1111/bjd.18548>.

45. Application of Indirect Immunofluorescence on the Diagnosis of Pemphigus / Y. Ling et al. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2019. Vol. 27, Iss. 3. P. 142-145.
46. Görgens S. V. Pemphigus Vulgaris. *Journal of Medical Humanities*. 2019. Vol. 40. P. 623. <https://doi.org/10.1007/s10912-019-09580-y>.
47. Kridin K., Bergman R. The Usefulness of Indirect Immunofluorescence in Pemphigus and the Natural History of Patients With Initial False-Positive Results: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 266. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00266>.
48. Epidemiological and genetic data suggest the presence of an endemic form of pemphigus foliaceus in Gran Canaria, Spain / M. Grau-Pérez et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 4. P. 945-946. <https://doi.org/10.1111/bjd.17346>.
49. Persistent B Lymphocyte Depletion After an Ultralow Dose of Rituximab for Pemphigus Vulgaris / A. Lazzarotto et al. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 28, Iss. 5. P. 347-348. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0283>.
50. Kridin K., Kridin M., Shalom G., Cohen A. D. The coexistence of pemphigus and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Immunological Research*. 2019. Vol. 67, Iss. 1. P. 134-141. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9031-6>.
51. Gu K., Silver S. Dermatology and Basic Research: An Art Superimposed in Science. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018. Vol. 22, Iss. 6. P. 661. <https://doi.org/10.1177/1203475418798019>.
52. Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: A nationwide, population-based study (2006-2015) / Y. B. Lee et al. *The Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 45, Iss. 12. P. 1396-1402. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14667>.
53. Maglie R., Hertl M. Assessment of serious infections in pemphigus and pemphigoid by a national registry. *Journal of the European Academy of*

Dermatology and Venereology. 2018 . Vol. 32, Iss. 10. P. 1623-1624.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15237>.

54. Heidarpour M., Rajabi P., Pour E. B., Fayyazi E. Immunohistochemistry for Immunoglobulin G4 in the Diagnosis of Pemphigus. *Indian Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 64, Iss. 4. P. 338. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_87_18.

55. Delgadillo X., Ortega A. E., Greco A. M. Systemic and Autoimmune Diseases. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2019. Vol. 32, Iss. 5. P. 372-376.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1687833>.

56. The clinical, immunological and pathological features for relapse of pemphigus herpetiformis: a univariate analysis of 26 cases / Y. M. Wang et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 182, Iss. 3. P. 802-804.
<https://doi.org/10.1111/bjd.18518>

57. Antimitochondrial autoantibodies in Pemphigus vulgaris: A missing link in disease pathophysiology / S. Marchenko et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 285. P. 3695-3704.

58. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis / S. A. Grando et al. *Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 18. P. 764-770.

59. Spectrum of autoantibodies other than anti-desmoglein in Pemphigus patients / K. Mejri et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010. Vol. 25, Iss. 7 . P. 774-781.

60. Бахмутова Э. Г., Умерова А. Р., Ткаченко Т. А., Дорфман И. П. Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте. *РМЖ*. 2015. Т. 23.-№ 19. С. 1187-1190.

61. Давиденко Е. Б., Махнева Н. В., Белецкая А. В. Современный взгляд на патогенез и факторы, способствующие развитию аутоиммунной пузырчатки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. № 3. С. 4-12.

62. Дороженков И. Ю. Нозогенные расстройства при кожных заболеваниях. *Лекции по психосоматике* / ред. А. Б. Смулевич. Москва : МИА, 2014. С. 193-205.

63. Chen J., Den Z., Koch P. J. Loss of desmocollin 3 in mice leads to epidermal blistering. *Journal of Cell Science*. 2008. Vol. 121. P. 2844-2849.
64. Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019. Vol. 394, Iss. 10201. P. 882-894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7).
65. Rituximab is an Effective Treatment in Patients with Pemphigus Vulgaris and Demonstrates a Steroid-Sparing Effect / D. M. Chen et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 182, Iss. 5. P. 1111-1119. <https://doi.org/10.1111/bjd.18482>.
66. Карзанов О. В. Истинная акантолитическая пузырчатка: патогенез, диагностика, лечение. *Доктор.Ру*. 2008. № 2(39). С. 58-61.
67. Autoreactive B cell differentiation in diffuse ectopic lymphoid-like structures of inflamed pemphigus lesions / S. Zhou et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019. Vol. 140, Iss. 2. P. 309-318.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.717>.
68. Karimi A., Esmaili N., Ranjkesh M., Zolfaghari M. A. Expression of human endogenous retroviruses in pemphigus vulgaris patients. *Molecular Biology Reports*. 2019. Vol. 46, Iss. 6. P. 6181-6186. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05053-6>.
69. New targets of Pemphigus vulgaris antibodies identified by protein array technology / M. Kalantari-Dehaghi et al. *Experimental Dermatology*. 2011. Vol. 20. P. 154-156.
70. Pemphigus vulgaris antibodies target PERP and several other keratinocyte membrane and mitochondrial proteins / M. Kalantari-Dehaghi et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131, Suppl. 1. P. S11.
71. Sajedianfard S., Handjani F., Saki N., Heiran A. Family dermatology life quality index in patients with pemphigus vulgaris: A cross-sectional study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019. Vol. 87, Iss. 3. P. 375-378. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_276_18.

72. Bektas M., Rubenstein D. S. Perp and Pemphigus: A disease of desmosome destabilization. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009. Vol. 129. P. 1606-1608.
73. Modifications of the Transcriptomic Profile of Autoreactive B Cells From Pemphigus Patients After Treatment With Rituximab or a Standard Corticosteroid Regimen / V. Hébert et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10, P. 1794. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01794>.
74. P53 apoptosis mediator PERP: Localization, function and caspase activation in uveal melanoma / L. Davies et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009. Vol. 13. P. 1995-2007.
75. Membrane attack complex (C5b-9 complex or Mac), is strongly present in lesional skin from patients with endemic pemphigus foliaceus in El Bagre, Colombia / A. M. Abreu-Velez et al. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2019. Vol. 46, Iss. 12. P. 925-929. <https://doi.org/10.1111/cup.13565>.
76. Grando S. A., Kurzen H. Cholinergic control of keratinocyte cohesion. *Pathophysiology of the desmosome* / eds. : N. Cirillo, A. Lanza, F. Gombo. Trivandrum, Kerala, India: Research Signpost, Managing Editor Dr. S.G. Pandalai; 2009. P. 104.
77. DLQI-R scoring improves the discriminatory power of the Dermatology Life Quality Index in patients with psoriasis, pemphigus and morphea / F. Rencz et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 182, Iss. 5. P. 1167-1175. <https://doi.org/10.1111/bjd.18435>.
78. Laftah Z., Craythorne E., Mufti G. J., du Vivier A. Clinical efficacy of rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: A 10-year follow-up. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019. Vol. 48, Iss. 9. P. 861-862. <https://doi.org/10.1111/jop.12948>.
79. Development of an electronic medical record-based algorithm to identify patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan / T. Fukasawa et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Iss. 8. P. e0221130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221130>.

80. Partial evaluation of Pemphigus vulgaris autoantibody profile using the protein array technology / M. Kalantari et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010. Vol. 130, Suppl. 1. P. S21.
81. Development of protein microarrays to investigate autoantibody profiles in Pemphigus vulgaris (abstr. #111) / M. Patel et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010. Vol. 130, Iss. Suppl. I. P. s19.
82. Methylprednisolone pulse therapy plus adjuvant therapy for pemphigus vulgaris: an analysis of 10 years' experience on 312 patients / M. Gheisari et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 5. P. e13057. <https://doi.org/10.1111/dth.13057>.
83. Pemphigus Foliaceus and Pemphigus Erythematosus are the Most Common Subtypes of Pemphigus in Northern Finland / A. K. Försti et al. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019. Vol. 99, Iss. 12. P. 1127-1130. <https://doi.org/10.2340/00015555-3280>.
84. Antibodies to pilosebaceous units along their neurovascular supply routes in a new variant of endemic Pemphigus foliaceus in Colombia, South America A. M. / Abreu Velez et al. *The European Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 21, Iss. 3. P. 371-375.
85. Antiphospholipid antibodies in patients with autoimmune blistering disease / T. Echigo et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007. Vol. 57. P. 397–400.
86. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies in patients with Pemphigus vulgaris / D. A. Blondin et al. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2009. Vol. 13. P. 82-87.
87. The Risk of Pulmonary Embolism in Patients With Pemphigus: A Population-Based Large-Scale Longitudinal Study / K. Kridin et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1559. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01559>.
88. Scalp Pemphigus Vulgaris Mimicking Folliculitis Decalvans: A Case Report / M. Bosseila et al. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2019. Vol. 9, Iss. 3. P. 215-217. <https://doi.org/10.5826/dpc.0903a10>.

89. Лепехова А. А. Стероидрезистентная форма истинной акантолитической пузырчатки, разработка и обоснование рациональной фармакотерапии : дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2014. С. 223-224.
90. Лысенко А. А. Анализ роли дистальных доменов десмоглеина 3 человека в нарушении адгезии между кератиноцитами при пузырчатке : автореф. ... дисс. д-ра. мед. наук. Москва, 2009.
91. Махнева Н. В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008. № 5. С. 26-29.
92. Involvement of the Areae Compositae of the Heart in Endemic Pemphigus Foliaceus / A. M. Abreu-Velez et al. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2019. Vol. 9, Iss. 3. P. 181-186. <https://doi.org/10.5826/dpc.0903a02>.
93. New insights into intra- and intermolecular interactions of immunoglobulins: Crystal structure of mouse IgG2b-Fc at 2.1-Å resolution / P. Kolenko et al. *Immunology*. 2009. Vol. 126. P. 378–385.
94. Yavuz I. H., Yavuz G. O., Bayram I., Bilgili S. G. Pemphigus in the eastern region of Turkey. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019. Vol. 36, Iss. 4. P. 455-460. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.87449>.
95. First Glimpse of Epigenetic Effects on Pemphigus Foliaceus / M. B. Spadoni et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019. Vol. 140, Iss. 2 . P. 488–491.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.691>.
96. The involvement of ADAM10 in acantholysis in mucocutaneous pemphigus vulgaris depends on the autoantibody profile of each patient / M. Ivars et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 182, Iss. 5. P. 1194-1204. <https://doi.org/10.1111/bjd.18382>.
97. Effects of l-carnitine supplementation on cardiovascular and bone turnover markers in patients with pemphigus vulgaris under corticosteroids treatment: A randomized, double-blind, controlled trial / E. Yaghubi et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 5. P. e13049. <https://doi.org/10.1111/dth.13049>.

98. Porro A. M., Seque C. A., Ferreira M. C. C., Enokihara M.M.S.E.S. Pemphigus vulgaris. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2019. Vol. 94, Iss. 3. P. 264-278. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011>.
99. Amagai M. Pemphigus vulgaris and its active disease mouse model. *Current Directions in Autoimmunity*. 2008. Vol. 10. P. 167–181.
100. Holm T. L., Markholst H. Confirmation of a disease model of Pemphigus vulgaris: Characterization and correlation between disease parameters in 90 mice. *Experimental Dermatology*. 2010. Vol. 19. P. e158–e165.
101. Rituximab therapy in pediatric pemphigus patients: A retrospective analysis of five Turkish patients and review of the literature / A. Bilgic-Temel et al. *Pediatric Dermatology*. 2019. Vol. 36, Iss. 5. P. 646-650. <https://doi.org/10.1111/pde>.
102. Ganciclovir pre-emptive therapy for cytomegalovirus antigenemia in a pemphigus vulgaris patient / A. Shibata et al. *The Journal of dermatology*. 2019 . Vol. 46, Iss. 11. P. e423–e424. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15023>.
103. Махнева Н. В., Давиденко Е. Б., Белецкая Л. В. Диагностика аутоиммунных буллезных дерматозов с помощью методов иммунофлюоресценции : метод. рек. Москва, 2012. № 40. С. 5-16.
104. Махнева Н. В., Давиденко Е. Б., Белецкая Л. В. О проблеме диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунной пузырчатки. *Альманах клинической медицины*. 2014. № 34. С. 9-14.
105. Потекаев Н. С., Махнева Н. В., Теплюк Н. П. Современная терапия аутоиммунной пузырчатки и превентивные меры осложнений. Москва, 2013. С. 7.
106. Yin G. W., Li X. Y. Neonatal pemphigus vulgaris characterized by tensive blisters. *World Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 16, Iss. 6. P. 633-634. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00292-w>.
107. Single-nucleotide polymorphisms associated with pemphigus vulgaris: Potent markers for better treatment and personalized medicine / H. Mahmoudi et

- al. *International Journal of Immunogenetics*. 2019 . Vol. 47, Iss. 1. P. 41-49.
<https://doi.org/10.1111/iji.12451>.
108. Pemphigus foliaceus progressing to bullous pemphigoid / R. Iwakura et al. *The Journal of dermatology*. 2019. Vol. 46, Iss. 11. P. e424–e426.
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.15021>.
109. Single-Cell Analysis Suggests that Ongoing Affinity Maturation Drives the Emergence of Pemphigus Vulgaris Autoimmune Disease / A. Cho et al. *J. Cell reports*. 2019. Vol. 28, Iss. 4. P. 909–922.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.066>.
110. Diercks G. F., Pas H. H., Jonkman M. F. The ultrastructure of acantholysis in Pemphigus vulgaris. *The British Journal of Dermatology*. 2009. Vol. 160. P. 450-474.
111. Lambert L. L., Spriet E., Vandewiele A., Naeyaert J. Desmoglein 1 and 3 IgG auto-antibody titers do not correlate with Pemphigus disease activity in a prospective study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006. Vol. 126. Suppl. 1. P. 11.
112. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of Pemphigus / C. Abasq et al. *Archives of dermatology*. 2009. Vol. 145, Iss. 5. P. 529-535.
113. Akman A., Uzun S., Alpsoy E. Immunopathologic features of Pemphigus in the east Mediterranean region of Turkey: A prospective study. *Skinmed*. 2010. Vol. 8. P. 12-16.
114. Аутоиммунные буллезные дерматозы как паранеопластический процесс / Н. С. Потекаев и др. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012. № 4. С. 42-47.
115. Kwon E. J., Yamagami J., Nishikawa T., Amagai M. Antidesmoglein IgG autoantibodies in patients with Pemphigus in remission. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008. Vol. 22. P. 1070-1075.
116. Detection of autoantibodies against recombinant desmoglein 1 and 3 molecules in patients with Pemphigus vulgaris: Correlation with disease extent at

the time of diagnosis and during follow-up / A. Belloni-Fortina et al. *Clinical & Developmental Immunology*. 2009. Vol. 2009. P. 187864.

117. Теплюк Н. П., Лепехова А. А. Клинические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырчатке. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 2. С. 13-16.

118. South Tunisian pemphigus patients beyond 60 years: epidemiological profile and evolution / A. Jerbi et al. *The International Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 58, Iss. 11. P. e219-e220. <https://doi.org/10.1111/ijd.14594>.

119. Photodynamic therapy induced pemphigus: Atypical clinical, pathological and immunological features / D. Ortega-Quijano et al. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2019. Vol. 27. P. 440-441. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.07.013>.

120. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients / A. Yang et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, Iss. 12. P. 2327-2333. <https://doi.org/10.1111/jdv.15817>.

121. Теплюк Н. П., Теплюк Д. А., Шарафетдинов Х. Х. Современные подходы к комплексной терапии истинной акантолитической пузырчатки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011. № 4. С. 37-41.

122. Ткаченко С. Б., Теплюк Н. П., Алленова А. С., Лепехова А. А. К вопросу о классификации буллезных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. Т. 18. № 2. С. 11-14.

123. Narla S., Silverberg J. I. Associations of pemphigus or pemphigoid with autoimmune disorders in US adult inpatients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 82, Iss. 3. P. 586-595. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.029>.

124. Pemphigus foliaceus patients (Fogo Selvagem) treated with kinesiotherapy presented lower levels of proinflammatory cytokines / R. P. Timóteo et al. *Journal of exercise rehabilitation*. 2019. Vol. 15, Iss. 3. P. 460-467. <https://doi.org/10.12965/jer.1938146.073>.

125. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. Москва : Деловой экспресс, 2016. С. 768.
126. Didona D., Maglie R., Eming R., Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1418. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>.
127. ACE inhibitors can induce circulating antibodies directed to antigens of the superficial epidermal cells / E. Cozzani et al. *Archives of Dermatological Research*. 2010. Vol. 303, Iss. 5. P. 327-332.
128. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay test with immunoblot assay in the diagnosis of Pemphigus in Indian patients / S. Khandpur et al. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2010. Vol. 76. P. 27-32.
129. Kasperkiewicz M. Diagnostic criteria for pemphigus herpetiformis. *The International Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 58, Iss. 11. P.:e216-e217. <https://doi.org/10.1111/ijd.14584>.
130. Schauer F., Steinke H., Thoma K., Kiritsi D. Transition from Bullous Pemphigoid to Pemphigus Foliaceus: Intermolecular Epitope Spreading Thirteen Years After Initial Diagnosis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019. Vol. 99, Iss. 11. P. 1029-1030. <https://doi.org/10.2340/00015555-3250>.
131. Identification of a Novel Non-desmoglein Autoantigen in Pemphigus Vulgaris / G. Di Lullo et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1391. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01391>.
132. Development of a Desmocollin-3 Active Mouse Model Recapitulating Human Atypical Pemphigus / R. Lotti et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01387>.
133. Clinical activity of Pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3 / A. Nagel et al. *Clinical immunology*. 2010. Vol. 134. P. 320-330.
134. Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients / M. Daneshpazhooh et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 5. P. e13016. <https://doi.org/10.1111/dth.13016>.

135. Фицпатрик Т. Дерматология в клинической практике. Т. 1. Москва, 2012. С. 501.
136. Чеботарев В. В., Сирак А. Г., Аль-Асфари Ф. М. С., Сирак С. В. Обыкновенная пузырчатка: особенности терапии в полости рта. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2014. Т. 9. № 3. С. 215-217.
137. Patient-assigned health utility values for controlled and uncontrolled pemphigus vulgaris and foliaceus / K. Hajdu et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, Iss. 1. P. 2106-2113. <https://doi.org/10.1111/jdv.15765>.
138. Validation of the BIOCHIP test for the diagnosis of bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus / A. Yang et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 34, Iss. 1. P. 153-160. <https://doi.org/10.1111/jdv.15770>.
139. Identification of Autoreactive B Cell Subpopulations in Peripheral Blood of Autoimmune Patients With Pemphigus Vulgaris / R. Pollmann et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 1375. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01375>.
140. Grando S. A., Laquer V. T., Le H. M. Sirolimus for acute Pemphigus vulgaris: A case report and discussion of dualistic action providing for both immunosuppression and keratinocyte protection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011. Vol. 65, Iss. 3. P. 684-686.
141. Are desmoglein autoantibodies essential for the immunopathogenesis of Pemphigus vulgaris, or just “witnesses of disease”? / M. Amagai et al. *Experimental Dermatology*. 2006. Vol. 15. P. 815-831.
142. Sharma V. K., Gupta V., Bhari N., Singh V. Rituximab as an adjuvant therapy for pemphigus: experience in 61 patients from a single center with long-term follow-up. *The International Journal of Dermatology*. 2019. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/ijd.14546>.
143. Acantholysis may precede elevation of circulating anti-desmoglein 3 antibody levels in pemphigus vulgaris presenting with desquamative gingivitis / H.

- Endo et al. *Clinical and experimental dental research*. 2019. Vol. 5, Iss. 3. P. 219-224. <https://doi.org/10.1002/cre2.174>.
144. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration / M. Arbabi et al. *Indian Journal of Dermatology*. 2011. Vol. 56, Iss. 5. P. 541-545.
145. Prolonged corticosteroid-therapy and anxiety-depressive disorders, longitudinal study over 12 months / M. Barrimi et al. *L'Encéphale*. 2013. Vol. 39, Iss. 1. P. 59-65.
146. Immortalized Human hTert/KER-CT Keratinocytes a Model System for Research on Desmosomal Adhesion and Pathogenesis of Pemphigus Vulgaris / B. Beckert et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20, Iss. 13 . P. pii: E3113. <https://doi.org/10.3390/ijms20133113>.
147. Autoantibodies against desmocollins in European patients with Pemphigus / R. Muller et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 34. P. 898-903.
148. Desmocollin 3-mediated binding is crucial for keratinocyte cohesion and is impaired in Pemphigus / V. Spindler et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2009. Vol. 284. P. 30556–30564.
149. Autoimmunity to desmocollin 3 in Pemphigus vulgaris / X. Mao et al. *The American journal of pathology*. 2010. Vol. 177. P. 2724-2730.
150. A new ex vivo human oral mucosa model reveals that p38MAPK inhibition is not effective in preventing autoantibody-induced mucosal blistering in pemphigus / D. T. Egu et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 182, Iss. 4. P. 987-994. <https://doi.org/10.1111/bjd.18237>.
151. The imbalance of gut microbiota and its correlation with plasma inflammatory cytokines in pemphigus vulgaris patients / S. Huang et al. *Scandinavian journal of immunology*. 2019. Vol. 90, Iss. 3. P. e12799. <https://doi.org/10.1111/sji.12799>.
152. Paraneoplastic pemphigus and myasthenia gravis as the first manifestations of a rare case of pancreatic follicular dendritic cell sarcoma: CT findings and

- review of literature / T. Lu et al. *BMC Gastroenterol.* 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 92. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1008-y>.
153. Baum S., Greenberger S., Samuelov L. Methotrexate as an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *European journal of dermatology.* 2012. Vol. 22. P. 83-87.
154. Pemphigus and steroid psychosis: a case report and review of literature / K. Beqqal et al. *Case Reports in Clinical Pathology.* 2014. Vol. 1. No. 2. P. 101-104.
155. Bobko S. Evaluation of life quality and depression levels in patients with bullous dermatoses. Abstract book of 19th European Student's Conference Berlin, Germany. 2008. 36 p.
156. Clinical Markers of Herpes Simplex Virus Infection in Patients with Pemphigus Vulgaris / D. Konda et al. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. pii: S0190-9622(19)30905-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.002>.
157. Pemphigus vulgaris disease activity: The role of antibodies to desmogleins and their isotype / S. C. Yeoh et al. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2019. Vol. 48, Iss. 7. P. 619-625. <https://doi.org/10.1111/jop.12913>.
158. Pemphigus vulgaris in White Europeans is linked with HLA Class II allele HLA DRB1*1454 but not DRB1*1401 / M. Saha et al. *Journal of Investigative Dermatology.* 2010. Vol. 130. P. 311-314.
159. Boehncke W. H., Brembilla N. C. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2019. Vol. 10. P. 1198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01198>.
160. Role of Dsg1- and Dsg3-Mediated Signaling in Pemphigus Autoantibody-Induced Loss of Keratinocyte Cohesion / E. Walter et al. *Frontiers in Immunology.* 2019. Vol. 10. P. 1128. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01128>.
161. Successful management of pediatric oral pemphigus vulgaris with topical corticosteroid monotherapy / M. Le et al. *Pediatric Dermatology.* 2019. Vol. 36, Iss. 5. P. 730-731. <https://doi.org/10.1111/pde.13876>.

162. Bobko S. I., Tepljuk N. P., Valotova J. V., Lvov A.N. Nosogenic reactions in patients with bullous dermatoses. *Acta Dermato-Venerologica*. 2009; Vol. 89. P. 563-564.
163. Borradori L. Practical Diagnosis of Pemphigus and Pemphigoids. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008. Vol. 2, Iss. 1.
164. Advances in Pemphigus and its Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem) Phenotype: A Paradigm of Human Autoimmunity / A. Culton Donna et al. *Journal of autoimmunity*. 2008. Vol. 31, Iss. 4. P. 311-324.
165. Gastrointestinal symptoms, gastrointestinal bleeding and the role of diet in patients with autoimmune blistering disease: a survey of the International Pemphigus and Pemphigoid Foundation / D. Kneiber et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, Iss. 10. P. 1935-1940. <https://doi.org/10.1111/jdv.15731>.
166. Porro A. M Hans Filho G., Santi C. G. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2019. Vol. 94, Iss. 2, Suppl 1. P. 20-32. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940206>.
167. Yamagami J. Prediction of relapse in the treatment of pemphigus. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 6. P. 1299. <https://doi.org/10.1111/bjd.17864>.
168. Refractory pemphigus foliaceus treated with rituximab / F. Awdeh et al. *BMJ Case Rep*. 2019. Vol. 12, Iss. 5. pii: e229026. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229026>.
169. Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine Pemphigus vulgaris / H. Takahashi et al. *Journal of immunology*. 2008. Vol. 181. P. 1526-1535.
170. Tolerance induction by the blockade of CD40/CD154 interaction in Pemphigus vulgaris mouse model / M. Aoki-Ota et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006. Vol. 126. P. 105-113.

171. World Workshop of Oral Medicine VII: A systematic review of immunobiologic therapy for oral manifestations of pemphigoid and pemphigus / J. W. Mays et al. *Oral diseases*. 2019. Vol. 25, Suppl, 1. P. 111-121. <https://doi.org/10.1111/odi.13083>.
172. The elevated level of osteopontin in patients with pemphigus vulgaris: A cytokine-like protein with a therapeutic potential / Y. Ketabi et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 4. P. e12973. <https://doi.org/10.1111/dth.12973>.
173. Izumi K., Bieber K., Ludwig R. J. Current Clinical Trials in Pemphigus and Pemphigoid. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00978>.
174. Schultz B., Latour E., Fett N. Quality of life remains poor for patients with pemphigus vulgaris despite targeted therapies. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 81, Iss. 5. P. 1101-1103. <https://doi.org/10.1111/bjd.18167>.
175. Development of a Quality-of-Life Instrument for Autoimmune Bullous Disease / F. Deshan et al. *JAMA dermatology*. 2013. Vol. 149, Iss. 10. P. 1186-1191.
176. Costantino C. M., Baecher-Allan C. M., Hafler D. A. Human regulatory T cells and autoimmunity. *European journal of immunology*. 2008. Vol. 38. P. 921-924.
177. Recurrent Asymptomatic Sigmoid Diverticular Perforation in a Patient with Pemphigus Vulgaris on Immunosuppressive Therapy: A Case Report / C. Saliba et al. *The American journal of case reports*. 2019. Vol. 20. P. 735-738. <https://doi.org/10.12659/AJCR.913485>.
178. Nichtendemischer erythrodermischer Pemphigus foliaceus: Ein Fall mit verzögerter Diagnose und Response auf Rituximab / A. Patsatsi et al. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019. Vol. 17, Iss. 5. P. 537-539. https://doi.org/10.1111/ddg.13836_g.
179. Grando S. A. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity*. 2012. Vol. 45, Iss. 1. P. 7-35.

180. Hashimoto T. Treatment strategies for pemphigus vulgaris in Japan. *Expert Opin Pharmacother*. 2008. Vol. 9, Iss. 9. P. 1519-1530.
181. Choudhury S., Machenahalli P., Tan T., Meeran K. Inadvertent treatment of hypoadrenalism with prednisolone in pemphigus: A case report. *Clinical case reports*. 2019. Vol. 7, Iss. 5. P. 987-989. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2132>.
182. Arakawa M., Dainichi T., Yasumoto S., Hashimoto T. Lesional Th17 cells in Pemphigus vulgaris and Pemphigus foliaceus. *Journal of dermatological science*. 2009. Vol. 53. P. 228-231.
183. Reversible relapse of Pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like receptor 7 inhibitors may be useful treatments for Pemphigus / D. F. Sebaratnam et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011. Vol. 36. P. 91-93.
184. Shlomchik M. J. Activating systemic autoimmunity: B's, T's, and tolls. *Current opinion in immunology*. 2009. Vol. 21, Iss. 6. P. 626-633. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.08.005>
185. Maintenance therapy with azathioprine prolonged duration of remission for pemphigus patients who received rituximab as first-line or add-on therapy / Y. T. Cho et al. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019. pii: S0929-6646(18)30860-X. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.04.020>.
186. Subjective well-being in patients with pemphigus: a path analysis / A. Mitev et al. *The European journal of health economics*. 2019. Vol. 20, Suppl. 1. P. 101-107. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01067-w>.
187. Coexistence of Pemphigus Foliaceus and Grover Disease After a Radical Surgery for Basal Cell Carcinoma / J. Magdaleno-Tapial et al. *The American Journal of dermatopathology*. 2019. Vol. 41, Iss. 10. P. 744-746. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001419>.
188. Effectiveness and safety analysis of rituximab in 146 Indian pemphigus patients: A retrospective single-center review of up to 68 months follow-up / D. De et al. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019. Vol. 86, Iss. 1. P. 39-44 https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_848_17.

189. Daniel B. S., Murrell D. F. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, Iss. 9. P. 1685-1694. <https://doi.org/10.1111/jdv.15679>.
190. Comparison between the efficacy of intralesional rituximab versus intralesional triamcinolone in the treatment refractory Pemphigus Vulgaris lesions: A randomized clinical trial / F. Iraj et al. *International immunopharmacology*. 2019. Vol. 73. P. 94-97. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.031>.
191. Muller E. J., Williamson L., Kolly C., Suter M. M. Outside-in signaling through integrins and cadherins: A central mechanism to control epidermal growth and differentiation? *Journal of Investigative Dermatology*. 2008. Vol. 128. P. 501-516.
192. Sharma P., Mao X., Payne A. S. Beyond steric hindrance: The role of adhesion signaling pathways in the pathogenesis of Pemphigus. *Journal of dermatological science*. 2007. Vol. 48. P. 1-14.
193. Bektas M., Runager K., Petersen J. S., Rubenstein D. S. Advances in Pemphigus research, signaling, and acantholysis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. 2010. Vol. 145. P. 675-688.
194. Biphasic activation of p38MAPK suggests that apoptosis is a downstream event in Pemphigus acantholysis / H. E. Lee et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2009. Vol. 284. P. 12524-12532.
195. p38MAPK signaling and desmoglein-3 internalization are linked events in Pemphigus acantholysis / P. S. Jolly et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 285. P. 8936-8941.
196. Plakoglobin-dependent disruption of the desmosomal plaque in Pemphigus vulgaris / A. de Bruin et al. *Experimental Dermatology*. 2007. Vol. 16. P. 468-475.
197. Muller E. J., Hunziker T., Suter M. M. Keratin intermediate filament retraction is linked to plakoglobin-dependent signaling in Pemphigus vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007. Vol. 56. P. 890-891.

198. Sung J. Y., Roh M. R., Kim S. C. Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus. *Annals of dermatology*. 2015. Vol. 27. No. 5. P. 492-498. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.5.492>
199. Partial evaluation of Pemphigus vulgaris autoantibody profile using the protein array technology / M. Kalantari et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010. Vol. 130, Suppl. 1. P. 21.
200. Kanwar A. J., De D. Pemphigus in India. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011. Vol. 77. P. 439-49.
201. Proinflammatory Cytokine Gene Polymorphisms in Bullous Pemphigoid / P. S. Tabatabaei-Panah et al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00636>.
202. Holmdahl R., Nimmerjahn F., Ludwig R. J. Editorial: Autoantibodies. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00484>.
203. Pemphigus vulgaris IgG-induced desmoglein-3 endocytosis and desmosomal disassembly are mediated by a clathrin- and dynamin-independent mechanism / E. Delva et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283. P. 18303-18313.
204. Desmosome disassembly in response to Pemphigus Vulgaris IgG occurs in distinct phases and can be reversed by expression of exogenous Dsg3 / J. M. Jennings et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131, Iss. 3. P. 706-718.
205. Illness perception of patients with pemphigus vulgaris / M. Nasimi et al. *International journal of women's dermatology*. 2018. Vol. 5, Iss. 2. P. 96-99. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.08.012>.
206. Non-endemic erythrodermic pemphigus foliaceus: a case with delayed diagnosis and response to rituximab / A. Patsatsi et al. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019. Vol. 17, Iss. 5. P. 537-539. <https://doi.org/10.1111/ddg.13836>.

207. Loss of the desmosomal protein perp enhances the phenotypic effects of Pemphigus vulgaris autoantibodies / B. Nguyen et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009. Vol. 129. P. 1710-1718.
208. Ludwig M. W., Oliveira M. S., Muller M. C., Moraes J. F. Quality of life and site of the lesion in dermatological patients. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2009. Vol. 84. P. 143-50.
209. Antimitochondrial Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris / S. Marchenko et al. *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 285, Iss. 6. P. 3695-3704.
210. An imbalance in Akt/mTOR is involved in the apoptotic and acantholytic processes in a mouse model of Pemphigus vulgaris / M. Pretel et al. *Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 18 . P. 771-780.
211. Protective endogenous cyclic adenosine 5'-monophosphate signaling triggered by Pemphigus autoantibodies / V. Spindler et al. *Journal of immunology*. 2010. Vol. 185. P. 6831-6838.
212. Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults / E. Ouedraogo et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 80, Iss. 6. P. 1544-1549. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.043>.
213. Sossau D., Kofler L., Schaller M., Yazdi A. Pemphigus vegetans initiating on the finger and nail. *The European Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 29, Iss. 2 . P. 209-210. <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3407>.
214. Kneiber D., Kowalski E. H., Kridin K., Amber K. T. Pemphigus subtype: a confounder in determining the association of oral involvement with post-rituximab relapses. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 3. P. e12918. <https://doi.org/10.1111/dth.12918>.
215. Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de reference des maladies bulleuses autoimmunes / P. Joly et al. *Ann Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 138. P. 252-258.
216. Schmidt E., Waschke J. Apoptosis in Pemphigus. *Autoimmunity reviews*. 2009. Vol. 8. P. 533-537.

217. Mao X., Sano Y., Park J. M., Payne A. S. p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) activation is downstream of the loss of intercellular adhesion in Pemphigus vulgaris. *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 286, Iss. 2. P. 1283-1291.
218. Grando S. A., Pittelkow M. R., Schallreuter K. U. Adrenergic and cholinergic control in the biology of epidermis: Physiological and clinical significance. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006. Vol. 126. P. 1948-1965.
219. Baran E., Del Regno P., Sinha A. A. Pemphigus vulgaris, steroid management with ongoing psychosis. *The International Journal of Dermatology*. 2019. <https://doi.org/10.1111/ijd.14467>.
220. Clinical outcomes of patients with pemphigus treated by the same physicians in a public safety net healthcare system vs. a private healthcare system / M. Kasperkiewicz et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 181, Iss. 4. P. 850-852. <https://doi.org/10.1111/bjd.17983>.
221. Kiritsi D., Schauer F. Autoimmune blistering dermatoses in children. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2019. Vol. 70, Iss. 4. P. 277-282. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4379-7>.
222. Sitaru C. Measuring the quality of life in pemphigus. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 4. P. 705. <https://doi.org/10.1111/bjd.17616>.
223. Geller S. Unfolding the genetic basis of pemphigus. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 4. P. 713-714. <https://doi.org/10.1111/bjd.17621>.
224. Matias A. B., Roselino A. M. F. Pemphigus and psychological stress: a review of the literature. *Our Dermatology Online*. 2013. Vol. 4, Iss. 3. P. 616-618.
225. Quality of life in patients with pemphigus receiving adjuvant therapy / A. Paradisi et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012. Vol. 37. P. 626-30.
226. Paradisi A., Sampogna F., Di Pietro C. Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009. Vol. 60. P. 261-269.

227. Penha M. A., Farat J. G., Miot H. A., Barraviera S. R. C. S. Quality of life index in autoimmune bullous dermatosis patients. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2015. Vol. 90, Iss. 2. P. 190-194.
228. High-resolution melting analysis to screen the ST18 gene functional risk variant for pemphigus vulgaris: The occasion to open a debate on its usefulness in clinical setting / M. De Bonis et al. *Experimental and Molecular Pathology*. 2019. Vol. 108. P. 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.03.009>.
229. Anouar I., Oukabli M., Hjira N., Boui M. IGA Pemphigus. *Presse Medicale*. 2019. Vol. 48, Iss. 4. P. 461-464. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.014>.
230. The use of BIOCHIP technique in diagnosis of different types of pemphigus: Vulgaris and foliaceus / A. Adaszewska et al. *Journal of Immunological Methods*. 2019. Vol. 468. P. 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.03.009>.
231. Ragab N., Abdallah M., El-Gohary E., Elewa R. Stress and serum TNF-alpha levels may predict disease outcome in patients with pemphigus: a preliminary study. *Cutis*. 2011. Vol. 87. P. 189-194.
232. Silva M. F., Fortes M. R., Miot L. D., Marques S. A. Psoriasis: correlation between clinical severity (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2013. Vol. 88. P. 760-763.
233. Souza S. R., Azulay-Abulafia L., Nascimento L. V. Validation of the commitment index of skin and mucous membranes in pemphigus vulgaris for the clinical evaluation of patients with pemphigus vulgaris. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2011. Vol. 86. P. 284-291.
234. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients with skin diseases: a cross sectional study from Sudan / N. M. Suliman et al. *BMC Oral Health*. 2013. Vol. 13, Iss. 1. P. 66.
235. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire / S. Tabolli et al. *The British Journal of Dermatology*. 2008. Vol. 158. P. 1029-1034.

236. Costa L. M. C, Cappel M. A., Keeling J. H. Clinical, pathologic, and immunologic features of pemphigus herpetiformis: a literature review and proposed diagnostic criteria. *The International Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 58, Iss. 9. P. 997-1007. <https://doi.org/10.1111/ijd.14395>.
237. Wertenteil S., Garg A., Strunk A., Alloo A. Prevalence Estimates for Pemphigus in the United States: A Sex- and Age-Adjusted Population Analysis. *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155, Iss. 5. P. 627-629. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5954>.
238. van Beek N., Zillikens D., Schmidt E. Therapy of pemphigus. *Hautarzt*. 2019. Vol. 70, Iss. 4. P. 243-253. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4385-9>.
239. Autoimmunity and immunological tolerance in autoimmune bullous diseases / H. Takahashi et al. *International Immunology*. 2019. Vol. 31, Iss. 7. P. 431-437. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz030>.
240. Lobo-Alves S. C., de Oliveira L. A., Petzl-Erler M. L. Region 1p13.2 including the RSBN1, PTPN22, AP4B1 and long non-coding RNA genes does not bear risk factors for endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *International Journal of Immunogenetics*. 2019. Vol. 46, Iss. 3. P. 139-145. <https://doi.org/10.1111/iji.12423>.
241. Mahmoudi H., Balighi K., Tavakolpour S., Daneshpazhooh M. Unexpected worsening of pemphigus vulgaris after rituximab: A report of three cases. *International Immunopharmacology*. 2019. Vol. 71. P. 40-42. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.02.037>.
242. Goodale E. Pemphigus foliaceus. *Canadian Veterinary Journal*. 2019. Vol. 60, Iss. 3. P. 311-313.
243. Vanquaethem H., Fougerousse A. C., Carmoi T. Pemphigus. *Revue du Praticien*. 2018. Vol. 68, Iss. 6. P. 636.
244. Treatment Update of Autoimmune Blistering Diseases / K. Kridin et al. *Dermatologic Clinics*. 2019. Vol. 37, Iss. 2. P. 215-228. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.12.003>.

245. Kowalski E. H., Kneibner D., Kridin K., Amber K. T. Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity reviews*. 2019. Vol. 18, Iss. 5. P. 526-534. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.03.009>.
246. Ultrastructure of epidermocytes in true pemphigus acantholysis / S. G. Lykova et al. *Arkhiv Patologii*. 2019. Vol. 81, Iss. 1. P. 3-8. <https://doi.org/10.17116/patol2019810113>.
247. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview / N. Sardaro et al. *In Vivo*. 2019. Vol. 33, Iss. 2. P. 289-296. <https://doi.org/10.21873/invivo.11474>.
248. Clinicopathological findings and clinical outcomes in 49 cases of feline pemphigus foliaceus examined in Northern California, USA (1987-2017) / T. J. M. Jordan et al. *Veterinary Dermatology*. 2019. Vol. 30, Iss. 3. P. 209-e65. <https://doi.org/10.1111/vde.12731>.
249. Mammalian target of rapamycin inhibitors rapamycin and RAD001 (everolimus) induce anti-proliferative effects in GH-secreting pituitary tumor cells in vitro / A. Gorshtein et al. *Endocrine-Related Cancer*. 2009. Vol. 16, Iss. 1017-1027.
250. Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders: An update on pemphigus, vitiligo and psoriasis / D. Das et al. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019. Vol. 45, Iss. 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.01.001>.
251. Childhood pemphigus foliaceus presenting as a polycyclic eruption: Case report and review of the literature / M. S. Evans et al. *Pediatric Dermatology*. 2019. Vol. 36, Iss. 2. P. 236-241. <https://doi.org/10.1111/pde.13750>.
252. Küçükoğlu R., Kılıç S., Sun G. P. Infective endocarditis in two patients with pemphigus vulgaris under multiagent immunosuppressive drug therapy: A rare entity to remember in the differential diagnosis of fever of unknown origin. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 3. P. e12860. <https://doi.org/10.1111/dth.12860>.

253. Improving Treatment Outcome of Pemphigus Vulgaris on Vietnamese Patients by Using Desmoglein Elisa Test / A. T. T. Van et al. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019. Vol. 7, Iss. 2. P. 195-197. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.003>.
254. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy / A. Buonavoglia et al. *Autoimmunity reviews*. 2019. Vol. 18, Iss. 4. P. 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.02.005>.
255. The final destiny of acantholytic cells in Pemphigus is Fas mediated / M. G. Pacheco-Tovar et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009. Vol. 23. P. 697-701.
256. Apoptosis precedes desmoglein cleavage and keratinocyte dissociation in Pemphigus: Anti-Fas Ligand neutralizing antibodies prevent acantholysis both in vitro and in vivo / R. Lotti et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009 . Vol. 129, Suppl. P. S14.
257. Evaluation of the quality of life and psychological distress of patients with different dermatoses in a dermatology referral center in southern Brazil / M. L. Taborda et al. *Anais Brasileiros De Dermatologia*. 2010. Vol. 85. P. 52-56.
258. Pemphigus and depression comorbidity: a case control study / Y. Wohl et al. *The European Journal of Dermatology*. 2015. Vol. 25, Iss. 6 . P. 602-605.
259. Follicular lymphoma accompanied by paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans: a case report / K. Watanabe et al. *Rinsho Ketsueki*. 2019. Vol. 60, Iss. 1. P. 7-11. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.7>.
260. Koebner phenomenon: pemphigus vulgaris following Mohs micrographic surgery / G. Hattier et al. *Dermatology Online Journal*. 2019. Vol. 25, Iss. 1. pii: 13030/qt64b6k3wr.
261. Yan L., Wang J-M., Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *The British Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 167, Iss. 4. P. 768-777.

262. Махнева Н. В., Белецкая Л. В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов. Пособие для врачей. Москва : Академия Естествознания, 2010. 44 с.
263. Decrease of Anti-DSG3, but Not Anti-DSG1 Antibody, After Cessation of Sitagliptin Treatment in a Patient With Pemphigus Vulgaris / T. Handa et al. *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155, Iss. 3. P. 391-393. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5379>.
264. Synergy among non-desmoglein antibodies contributes to the immunopathology of desmoglein antibody-negative pemphigus vulgaris / A. Chernyavsky et al. *Journal of Biological Chemistry.* 2019. Vol. 294, Iss. 12. P. 4520-4528. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006743>.
265. RPGRIP1L is required for stabilizing epidermal keratinocyte adhesion through regulating desmoglein endocytosis / Y. J. Choi et al. *PLoS Genet.* 2019. Vol. 15, Iss. 1. P. e1007914. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007914>.
266. Белуха У. К., Исаева Л. В., Кариева Д. А. Комбинированная терапия больных пузырчаткой кортикостероидами и анаболическими гормонами. *Мед. журн. Узбекистана.* 2011. № 5. С. 28-31.
267. IgG/IgA pemphigus in a patient with a history of pemphigus vulgaris: An example of epitope spreading? / C. M. Chapman et al. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2019. Vol. 46, Iss. 5. P. 380-382. <https://doi.org/10.1111/cup.13433>.
268. Desai A., Harris J., Motaparathi K. Enzyme-linked immunosorbent assay as a helpful diagnostic tool for pemphigus erythematosus with equivocal histologic and immunofluorescent findings. *Dermatology Online Journal.* 2018. Vol. 24, Iss. 8. pii: 13030/qt2k59r1z9.
269. Küçükoğlu R., Sun G.P., Kılıç S. Polycyclic annular presentation of pemphigus vulgaris with an eosinophil predominance in two pregnant patients. *Dermatology Online Journal.* 2018. Vol. 24, Iss. 10. pii: 13030/qt89x9z770.
270. Волик А. П., Рассказов А. И., Бугин В. Н. Синдром эндогенной интоксикации и возможность терапевтической коррекции его при

хронических дерматозах. *Мат. VIII Всерос. съезда дерматовенерологов*. Москва, 2011. С. 198.

271. Ji H., Li X. K. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 2721469. <https://doi.org/10.1155/2016/2721469>.

272. Baek J., Lee M. G. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. *Redox Report*. 2016. Vol. 21, Iss. 4. P. 164-169. <https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000015>.

273. Therapies with antioxidant potential in psoriasis, vitiligo, and lichen planus / F. Guarneri et al. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, Iss. 7. P. 1087. <https://doi.org/10.3390/antiox10071087>.

274. Change over time in the treatment of pemphigus vulgaris between 2004 and 2016 in Iran : A multiple cross-sectional study / F. Salarvand et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 2. P. e12827. <https://doi.org/10.1111/dth.12827>.

275. Королев, Ю. Ф. К вопросу о реабилитации больных пузырчаткой. *Вестн. дерматол. и венерологии*. 2012. № 1. С. 47-49.

276. Лысенко, А. А. Анализ роли дистальных доменов десмоглеина 3 человека в нарушении адгезии между кератиноцитами при пузырчатке : автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Москва, 2009. 26 с.

277. Long noncoding RNA polymorphisms influence susceptibility to endemic pemphigus foliaceus / S. C. Lobo-Alves et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 181, Iss. 2. P. 324-331. <https://doi.org/10.1111/bjd.17640>.

278. The relationship between pemphigus and systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study, systematic review, and meta-analysis / K. Kridin et al. *Immunological Research*. 2019. Vol. 67, Iss. 1. P. 116-122. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-9065-4>.

279. Etanercept for pemphigus vulgaris / F. Savoia et al. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. 2019. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.06204-1>.

280. Махнева, Н. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты в ранней диагностике и лечении аутоиммунных буллезных дерматозов : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2009. 58 с.
281. Насонов Е. Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикостероидов. *Российский медицинский журнал*. 2009. Т. 7. № 8. С. 371-375.
282. Risser J., Lewis K., Weinstock M. A. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Archives of dermatology*. 2009. Vol. 145. P. 1005-1008.
283. Alexandroff A. B., Harman K. E. Blistering skin disorders: An evidence-based update. Conference report. *The British Journal of Dermatology*. 2009. Vol. 160. P. 502–504.
284. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for Pemphigus / D. F. Murrell et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008. Vol. 58. P. 1043-1046.
285. McDonough A. K., Curtis J. R., Saag K. G. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol*. 2008. Vol. 20. P. 131-137.
286. Oral pemphigus without skin lesions treated with pulse steroid therapy / N. Kala et al. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018. Vol. 22, Iss. 6. P. 551-554. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_345_18.
287. Bizikova P., Burrows A. Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. *BMC Veterinary Research*. 2019. Vol. 15, Iss. 1. P. 22. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1739-y>.
288. Cho S. I., Kim J. W., Lim J. S., Chung J. H. Mucosal involvement is a risk factor for poor clinical outcomes and relapse in patients with pemphigus treated with rituximab. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 2. P. e12814. <https://doi.org/10.1111/dth.12814>.

289. Banerjee I., Bhowmik B., Maji A., Sinha R. Pemphigus vulgaris - A report of three cases and review of literature. *Family Medicine and Primary Care*. 2018. Vol. 7, Iss. 5. P. 1109-1112. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_133_18.
290. Rapp M., Pentland A., Richardson C. Successful Treatment of Pemphigus Vulgaris With Ofatumumab. *The Journal of Drugs in Dermatology*. 2018. Vol. 17, Iss. 12. P. 1338-1339.
291. Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients / Y. Kurihara et al. *The Journal of dermatology*. 2019. Vol. 46, Iss. 2. P. 124-130. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14732>.
292. Ujiie I., Ujiie H., Iwata H., Shimizu H. Clinical and immunological features of pemphigus relapse. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 6. P. 1498-1505. <https://doi.org/10.1111/bjd.17591>.
293. Пантелеева Г. А., Копытова Т. В., Пронова М. А. Эндоинтоксикационный синдром у больных пузырчаткой. *Рос. журн. кож. и вен. болезней*. 2011. № 5. С. 48-51.
294. Свирщевская Е. В., Матушевская Е. В., Коцарева О. Д. Идентификация нового антигена из нормального эпидермиса, ассоциированного с дерматозами различного происхождения. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011. № 2. С. 24-28.
295. Masmoudi H., Abida O., Masmoudi A., Turki H. Update on immunogenetics of Tunisian endemic pemphigus foliaceus. *Journal of Leukocyte Biology*. 2019. Vol. 105, Iss. 2. P. 257-265. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-132R>.
296. Lake E. JAAD Game Changers: The incidence of herpes zoster in cutaneous lupus erythematosus (CLE), dermatomyositis (DM), pemphigus vulgaris (PV), and bullous pemphigoid (BP). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 81, Iss. 1. P. 312. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.077>.
297. Hübner F., Kasperkiewicz M., Zillikens D., Schmidt E. Immunoadsorption in dermatology. *Hautarzt*. 2019. Vol. 70, Iss. 1. P. 51-63. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4315-2>.

298. Comparing early and late treatments with rituximab in pemphigus vulgaris: which one is better? / K. Balighi et al. *Archives of Dermatological Research*. 2019. Vol. 311, Iss. 1. P. 63-69. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1881-1>.
299. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни. Москва : Медицина, 2009. Т. 2. С. 172-212.
300. Теплюк, Н. П. Совершенствование глюкокортикоидной терапии истинной акантолитической пузырчатки с учетом оценки функционального состояния гипофиз-надпочечники и цитокинового профиля : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2011. 45 с.
301. Prospective Study of Pulse Therapy in Childhood Pemphigus Disorders / B. K. Katakam et al. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018. Vol. 9, Iss. 6. P. 422-425. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_9_18.
302. Mundakkat V., Sridharan R. Factors Affecting the Duration of Phase 1 of Dexamethasone-Immunosuppressant Pulse Therapy for Pemphigus Group of Disorders: A 10-Year Retrospective Study in a Tertiary Care Center. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018. Vol. 9, Iss. 6. P. 405-408. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_74_18.
303. Rituximab in Pemphigus: Road Covered and Challenges Ahead. Vinay K, Dogra S. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018. Vol. 9, Iss. 6. P. 367-372. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_290_18.
304. Silva S. C., Nasser R., Payne A. S., Stoopler E. T. Pemphigus Vulgaris. *Journal of Emergency Medicine*. 2019. Vol. 56, Iss. 1. P. 102-104. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.10.028>.
305. The potential roles of herpesvirus and cytomegalovirus in the exacerbation of pemphigus vulgaris / F. Mohammadi et al. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2018. Vol. 8, Iss. 4. P. 262-271. <https://doi.org/10.5826/dpc.0804a03>.
306. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти Пузырчатка вульгарная. Ruocco V, Brenner S., Ruocco E. Москва, «МЕДпресс-информ», 2009, С. 409-421.

307. Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Игнатенко И. Е., Ретюнский К. Ю. Клинико-anamnestические характеристики пациентов с аутодеструктивными заболеваниями кожи. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2013. № 2. С. 16-22.
308. Abreu-Velez A. M., Howard M. S., Padilla H. J. L., Tobon-Arroyave S. Subclinical oral involvement in patients with endemic pemphigus foliaceus. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2018. Vol. 8, Iss. 4. P. 252-261. <https://doi.org/10.5826/dpc.0804a02>.
309. Kraft M., Worm M. Pemphigus Foliaceus-Repeated Treatment With Rituximab 7 Years After Initial Response: A Case Report. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 315. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00315>.
310. Long-Term Increase of Kcnn4 Potassium Channel Surface Expression on B Cells in Pemphigus Patients after Rituximab Treatment / F. Caillot et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. Vol. 138, Iss. 12. P. 2666-2668. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.034>. Epub 2018 Jul 2.
311. Perspective From the 5th International Pemphigus and Pemphigoid Foundation Scientific Conference / J. Lee et al. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00306>.
312. Trace element profile in pemphigus foliaceus and in pemphigus vulgaris patients from Southeastern Brazil / L. La Serra et al. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019. Vol. 51. P. 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.09.005>.
313. Qureshi A., Friedman A. Comorbidities in Dermatology: What's Real and What's Not. *Dermatologic Clinics*. 2019. Vol. 37, Iss. 1. P. 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.007>.
314. Phuan C. Z., Tan L. S., Tey H. L. Papular Purpuric Glove and Socks Syndrome with Evolution into Pemphigus Vulgaris. *Annals of the Academy of Medicine*. 2018. Vol. 47, Iss. 10. P. 429-430.

315. Witte M., Zillikens D., Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00296>.
316. Pneumocystis jirovecii pneumonia infection in pemphigus patients treated with rituximab: an observational nationwide epidemiological study in Taiwan / K. C. Wei et al. *The European Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 28, Iss. 5. P. 713-715. <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3373>.
317. Pemphigus Associated with Psoriasis Vulgaris: A Retrospective Study of Seven Patients and a Review of the Literature / X. Zhang et al. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2018. Vol. 26, Iss. 3. P. 226-232.
318. Aksu D., Peksari Y., Arica I. E., Gurgey E. Assessing the autoantibody levels in relation to disease severity and therapy response in Pemphigus patients. *Indian Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 55. P. 342-347.
319. Kridin K., Bergman R. The Usefulness of Indirect Immunofluorescence in Pemphigus and the Natural History of Patients With Initial False-Positive Results: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 266. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00266>.
320. Epidemiological and genetic data suggest the presence of an endemic form of pemphigus foliaceus in Gran Canaria, Spain / M. Grau-Pérez et al. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 4. P. 945-946. <https://doi.org/10.1111/bjd.17346>.
321. Persistent B Lymphocyte Depletion After an Ultralow Dose of Rituximab for Pemphigus Vulgaris / A. Lazzarotto et al. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 28, Iss. 5. P. 347-348. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0283>.
322. Kridin K., Kridin M., Shalom G., Cohen A. D. The coexistence of pemphigus and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Immunological Research*. 2019. Vol. 67, Iss. 1. P. 134-141. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9031-6>.

323. Shetty A., Marcum C. B., Glass L. F., Carter J. D. Successful treatment of Pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *The Journal of Drugs in Dermatology*. 2009. Vol. 8. P. 940-943.
324. Infliximab in the management of severe Pemphigus vulgaris / J. Pardo et al. *The British Journal of Dermatology*. 2005. Vol. 153. P. 222-223.
325. Jacobi A., Shuler G., Hertl M. Rapid control of therapy-refractory Pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *The British Journal of Dermatology*. 2005. Vol. 153. P. 448-449.
326. Howell S. M., Bessinger G. T., Altman C. E., Belnap C. M. Rapid response of IgA Pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. Vol. 53. P. 541-543.
327. Generating Consensus Research Goals and Treatment Strategies for Pemphigus and Pemphigoid: The 2010 JC Bystryn Pemphigus and Pemphigoid Meeting / H. Y. Schultz et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131, Iss. 7. P. 1395-1399.
328. Gu K., Silver S. Dermatology and Basic Research: An Art Superimposed in Science. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018. Vol. 22, Iss. 6. P. 661. <https://doi.org/10.1177/1203475418798019>.
329. Murrell D. F., Caux F., Prost-Squarcioni C. Is the Oral Disease Severity Score going to be useful for dermatologists when assessing pemphigus? *The British Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 179, Iss. 4. P. 816-817. <https://doi.org/10.1111/bjd.16911>.
330. Iraj F., Banan L. The efficacy of nicotinamide gel 4% as an adjuvant therapy in the treatment of cutaneous erosions of Pemphigus vulgaris. *Dermatologic Therapy*. 2010. Vol. 23. P. 308-311.
331. Maglie R., Hertl M. Assessment of serious infections in pemphigus and pemphigoid by a national registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. Vol. 32, Iss. 10. P. 1623-1624. <https://doi.org/10.1111/jdv.15237>.

332. Le Hénaff Y., Héas S. Individuals With the Rare Disease Pemphigus: A Quest for Diagnostic. *Qualitative Health Research*. 2019. Vol. 29, Iss. 6. P. 889-899. <https://doi.org/10.1177/1049732318803590>.
333. Rituximab therapy in pemphigus: A long-term follow-up / C. Loi et al. *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32, Iss. 1. P. e12763. <https://doi.org/10.1111/dth.12763>.
334. Fleming C. L., Meligonis G., Sterling J. The nose as the predominant site for pemphigus foliaceus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 44, Iss. 2. P. 235-236. <https://doi.org/10.1111/ced.13755>.
335. Sporadic pemphigus foliaceus and class II human leucocyte antigen allele associations in the white British and Indo-Asian populations in the UK / M. Saha et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 44, Iss. 3. P. 290-294. <https://doi.org/10.1111/ced.13774>.
336. Ramos S. J., Kirejczyk S. G. M., Foglia C. L., Bateman F. L. Pathology in Practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2018. Vol. 253, Iss. 8. P. 997-1000. <https://doi.org/10.2460/javma.253.8.997>.
337. Pemphigus and associated environmental factors: A case-control study / M. Valikhani et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2007. Vol. 32. P. 256-260.
338. Impact of smoking on Pemphigus / M. Valikhani et al. *The International Journal of Dermatology*. 2008. Vol. 47. P. 567-570.
339. Morimoto N., Takemoto S., Kawazoe T., Suzuki S. Nicotine at a low concentration promotes wound healing. *Journal of Surgical Research*. 2008. Vol. 145. P. 199-204.
340. Functional role of the nicotinic arm of the acetylcholine regulatory axis in human B-cell lines / J. Arredondo et al. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2009. Vol. 1. P. 1-7.
341. Structure and function of the nicotinic arm of acetylcholine regulatory axis in human leukemic T cells / A. I. Chernyavsky et al. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2009. Vol. 22. P. 461-472.

342. Chernyavsky A. I., Arredondo J., Skok M., Grando S. A. Auto/ paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *International Immunopharmacology*. 2010. Vol. 10. P. 308-315.
343. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4 + CD25 + regulatory T cells in mice in vitro / D.W. Wang et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010. Vol. 335. P. 553-561.
344. Plasticity of the murine spleen T-cell cholinergic receptors and their role in in vitro differentiation of naive CD4 T cells toward the Th1, Th2 and Th17 lineages / J. Qian et al. *Genes and Immunity*. 2011. Vol. 12. P. 222-230.
345. Sood A., Sinha P., Raman D. K., Sinha A. Imatinib-induced IgA Pemphigus: Subcorneal Pustular Dermatitis Type. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018. Vol. 9, Iss. 5. P. 331-333. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_331_17.
346. Sar-Pomian M., Czuwara J., Rudnicka L., Olszewska M. Increased risk of severe course of pemphigus in patients with pemphigus-associated alopecia: a prospective observational study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 44, Iss. 4. P. e73-e80. <https://doi.org/10.1111/ced.13761>.
347. Anti-desmoglein-1 levels as predictor of prednisolone tapering in pemphigus vulgaris patients treated with rituximab / K. Balighi et al. *Dermatologic Therapy*. 2018. Vol. 31, Iss. 6. P. e12671. <https://doi.org/10.1111/dth.12671>.
348. Serum of patients with oral Pemphigus vulgaris impairs keratinocyte wound repair in vitro: A time-lapse study on the efficacy of methylprednisolone and pyridostigmine bromide / A. Lanza et al. *Oral Diseases*. 2009. Vol. 15. P. 478-483.
349. IgG/IgA pemphigus: Report of a rare subtype of pemphigus / C. Rodriguez-Vivian et al. *Australasian Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 60, Iss. 2 . P. e158-e160. <https://doi.org/10.1111/ajd.12931>.
350. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin / J. MacIsaac et al. *Transfusion*. 2018. Vol. 58, Iss. 11. P. 2729-2735. <https://doi.org/10.1111/trf.14841>.

351. Siddiqi H. F., Staser K. W., Nambudiri V. E. Research Techniques Made Simple: CAR T-Cell Therapy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. Vol. 138, Iss. 12. P. 2501-2504.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.002>.
352. Generation of an anti-desmoglein 3 antibody without pathogenic activity of pemphigus vulgaris for therapeutic application to squamous cell carcinoma / S. I. Funahashi et al. *Journal of Biochemistry*. 2018. Vol. 164, Iss. 6. P. 471-481. <https://doi.org/10.1093/jb/mvy074>.
353. Targeted Therapies for Autoimmune Bullous Diseases: Current Status / K. T. Amber et al. *Drugs*. 2018. Vol. 78, Iss. 15. P. 1527-1548. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0976-5>.
354. Jelti L., Cordel N., Gillibert A. French Study Group on Autoimmune Blistering Diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019. Vol. 139, Iss. 2. P. 469-473. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.042>.
355. Immunoabsorption of Desmoglein-3-Specific IgG Abolishes the Blister-Inducing Capacity of Pemphigus Vulgaris IgG in Neonatal Mice / M. Hofrichter et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1935. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01935>.
356. Yamagami J. Recent advances in the understanding and treatment of pemphigus and pemphigoid. *F1000Res*. 2018. Vol. 7. pii: F1000 Faculty Rev-1360. <https://doi.org/10.12688/f1000research>.
357. Schauer F., Kern J. S., Kiritsi D. Systemic retinoids for treatment of recalcitrant IgA pemphigus. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. Vol. 13, Iss. 1. P. 163. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0899-y>.
358. Liu L., Chen L., Chung J., Huang S. Rapamycin inhibits F-actin reorganization and phosphorylation of focal adhesion proteins. *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 4998-5010.
359. Balighi K., Mahmoudi H., Tavakolpour S., Daneshpazhooh M. Coexistence of oral lichen planus and pemphigus vulgaris. *Clinical Oral Investigations*. 2018. Vol. 22, Iss. 8. P. 2953-2955. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2619-3>.

360. Screening the full leucocyte receptor complex genomic region revealed associations with pemphigus that might be explained by gene regulation / T. D. J. Farias et al. *Immunology*. 2019. Vol. 156, Iss. 1. P. 86-93. <https://doi.org/10.1111/imm.13003>.
361. Goletz S., Probst C., Komorowski L. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 1. P. 149-156. <https://doi.org/10.1111/bjd.17202>.
362. Flood D., Lezanski-Gujda A., Miletta N. R. Diagnosing Pemphigus Foliaceus: A Rare Blistering Disease Masquerading as a Common Dermatologic Disorder. *Military Medicine*. 2019. Vol. 184, Iss. 5-6. P. e455-e457. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy224>.
363. Tavakolpour S. Tofacitinib as the potent treatment for refractory pemphigus: A possible alternative treatment for pemphigus. *Dermatologic Therapy*. 2018. Vol. 31, Iss. 5. P. e12696. <https://doi.org/10.1111/dth.12696>.
364. E-cadherin is an additional immunological target for Pemphigus autoantibodies / F. Evangelista et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008. Vol. 128. P. 1710-1718.
365. See S. H. C., Peternel S., Adams D., North J. P. Distinguishing histopathologic features of acantholytic dermatoses and the pattern of acantholytic hypergranulosis. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2019. Vol. 46, Iss. 1. P. 6-15. <https://doi.org/10.1111/cup.13356>.
366. Serum plakophilin-3 autoreactivity in paraneoplastic Pemphigus / J. Lambert et al. *The British Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 163. P. 630-632.
367. The association between ST18 gene polymorphism and severe pemphigus disease among Iranian population / I. Etesami et al. *Experimental Dermatology*. 2018. Vol. 27, Iss. 12. P. 1395-1398. <https://doi.org/10.1111/exd.13778>.
368. Grando S. A. Pemphigus in the XXI Century: New life to an old story. *Autoimmunity*. 2006. Vol. 39. P. 521-530.

369. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with Pemphigus vulgaris / F. Pitoia et al. *Medicina (B Aires)*. 2005. Vol. 65. P. 307-310.
370. Pemphigus vulgaris as the first manifestation of multiple myeloma: a case report / F. A. Sendrasoa et al. *Journal of Medical Case Reports*. 2018. Vol. 12, Iss. 1. P. 255. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1791-z>.
371. Captopril modulates acetylcholinesterase in human keratinocytes / A. Baroni et al. *Archives of Dermatological Research*. 2011. Vol. 303. P. 491-497.
372. Совершенствование диагностики вульгарной пузырчатки / Э. А. Баткаев и др. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006. № 5. С. 49-51.
373. Shiraishi K., Sayama K. Pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *The International Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 57, Iss. 12. P. e155-e157. <https://doi.org/10.1111/ijd.14204>.
374. De D., Kumar S., Handa S., Mahajan R. Fingernail involvement in pemphigus and its correlation with disease severity and other clinicodemographic parameters. *The British Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 180, Iss. 3. P. 662-663. <https://doi.org/10.1111/bjd.17136>.
375. Кильдюшевский А. В., Молочков В. А., Карзанов О. В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008. № 4. С. 71-76.
376. Wang E. Q., Castrillón Velásquez M. A., Murrell D. F. The effects of autoimmune blistering diseases on work productivity: A review. *International journal of women's dermatology*. 2018. Vol. 4, Iss. 3. P. 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.11.001>.
377. Investigation of the predisposing factor of pemphigus and its clinical subtype through a genome-wide association and next generation sequence analysis / Y. Sun et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, Iss. 2. P. 410-415. <https://doi.org/10.1111/jdv.15227>.

378. Autoreactive IgG and IgA B Cells Evolve through Distinct Subclass Switch Pathways in the Autoimmune Disease Pemphigus Vulgaris / C. T. Ellebrecht et al. *Cell reports*. 2018. Vol. 24, Iss. 9. P. 2370-2380. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.093>.
379. Pemphigus vegetans presenting as serpiginous oral, esophageal and genital mucosal ulcers undiagnosed for 3 years / E. Hadlaq et al. *The Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2018. Vol. 21, Iss. 9. P. 1238-1241. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_87_18.
380. Involvement of Nail Apparatus in Pemphigus Vulgaris in Ethnic Poles Is Infrequent. Pietkiewicz P, Bowszyc-Dmochowska M, Gornowicz-Porowska J, Dmochowski M. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 227. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00227>.
381. Vodo D., Sarig O., Sprecher E. The Genetics of Pemphigus Vulgaris. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00226>.
382. Копытова Т. В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже : автореф. дис. ... д-ра биол. Наук : 03.00.04, 03.00.13. Нижний Новгород, 2007. 39 с.
383. Sinha A. A., Sajda T. The Evolving Story of Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris: Development of the "Super Compensation Hypothesis". *Frontiers in medicine*. 2018 . Vol. 5. P. 218. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00218>.
384. Wu D., Fung M. A., Kiuru M., Sharon V. R. Acquired bullous acrodermatitis enteropathica as a histologic mimic of pemphigus foliaceus in a patient on parenteral nutrition. *Dermatology Online Journal*. 2018. Vol. 24, Iss. 5. pii: 13030/qt2vs4s2vz.
385. Pemphigus: cartography on the coordination of health policies. Silva DARD, Bernardes AG. *Ciencia & saude coletiva*. 2018. Vol. 23, Iss. 8. P. 2631-2640. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018238>.

386. The p.Arg435His Variation of IgG3 With High Affinity to FcRn Is Associated With Susceptibility for Pemphigus Vulgaris-Analysis of Four Different Ethnic Cohorts / A. Recke et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 1788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01788>.
387. Usefulness of miRNA-338-3p in the diagnosis of pemphigus and its correlation with disease severity / N. Lin et al. *PeerJ. Computer science*. 2018. Vol. 6. P. e5388. <https://doi.org/10.7717/peerj.5388>.
388. Куликова О. Д., Короткий Н. Г. Реамберин как средство терапии атопических дерматитов : Информационное письмо для врачей. Москва, 2004. 32 с.
389. Kiran K. C., Madhukara J., Abraham A., Muralidharan S. Cutaneous Bacteriological Profile in Patients with Pemphigus. *Indian Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 63, Iss. 4. P. 301-304. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_152_17.
390. Grando S. A. Retrospective analysis of a single-center clinical experience toward development of curative treatment of 123 pemphigus patients with a long-term follow-up: efficacy and safety of the multidrug protocol combining intravenous immunoglobulin with the cytotoxic immunosuppressor and mitochondrion-protecting drugs. *The International Journal of Dermatology*. 2019. Vol. 58, Iss. 1 . P. 114-125. <https://doi.org/10.1111/ijd.14143>.
391. Azathioprine-induced myelosuppression in two pemphigus vulgaris patients with homozygous polymorphism of NUDT15 / Y. C. Shih et al. *The Journal of dermatology*. 2019. Vol. 46, Iss. 2. P. e59-e61. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14542>.
392. Насонов Е. Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. *Русский медицинский журнал*. 2007. № 26. Т. 15.
393. Chen W. S., Chen Y. J., Yang C. S., Juan C. K. Pemphigus foliaceus associated with imatinib therapy in a patient with gastrointestinal stromal tumor.

- The International Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 57, Iss. 10. P. e93-e95.
<https://doi.org/10.1111/ijd.14142>.
394. Clinical and Demographic Characteristics of Pemphigus Vulgaris Patients / E. Altun et al. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2018. Vol. 26, Iss. 2. P. 119-125.
395. Evaluation of the Importance of Immunological Profile for Pemphigus Vulgaris in the Light of Necessity to Modify Compensation Theory / A. Öktem et al. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2018. Vol. 26, Iss. 2. P. 100-104.
396. Leventhal J. S., Sanchez M. R. Is it time to re-evaluate the treatment of pemphigus? *The Journal of Drugs in Dermatology*. 2012. Vol. 11, № 10. P. 1200-1206.
397. Outside-in signaling through integrins and cadherins: a central mechanism to control epidermal growth and differentiation? / E. J. Muller et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008. Vol. 128, № 3. P. 501-516.
398. ICOS gene polymorphism may be associated with pemphigus / J. Narbutt et al. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010. Vol. 14, № 6. P. 291-297.
399. Pemphigus vulgaris - approach and management / I. A. Popescu et al. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 18, Iss. 6. P. 5056-5060.
<https://doi.org/10.3892/etm.2019.7964>.
400. Huei L. T., Yee E. Y. W. Visual Dermatology: Scalp Involvement in Pemphigus Vegetans. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2020. Vol. 22. P. 1203475420928927. <https://doi.org/10.1177/1203475420928927>.
401. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity / Z. Delavarian et al. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2020. Vol. 12, Iss. 5. P. e440-e445.
<https://doi.org/10.4317/jced.56289>.
402. Loss of the desmosomal protein Perp enhances the phenotypic effects of pemphigus vulgaris autoantibodies / B. Nguyen et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009. Vol. 129. P. 1710-1718.

403. Perez O. A., Patton T. Novel therapies for pemphigus vulgaris: an overview. *Drugs Aging*. 2009. Vol. 26, № 10. P. 833-846.
404. Jones V. A., Patel P. M., Amber K. T. Complete remission on minimal therapy vs. off therapy: for what should we be aiming in pemphigus? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16322>.
405. Rabinovich O. F., Abramova E. S. Bullous lesions of the oral mucosa clinics and diagnostics. *Stomatologiya*. 2019. Vol. 98, № 3. P. 97-103.
406. Sajda T., Sinha A. A. Autoantibody Signaling in Pemphigus Vulgaris: Development of an Integrated Model. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 692.
407. Investigation of using very high-frequency ultrasound in the differential diagnosis of early-stage pemphigus vulgaris vs seborrheic dermatitis / X. Zheng et al. *Skin Research and Technology*. 2020. <https://doi.org/10.1111/srt.12836>.
408. Pezzolo E., Naldi L. Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019. *Expert review of clinical immunology*. 2020. Vol. 16, Iss. 2. P. 155-166. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1719833>.
409. Population Specific Association between a Polymorphic Variant in ST18, Encoding a Pro-Apoptotic Molecule, and pemphigus Vulgaris / O. Sarig et al. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012. Vol. 132, № 7. P. 1798-1805.
410. Hammers C. M., Stanley J. R. Recent Advances in Understanding Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020. Vol. 140, Iss. 4. P. 733-741. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.11.005>.
411. Sepandar F., Daneshpazhooh M., Djalali M. The effect of l-carnitine supplementation on serum levels of omentin-1, visfatin and SFRP5 and glycemic indices in patients with pemphigus vulgaris: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy research : PTR*. 2020. Vol. 34, Iss. 4. P. 859-866. <https://doi.org/10.1002/ptr.6568>.
412. Sebaratnam D. F., Martin L. K., Rubin A. I. Reversible relapse of pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like

receptor 7 inhibitors may be useful treatments for pemphigus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011 Vol. 36. P. 91-100.

413. Cutaneous pemphigus vegetans co-occurring with oral pemphigus vulgaris / J. W. Lee et al. *Cutis*. 2020. Vol. 105, Iss. 1. P. E1-E3.

414. Hübner F., König I. R., Holtsche M. M. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases among paediatric patients in Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 34, Iss. 11. P. 2600-2605. <https://doi.org/10.1111/jdv.16467>.

415. Духанин А. С., Теплюк Н. П., Лепехова А. А., Земскова, О. В. Биохимические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырчатке. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 3. С. 25-31.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Литвинов В. А. Акантолитическая пузырьчатка: 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 обґрунтуванням 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. Litvinov V. A., Makurina H. I. 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* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 11-12 квітня 2013 р.). 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 XI 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. Обґрунтування 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 дерматології, венерології, косметології* : матеріали III (X) 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. *XXV 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. Обґрунтування 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).*