

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет II медичний

УДК 616.5-002-074/-076

Матвійчук Юлія Володимирівна

Група 1 МЛ

СТАН СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО
ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ПУХИРНІ ДЕРМАТОЗИ

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА

зі спеціальності

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Науковий керівник:

доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри
дерматовенерології та
косметології з курсом
дерматовенерології і естетичної
медицини ФПО
Макуріна Галина Іванівна

Запоріжжя, 2023 р.

**Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет**

Факультет II медичний

Кафедра Дерматовенерології та косметології з курсом
дерматовенерології і естетичної медицини ФПО.

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Освітня програма вищої освіти України Другий магістерський рівень

Освітньо-кваліфікаційний рівень МАГІСТР

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему

**«Стан системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту у хворих на
пухирні дерматози»**

Студент Матвійчук Юлія Володимирівна

Група 1МЛ

КЕРІВНИК РОБОТИ завідувач кафедри дерматовенерології та
косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО
професор, доктор медичних наук Макуріна Галина Іванівна
(підпис) (прізвище, ім'я, по батькові)

РЕЦЕНЗЕНТ доцент кафедри дерматовенерології та косметології з
курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, доцент
(посада, науковий ступінь, вчене звання)

Головкін Анатолій Вячеславович
(прізвище, ім'я, по батькові)

_____ (підпис)

Робота розглянута на засіданні кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО (протокол від «___» _____ 20__ р. № _____) і допущена до захисту.

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ

професор, доктор медичних наук Макуріна Галина Іванівна
(підпис) (прізвище, ім'я, по батькові)

Запоріжжя 2023 р.

Магістерська робота: 61 с., 10 рис., 8 табл., 31 джерел.

Актуальність: Медико - соціальна проблема бульозних дерматозів залишається надзвичайно актуальною для сучасної дерматології.

Терапія хворих на тяжкі форми ПД – завжди випробування для лікаря дерматолога. Етіологічні фактори розвитку патологічної аутоімунної реакції при ПД множинні та різноманітні. Активно досліджуються і доповнюються списки «антигенів пухирчатки» (крім відомих десмосомальних кадгеринів, описані рецептори клітинної мембрани, нейрональні, онкогенні антигени), визначена роль антитіл, дія специфічних аутоімунних комплексів, що призводить до типових локальних змін у шкірі.

В той же час системні ланки формування захворювання вивчаються недостатньо. Великий вплив на розвиток запальних, аутоімунних, нейродегенеративних процесів має оксидативний стрес, зумовлений дією вільних радикалів, які запускають каскадну реакцію перекисного окислення ліпідів, руйнування білків та нуклеїнових кислот, що призводить до руйнування клітин.

Такі дані у хворих на ПД обмежені і не мають високої доказової бази. Тому, дослідження автором оксидативного та нітрозативного стресу, антиоксидантного захисту залишаються актуальними на сьогоднішній день. Значимими для практичної діяльності лікарів дерматологів є пошуки предикторів клінічної ефективності лікування хворих на ПД.

Тяжкість перебігу пухирних дерматозів може бути обумовлена порушенням гомеостазу, інфекційними процесами, розвитком або ускладненнями серцево-судинної патології. За даними статистики, саме останнє є одним із найбільш частих ускладнень пухирних дерматозів. У зв'язку з цим обгрунтованим є вивчення автором функціональних показників діяльності серця (моніторинг ритму, показників артеріального тиску та ЕКГ) як ознак стану вегетативної нервової системи у хворих на ПД.

Корекція антиоксидантних порушень, як складова комплексної терапії, з подальшим моніторингом показників оксидативного та нітрозативного стресу, може поліпшити перебіг пухирних дерматозів, зменшити ризик ускладнень, значно подовжити періоди клінічної ремісії, поліпшити якість життя пацієнтів.

Мета роботи. Обґрунтувати оптимізацію лікування хворих на пухирні дерматози призначенням антиоксиданту шляхом дослідження стану системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту.

Задачі роботи.

1. Поглибити знання стосовно особливостей поширення та перебігу пухирних дерматозів.

2. Дослідити активність стабільних метаболітів NO, NO-синтази у сироватці крові пацієнтів груп дослідження.

3. Визначити стан антиоксидантної системи у зазначеній категорії хворих.

4. Розробити показання для використання в лікарській практиці антиоксиданту етилметилгідроксипіридину сукцинату та оцінити результати запропонованої терапії.

Об'єкт дослідження: пухирні дерматози.

Предмет дослідження: обґрунтування методів лікування пацієнтів із пухирними дерматозами.

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, рівень глюкози крові, печінкові проби; кал на приховану кров; цитологічні: дослідження мазків-відбитків, взятих з поверхні ерозій для виявлення наявності акантолітичних клітин,

еозінофілія вмісту пухирів; гістологічні: дослідження біоптатів шкіри; результати аналіз опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя; статистичні.

Елементи наукової новизни: Було доповнено дані про частоту реєстрації пухирних дерматозів, а саме – вульгарної пухирчатки, пемфігоїду, дерматиту Дюринга.

Поглиблено знання про біохімічні показники у хворих на зазначені дерматози шляхом вивчення функції печінки, жирового, вуглеводного і білкового обмінів.

Визначено стан обміну оксиду азоту та системи антиоксидантного захисту у хворих на пухирні дерматози.

Розроблено та впроваджено в лікувальну практику показання та метод коригуючої терапії з використанням етилметилгідроксипіридину сукцинату, дана оцінка її ефективності.

Практичне значення роботи: Для практичної охорони здоров'я запропонована методика встановлення порушень обміну оксиду азоту та стану антиоксидантного захисту, а також результати терапії хворих на пухирні дерматози із застосуванням антиоксиданту, що сприяє більш швидкому отриманню стійкого клінічного ефекту.

Перелік ключових слів: ПУХИРНІ ДЕРМАТОЗИ, СИСТЕМА ОБМІНУ NO, АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОА	- антиоксидантна активність
ПД	- пухирні дерматози
АТ	- артеріальний тиск
АФГ	- альдегідфенілгідрозони
ГК	- глюкокортикоїди
ГПР	- глутатіонпероксидаза
ГР	- глутатіонредуктаза
КС-терапія	- кортикостероїдна терапія
КФГ	- кетонфенілгідрозони
ОМБ	- окисна модифікація білка
СОД	- супероксиддисмутаза
СПЯ	- синдром полікістозних яєчників
ЦД	- цукровий діабет
ЯЖ	- якість життя
DLQI	- Dermatology Life Quality Index
Dsg	- десмоглеїн
Ig	- імуноглобулін
NO	- оксид азоту
NOS	- синтаза оксиду азоту
SF-36	- The Short Form-36, опитувальник
TNF	- фактор некрозу пухлин

ЗМІСТ

Вступ	9стор.
РОЗДІЛ I	12стор.
Огляд літератури	12стор.
1.1. Пухирчатка звичайна	12стор.
1.2. Пемфігоїд бульозний (Левера)	22стор.
1.3. Герпетиформний дерматит Дюрінга	25стор.
РОЗДІЛ II	30стор.
Характеристика груп дослідження та методів	30стор.
2.1. Клінічна характеристика груп дослідження	30стор.
2.2. Лабораторні методи дослідження	34стор.
2.3. Статистична обробка результатів дослідження	35стор.
РОЗДІЛ III	37стор.
Стан обміну оксиду азоту та антиоксидантного захисту у пацієнтів	37стор.
3.1. Порушення в системі обміну оксиду азоту у хворих на пухирні дерматози	37стор.
3.2. Показники оксидативного стресу в групах дослідження	39стор.
РОЗДІЛ IV	43стор.
Обґрунтування та оцінка результатів антиоксиданту застосування в лікуванні хворих на пухирні дерматози	43стор.
4.1. Обґрунтування призначення антиоксидантного засобу при призначенні терапії	43стор.
4.2. Динаміка показників оксидативного стресу на тлі терапії	43стор.
4.3. Аналіз якості життя у хворих на пухирні дерматози за даними опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя	52стор.

ВИСНОВКИ	56стор.
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	57стор.
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	58стор.

ВСТУП

Пухирні дерматози являють собою не найпоширену категорію дерматозів (1-1,5%), але загроза для життя, тривалий та тяжкий перебіг, що потребує соціальної підтримки, інколи позиттєве лікування – ставлять цю проблему в ряд найбільш складних та актуальних питань в медицині. Насправді, пухир зустрічається як провідний симптом як при аутоімунних захворюваннях, так і при токсидермії, особливо при тяжких формах (синдромі Лайєлла, Стівенса-Джонсона), піодермії [1].

Досить часто початок захворювання маніфестує появою поодиноких пухирів або ерозій на шкірі чи, частіше, на слизових оболонках, і пацієнти звертаються по медичну допомогу до таких спеціалістів, як стоматологи або гінекологи. Усе вищенаведене свідчить про те, що знання клінічних проявів таких пухирних дерматозів, як пухирчатка, пемфігус та герпетиформний дерматит Дюринга є міждисциплінарною проблемою і важливе для своєчасного розпізнавання та вибору правильної тактики ведення пацієнта.

Останніми роками при різних захворюваннях і вікових змінах шкіри активно досліджується роль оксиду азоту (NO). Ендогенний NO виробляється з L-аргініну за участю NO-синтази (NOS) і є нейротрансмітером, імуномодулятором, гемостатичним чинником, а на даний момент вважається ендогенним вазодилататором, який бере активну участь у розвитку запальної реакції. Надлишок або дефіцит NO, що можуть виникати внаслідок гіпоксії, дисбалансу медіаторів запалення та цитокінів, можуть перетворити зміни NO як адаптивної ланки на патогенну ланку при захворюваннях, пов'язаних із «кисневим вибухом» та активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Найважливішою ферментативною системою, що приймає участь в обміні NO - є реакція, що каталізується супероксиддисмутазою (СОД) і глутатіонпероксидазою (ГП). Порівняльні дослідження стану обміну NO та антиоксидантної системи раніше були недостатньо вивчені, тому і привернули увагу для формування мети даного дослідження [2].

Мета роботи. Обґрунтувати оптимізацію лікування хворих на пухирні дерматози призначенням антиоксиданту шляхом дослідження стану системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту.

Задачі роботи.

1. Поглибити знання стосовно особливостей поширення та перебігу пухирних дерматозів.
2. Дослідити активність стабільних метаболітів NO, NO-синтази у сироватці крові пацієнтів груп дослідження.
3. Визначити стан антиоксидантної системи у зазначеної категорії хворих.
4. Розробити показання для використання в лікарській практиці антиоксиданту етилметилгідроксипіридину сукцинату та оцінити результати запропонованої терапії.

Об'єкт дослідження: пухирні дерматози.

Предмет дослідження: обґрунтування методів лікування пацієнтів із пухирними дерматозами.

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, рівень глюкози крові, печінкові проби; кал на приховану кров; цитологічні: дослідження мазків-відбитків, взятих з поверхні ерозій для виявлення наявності акантолітичних клітин, еозінофілія вмісту пухирів; гістологічні: дослідження біоптатів шкіри; результати аналіз опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя; статистичні.

Елементи наукової новизни: Було доповнено дані про частоту реєстрації пухирних дерматозів, а саме – вульгарної пухирчатки, пемфігоїду, дерматиту Дюринга.

Поглиблено знання про біохімічні показники у хворих на зазначені дерматози шляхом вивчення функції печінки, жирового, вуглеводного і білкового обмінів.

Визначено стан обміну оксиду азоту та системи антиоксидантного захисту у хворих на пухирні дерматози.

Розроблено та впроваджено в лікувальну практику показання та метод коригуючої терапії з використанням етилметилгідроксипіридину сукцинату, дана оцінка її ефективності.

Практичне значення роботи: Для практичної охорони здоров'я запропонована методика встановлення порушень обміну оксиду азоту та стану антиоксидантного захисту, а також результати терапії хворих на пухирні дерматози із застосуванням антиоксиданту, що сприяє більш швидкому отриманню стійкого клінічного ефекту.

РОЗДІЛ І

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПУХИРНИХ ДЕРМАТОЗІВ

1.1. Пухирчатка звичайна

Пухирчатка звичайна - *Pemphigus vulgaris* (син. пемфігус) - це злоякісна, аутоімунна група шкірних і слизових захворювань шкіри та слизових оболонок з появою пухирів, спричинених гістопатологічним талолізмом, епідермальним розшаруванням та імунологічною присутністю аутоімунного імуноглобуліну G (Ig G) на клітинній поверхні кератиноцитів. Тяжкість захворювання зумовлена його прогресуючим характером, що призводить до катаболізму організму з втратою біологічних рідин і білків, що призводить до септицемії та серцевої недостатності.

До впровадження системних кортикостероїдів для лікування везикуліту майже всі пацієнти помирали протягом двох років після постановки діагнозу [3]. Дослідження епідеміології пухирчатки показують, що захворюваність варіюється залежно від клінічної форми та географічного регіону, становлячи від 0,5 до 10 випадків на 100 000 осіб.

Пухирчаткою звичайною частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків (1,3-2,2:1), а середній вік початку захворювання становить 40-50 років. Захворюваність на везикулобульозну хворобу в Україні становить 3,5 на 100 000 осіб, з невеликим зростанням за останнє десятиліття.

Можливими провокуючими факторами є стрес, попередні медичні стани, ультрафіолетове випромінювання та ліки (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, бета-блокатори, цефалоспорини, фенілбутазон, піритинол, тіопронін і рифампіцин) [4].

Етіологія. Пухирчатка - це органоспецифічне аутоімунне захворювання. Антитіла являють собою імуноглобулін G (Ig G) проти антигенів десмоглеїну-1 та/або десмоглеїну-3, які є трансмембранними глікопротеїнами демосом кератиноцитів (структур міжклітинної адгезії). Специфічні аутоімунні комплекси спричиняють акантоліз на різній глибині епітелію, що є одним із

діагностичних критеріїв пемфігусу. Так, при утворенні комплексу проти десмоглеїну-1, акантоліз відбувається тільки на рівні поверхневого, зернистого шару епідермісу, явище, характерне для плануса ліхена. За наявності антитіл проти десмоглеїну-3 пухирі утворюються спочатку в глибших шарах слизової, а потім на шкірі, що відповідає клінічному перебігу вульгарної пухирчатки [5]..

Класифікація. На сьогодні розрізняють шість клінічних форм пухирчатки:

1. Вульгарна пухирчатка (*Pemphigus vulgaris*, PV).
2. Вегетуюча пухирчатка за типом Неймана-Галлопо (*Pemphigus vegetans*).
3. Ексфоліативна пухирчатка (*Pemphigus foliaceus*, PF – листоподібна, еритематозна, герпетиформна).
4. IgA пухирчатка (IgA pemphigus – субкорнеальний пустульоз, інтраепідермальний нейтрофільний дерматоз).
5. Паранеопластичний пемфігус (*Paraneoplastic pemphigus*, PNP).
6. Ендемічна (бразильська/колумбійська/туніська) пухирчатка (*Pemphigus induced*).

Клінічні прояви *Pemphigus vulgaris* (PV). У більшості пацієнтів основним симптомом є солітарні ураження слизових оболонок (переважно порожнини рота). Пухирі з'являються раптово і залишають болючі ерозії, що тривають у середньому до 5 місяців (рис.1.1.1.). Тільки в 11% пацієнтів захворювання починається безпосередньо з ураження шкіри. Вони також можуть вражати вульвовагінальну (зазвичай безсимптомно), носову та кон'юнктивальну слизові оболонки, а також гортань. Ерозія ротової порожнини може бути настільки болючою, що вживання їжі або навіть пиття стає неможливим [6].



Рисунок 1.1.1. - 48-річна жінка страждає від ураження слизової оболонки порожнини рота протягом майже трьох місяців. Вона лікувалася у стоматолога, отоларинголога та сімейного лікаря, але поліпшення не настало.

На другій стадії уражається і шкіра. Ненапружені пухирі із серозною рідиною всередині з'являються на зовні неушкодженій шкірі на будь-якій ділянці поверхні тіла і рідко супроводжуються свербіжем. Пухирі швидко руйнуються і замість них утворюються ерозії, які не епітелізуються і ростуть по периферії. В другій стадії хвороби уражається вже й шкіра [7]. На будь-якій ділянці поверхні тіла з'являються ненапружені пухирі із серозною рідиною всередині на зовні незмінній шкірі, поява яких рідко супроводжується свербіжем. Пухирі швидко руйнуються, на їх місці утворюються ерозії, які не епітелізуються, зростають по периферії (Рис.1.1.2.). Позитивна ознака Нікольського (індукція здуття у нормальній шкірі або на краю блістера) свідчить про захворювання.

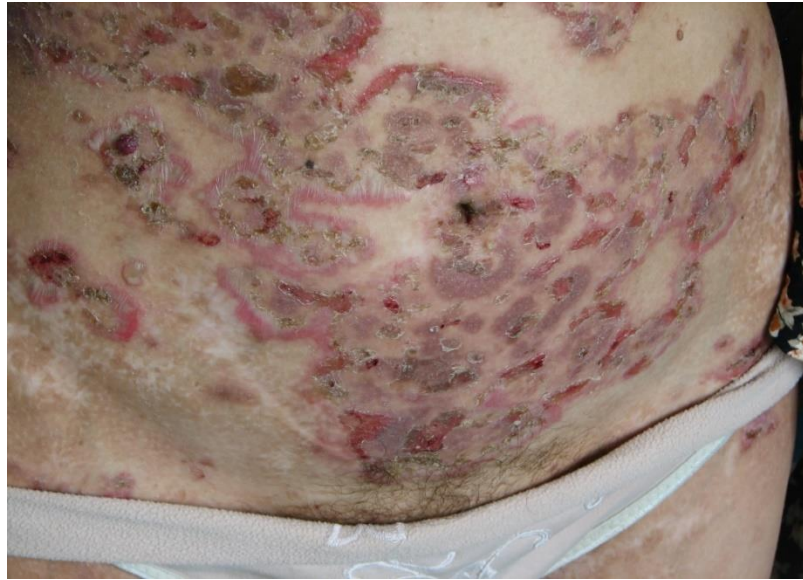


Рисунок 1.1.2. – 58-річна жінка з численними пухирями, ерозіями та кірочками шкіри тулуба та кінцівок. Пухирі наповнені прозорим ексудатом і розташовані на незмінній шкірі.

Генералізація процесу призводить до порушення загального стану, додаткової інфекції, отруєння, кахексії, септицемії та смерті пацієнта. Нігті можуть бути пошкоджені. Вегетуюча пухирчатка типу Неймана-Галлопа (*Pemphigus vegetans*). У деяких пацієнтів ураження набувають рослиноподібного характеру. Ці ураження зазвичай присутні в складках, на шкірі голови, обличчі та навколо природних отворів (рис. 1.1.3).



Рисунок 1.1.3. Поява вегетацій на тлі ерозій у пахвових ділянках чоловіка віком 37 років.

Тип Неймана являє собою звичайну ерозію, яка загоюється шляхом утворення папілярних виростів, що може залежати від активності захворювання; тип Галлопо - це вегетуюче або гнійничкове ураження без пухирів, що з'являється з самого початку та розташовується здебільшого в міжтрихіальній ділянці; тип везикуліту Галлопо вважається з кращим прогнозом, ніж тип Неймана [8].

Ексфолюативна пухирчатка - листоподібна, червона, герпетична. На відміну від *pemphigus foliaceus*, ураження слизових оболонок при цьому захворюванні зустрічаються дуже рідко. Типова клінічна картина - ерозії з поверхневим лущенням і кіркою, часто з еритемою на задньому плані. На початку захворювання на шкірі обличчя, волосистої частини голови і тулуба з'являються чітко окреслені вогнища ураження, як за себорейної форми (рис.1.1.4).



Рисунок 1.1.4. - 57-річний чоловік поступив із 3-місячною історією лущення шкіри обличчя, грудей і спини з еритемою і маленькими пухирями з прозорим вмістом.(<https://akiba.com.ua/>)

Первинні ураження у вигляді дрібних нерясних пухирів можуть залишитися непоміченими. На поверхні ерозії утворюється шарувата луската кірка, під якою постійно утворюються нові пухирі. За зовнішнім виглядом ці скоринки нагадують кремкові слойки або спресоване листя, звідси й назва

хвороби. Крім того, може розвинутися і прогресувати важка ексфоліативна еритродермія, яка може призвести до летального результату, якщо її не лікувати [9].

Еритематозна пухирчатка(себорейний пемфігус, синдром Сеніра-Ашера). У 1926 році Френіс Сенір і Барні Ашер повідомили про 11 пацієнтів із захворюванням, яке нагадує одночасно три шкірні захворювання: червоний пемфігус, червоний вовчак і себорейний дерматит [10]. Ураження шкіри зазвичай відбувається в себорейних ділянках (обличчя, волосяна частина голови, груди та міжреберні ділянки), на тлі еритеми та лущення (себорея), дископодібних уражень зі щільним лущенням (червоний вовчак) або поодиноких дрібних млявотекучих елементів пухирів (пухирчатка). Незважаючи на тривалий період ремісії та доброякісний перебіг, себорейний нодозний вовчак навіть розглядали як легку форму нодозного вовчака через можливість розвитку клініки нодозного вовчака за генералізованого перебігу. Після довгих дебатів учені дійшли висновку, що діагноз «еритематозний пухирчастий лишай» має радше історичне значення [11].

Герпетичні везикули. Останніми роками спостерігається атипичний прояв пухирчатки, з фоновою еритемою, появою згрупованих пухирів, свербінням і відчуттям печіння, що нагадує герпес. Ці особливості призвели до появи терміна "герпетиформні везикули".

Ускладнення. Як уже згадувалося вище, без лікування хвороба неухильно прогресує. Отруєння, лихоманка, набряк та інфекція поширюються на великі ділянки ураженої шкіри та слизових оболонок і можуть призвести до смерті.

Додаткові методи діагностики. Діагноз везикули ґрунтується на таких критеріях.

1. Типова клінічна картина: пухирі на незмінній шкірі, з частими ураженнями слизових оболонок, що поступово погіршуються і позитивні для симптомів хвороби Нікольського.

Симптомами хвороби Нікольського є інтенсивне протирання здорової шкіри поблизу вогнищ ураження серветкою, внаслідок чого епідерміс

відшаровується, а поверхня оголюється і стає вологою. Прогноз гірший, якщо той самий результат досягається далеко від вогнища ураження; інший варіант симптому Нікольського ("маргінальний") полягає в тому, що епідерміс відшаровується за межами ерозії, коли шматочок шини пухиря відтягується пінцетом у бік здорової шкіри. При захворюванні Асбо Хансена натискання на пухир ковзаючим рухом або пальцем у гумовій рукавичці збільшує площу пухиря [12].

2. Цитологічна діагностика - виявлення акантолітичних клітин Тцака. Цей метод передбачає взяття мазків тільки зі свіжого ерозивного дна або пухирів, що розірвалися, і фарбування їх за методом Романовського-Гімзи. Крім того, під мікроскопом спостерігаються клітини Тцанка (клітини спікули, які набули особливих функцій завдяки злиттю і дегенерації спікул). Порівняно з іншими клітинами, вони менші за розміром, круглі за формою, ядро забарвлене в насичений синій колір, зі світло-блакитним обідком навколо ядра і темнішим кольором навколо цитоплазми. У збільшеному ядрі виявляються 2-3 ядерця. Можуть утворюватися агрегати клітин із кількома ядрами [13].

3. Гістоморфологічне дослідження ураження. Пункційна біопсія свіжих (тих, що з'явилися протягом 24 годин) пухирів (пухирів, країв і навколишньої шкіри) діаметром 3-5 мм рекомендується для встановлення рівня розшарування шкіри під мікроскопом. Спіноліз верхнього шару епідермісу (тобто верхнього базального шару) призводить до утворення пухирів з присутністю клітин спінолізу, епідермальних клітин базального шару у вигляді "надгробків" - це класичний приклад *vesiculopapularis vulgaris*. У разі вегетативної форми також присутні вії дермальних сосочків, розширення епідермісу в дерму і внутрішньоепідермальні абсцеси, що складаються з еозинофілів і нейтрофілів. Утворення пухирів на рівні зернистого шару (під роговим шаром) є типовим прикладом ексфолюативної везикуляції [14].

4. Пряма імунофлуоресцентна мікроскопія дає змогу виявити відкладення Ig G і комплекменту на поверхні епідермальних і епітеліальних кератиноцитів із зеленим світінням ("дротяна сітка" або форма "вулика"), навіть на ранній стадії.

5. Серологічні тести. Непряма імунофлюоресценція може виявити високі титри аутоантитіл Ig G у крові та пухирчастої рідини. Цей тест дуже корисний, навіть коли пацієнти приймають стероїди, оскільки він залишається позитивним протягом кількох тижнів або місяців після загоєння уражень шкіри. Чутливість цієї реакції сягає 80%.

Ферментний імуносорбентний аналіз чутливіший і специфічніший, ніж аналіз імунофлюоресценції, для виявлення аутоантитіл до мембран епітеліальних клітин. Антитіла проти десмоглеїну-1 виявляються в разі лишаю, антитіла проти десмоглеїну-3 - тільки в разі ураження слизової оболонки вульварних фолікулів, а в разі ураження вульварних фолікулів як шкірою, так і слизовою - і десмоглеїном-1, і десмоглеїном-3. Тести на аутоантитіла позитивні у 95% пацієнтів з везикулобульозним вульгаризмом. Результати в підозрілому діапазоні слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вони можуть бути істинно позитивними або хибнонегативними. Будь-які отримані діагностичні маркери можуть бути оцінені тільки у зв'язку з клінічними проявами захворювання [15].

Диференційний діагноз слід проводити з іншими бульозними захворюваннями:

1. Bullous pemphigoid (бульозний пемфігоїд)
2. Pemphigoid gestationis (пемфігоїд вагітних)
3. Cicatricial pemphigoid (рубцюючий пемфігоїд)
4. Dermatitis herpetiformis (герпетиформний дерматит Дюрінга)
5. Linear IgA bullous dermatosis (лінійний IgA дерматоз)
6. Hailey-Hailey disease/chronic benign familial pemphigus (сімейна пухирчатка Гужеро-Хейлі-Хейлі)
7. Benign mucous membrane pemphigoid (пемфігоїд слизових оболонок)

Та захворюваннями, які асоційовані з утворенням пухирних елементів:

1. Porphyria cutanea tarda (набута порфіринова хвороба)
2. Inherited epidermolysis bullosa (епідермоліз бульозний вроджений)

3. Epidermolysis bullosa acquisita (епідермоліз бульозний відстрочений)
4. Bullous lupus erythematosus (червоний вовчак, бульозна форма)
5. Lichen planus пемфігоїд (червоний плескатий лишай, бульозна форма)
6. Mastocytosis bullosa (мастоцитоз, бульозна форма) тощо.

Лікування. Першою лінією лікування є системні кортикостероїди, і протипоказань до їх застосування немає. Кортикостероїди призначають у три етапи.

1. ударні дози (0,5-1,0 мг/кг/день) гормону протягом 2-6 тижнів для пригнічення утворення аутоантитіл. Показанням для початку зниження дози є відсутність епітелізації нових пухирів або ерозій. Можна використовувати внутрішньовенну "пульс-терапію" метилпреднізолоном 250-1000 мг/день або дексаметазоном 100 мг/день протягом 3-5 днів.

2. Потім добова доза кортикостероїдів поступово знижується до підтримуючої дози. Ця фаза зазвичай триває 4-5 місяців.

3. Фаза підтримуючої терапії, за якої призначають невеликі дози гормонів, триває найдовше (все життя). У деяких пацієнтів кортикостероїди можуть бути повністю скасовані на тлі сероконтролю (за відсутності антитіл).

Зверніть увагу, що 2/3 дози слід приймати після їди вранці та 1/3 після обіду, відповідно до фізіологічного ритму вироблення кортикостероїдів. Прийом таких доз гормону також може бути пов'язаний із розвитком таких побічних ефектів: синдром Іценко-Кушинга, імуносупресія з активацією будь-якої інфекції, порушення водно-сольового балансу, затримка води з гіпокаліємією, розвиток набряків, гіпертонія, виразка шлунку, цукровий діабет, гіпокальціємія з остеопорозом та остеомаліцією, гіпопротеїнемія, судинна крихкість, атрофія м'язів та психічні порушення.

Останні глобальні рекомендації підкреслюють високу ефективність імунобіологічного препарату ретуксимаб, анти-CD20 моноклонального антитіла, спрямованого проти В-клітин. Вважається, що препарат здатний пригнічувати вироблення аутоантитіл. Ретуксимаб призначається в дозі 375 мг

один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів або 500-1000 мг двічі внутрішньовенно кожні два тижні.

У разі рефрактерності до лікування використовують інгібітори клітинного росту для зниження доз кортикостероїдів (азатіопрін від 50-100 до 2,5 мг/кг/день, мікофенолат мофетил 1,0-3,0 г/день, метотрексат, циклофосфамід 2,5 мг/кг/день і (циклоспорин А, дапсон) [16].

Внутрішньовенні імуноглобуліни та плазмаферез також є терапевтичними варіантами.

Місцева терапія є вторинною і включає розчини анілінових барвників, аерозолі, мазі, креми з кортикостероїдами та антибактеріальними засобами.

Прогноз. Перебіг хронічний, інтермітуючий і небезпечний для життя, як саме захворювання, так і ускладнення після лікування. Прогноз значно покращується за використання кортикостероїдів та імуносупресивних препаратів, проте везикулобульозний везикуліт залишається одним із найважчих і найсмертельніших захворювань. Згідно з сучасною думкою, лікування везикулопапульозу слід починати за перших ознак захворювання, навіть якщо воно локалізоване, оскільки в разі генералізації висипу прогноз гірший. Прогноз за бульозного папульозу сприятливіший.

Швидке припинення прийому кортикостероїдів може призвести до "синдрому відміни", що вимагає подвоєння добової дози і більше. Пацієнти повинні перебувати під постійним наглядом, щоб своєчасно запобігти або виявити ускладнення від прийому гормонів.

Профілактика. Ізоляція протипоказана пацієнтам із пемфігусом.

1.2. Пемфігоїд бульозний Левера

Пемфігоїд бульозний Левера (pemphigoid) також класифікується як бульозний дерматоз, оскільки основним елементом клінічної картини є пухири, але він характеризується кращим прогнозом.

Цей стан був уперше описаний Вальтером Левером як схожий, але все ж таки відмінний від бульозного дерматозу. Прогноз пемфігусу менш небезпечний за наявності подібних клінічних симптомів. Захворювання зазвичай вражає літніх людей (60-70 років), але були випадки захворювання у дітей [17].

Етіологія і патогенез. Етіологія захворювання невідома, але його патогенез добре вивчений. Вважається, що патогенез захворювання зумовлений утворенням аутоантитіл проти аутоантигенів BPAG1/BPAG1e (включно з білком десмоплакіном-1) та аутоантигена BP180 (колаген XVII типу) в lamina propria надчеревної мембрани напівдесмосомами клітин базальної пластинки, що прикріплюють їх до надчеревної мембрани. Субепідермальні пухирці виникають в результаті відкладення Ig G і комплекменту на базовій мембрані [18].

Клінічна картина. розвиток генералізованої еритеми із напруженими булами; свербіж усього тіла та розвиток уражень у порожнині рота (ПР). Поліморфізм захворювання визначається виникненням рубцевого пемфігоїду Брунстинга — Перрі, пемфігоїдного червоного плаского лишая та еритродермічного бульозного пемфігоїду. Зазвичай клінічний дебют відбувається у віці ≤ 60 років з однаковою частотою розповсюдженості серед осіб жіночої та чоловічої статі. Пемфігус у більшості випадків розвивається спонтанно без провокуючих чинників, хоча є повідомлення про можливий вплив радіотерапії (УФА, ПУВА-терапія) і лікарських препаратів (пеніциламін, ефалізумаб, етанерцепт, фуросемід). На еритематозному тлі або на незмінній шкірі з'являються тверді пухирі із серозним або геморагічним ексудатом. Еруптивні елементи здебільшого присутні на нижній частині живота, в паху, на стегнах і згинальних поверхнях передпліч (Рис.1.2.5.).



Рисунок 1.2.5. - У 75-річної жінки раптово з'явилися напружені пухири, які сверблять, на шкірі нижньої частини живота і нижніх кінцівок із серозно-геморагічним ексудатом на еритематозному тлі. Після стаціонарного та амбулаторного лікування шкіра очистилася. (<https://www.msmanuals.com/ru>)

Симптоми Нікольського та Асбо-Хансена були негативними. На відміну від везикул, ерозії не мали тенденції до периферичного розвитку і були епітелізовані. Часто пацієнтів турбує сильний свербіж, при цьому їхній загальний стан практично не порушений [19].

Ураження слизової оболонки присутні в 10-30% (хоча червона облямівка губ уражається рідко). Майже у половини пацієнтів спочатку з'являється еритема (схожа на екзему, багатоформну еритему) або вогнища, що нагадують кропив'янку. Іноді можуть бути вегетативні перехідні зміни або везикулярні перехідні зміни, що нагадують дисгідроз.

У дітей найчастіше зустрічається бульозний пемфігоїд, який, як правило, виникає на верхівці.

Ускладнення. У пацієнтів, які не отримують лікування, може статися інфікування уражених ділянок шкіри. Бульозний пемфігоїд часто асоціюється

з неврологічною патологією, гемофілією і може виступати як пухлина-асоційований стан.

Допоміжні методи діагностики. Найкращим методом діагностики є гістологічне дослідження свіжих уражень. Мікроскопічне дослідження виявляє субепідермальний просвіт з епідермальними інфільтратами, що складаються з еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів [20].

Пряма імунофлюоресценція шкіри навколо ураження виявляє лінійні відкладення Ig G уздовж базової мембрани. Циркулюючі аутоантитіла Ig G та Ig E виявляються методом непрямой імунофлюоресценції.

Діагностика методом ІФА дає змогу виявити антитіла Ig G до BP180, що є предиктором тяжкості захворювання.

Під час дослідження мазків виявляється підвищена кількість еозинофілів. Майже у кожного другого пацієнта в периферичній крові виявляються еозинофіли. Майже в половини пацієнтів спостерігається підвищений рівень загального сироваткового Ig E, який корелює з рівнем Ig G, аутоантитіл бульозного пемфігоїду [21].

Диференційний діагноз. Бульозний пемфігоїд відрізняють від:

1. пухирчатки
2. герпетичного дерматиту Дюрінгу
3. багатомірної еритеми
4. набутого бульозного епідромілізу
5. лінійного IgA дерматозу
6. порфіринової хвороби.

Лікування. За локалізованої форми достатньо місцевих кортикостероїдів, а за великої форми застосовують системні кортикостероїди (до 0,75-100 мг/кг/день) у нижчих дозах, ніж у випадку пухирчатки. Для збереження стероїдів призначають імуносупресивні засоби, такі як азатиоприн, мікофенолат мофетил і метотрексат; також використовують дапсон, тетрациклін, еритроміцин і нікотинамід.

Прогноз. Бульозний пемфігоїд може вилікуватися за кілька місяців або навіть років без лікування.

Профілактика. Обмеження радіаційного впливу [22].

1.3. Герпетиформний дерматит Дюрінга

Герпетиформний дерматит Дюрінга - це хронічний дерматит, спричинений глютенем, що характеризується тривалим перебігом і поліморфним шкірним висипом.

У 1884 році Луїс Адольф Дюрінг уперше описав це захворювання, що характеризується поліморфним висипом і свербінням; у 20 столітті було відзначено, що ураження зникають у разі дотримання безглютенової дієти. Подальші дослідження показали, що багато хто з цих пацієнтів страждав на глютеніву ентеропатію - порушення кишкової мальабсорбції, аналогічне/ідентичне коеліакії [23].

Герпетиформний дерматит однаково вражає чоловіків і жінок та найбільш поширений у віковій групі 20-40 років. Повідомлялося про випадки герпетиформного дерматиту у дітей.

Етіологія. Генетичну схильність до розвитку захворювання було виявлено в осіб із людським лейкозним антигеном HLA-DQ2 або HLA-DQ8. Dermatitis Herpetiformis Dühring частіше виникає у людей з ураженням кишківника з порушенням всмоктування глютену та зниженою або відсутньою толерантністю до глютену (глютенчутлива ентеропатія) - синдром мальабсорбції. У цьому випадку глютен виступає як антиген і стимулює вироблення антитіл Ig A у шлунково-кишковому тракті. Під час перетравлення злаків, що містять глютен, утворюються антитіла до тканинної трансглютамінази, які ушкоджують слизову оболонку тонкої кишки, спричиняючи атрофію ворсинок і розвиток кишкової дисфункції [23].

У 80-90% пацієнтів спостерігаються гладенькі складки й укорочені або відсутні ворсинки слизової оболонки. Через ушкоджений сосочок імунні комплекси потрапляють у системний кровообіг і проникають у сосочковий шар дерми, де вони закріплюються на мікріволокнах еластичних волокон і розташовуються лінійно над сосочком, усередині нього і, рідше, уздовж підшкірної мембрани [24].

Епідермальна трансглютаміназа вважається аутоантигеном герпетиформного дерматиту. Імуногістохімічні дослідження показали, що його експресія найбільш виражена в епідермісі в місці пошкодження. Передбачається, що епідермальна трансглютаміназа дифундує через базову мембрану до верхівки сосочка, де знаходяться імунні комплекси. Епідермальну трансглютаміназу також було виявлено більш ніж у 5 см навколо вогнища ураження, що підтверджує її участь у патогенезі. Відкладення антитіл Ig A призводить до появи хемотаксичних чинників, цитокінів (IL-8, E-селектин), міграції нейтрофілів і вивільнення пошкоджувальних для тканин ферментів (протеаз) [25].

Пацієнти з Dermatitis Herpetiformis Duhring також мають підвищену чутливість до галогенів (фтор, йод і бром), що також враховується при проведенні тесту Ядасона.

Клінічні прояви. Зазвичай протягом кількох годин або тижнів пацієнти відчують поколювання, печіння або свербіж у місці майбутнього висипу. Після цього ураження характеризуються істинним і псевдополіморфізмом, розташовуються симетрично та мають тенденцію до скупчення (названі так тому, що нагадують герпес) у ділянках, які найчастіше зазнають механічних навантажень (розгинальна поверхня кінцівок, сідниці, тулуб та, рідше, шия і шкіра голови) (рис.1.3.6.).



Рисунок 1.3.6. - 62-річний чоловік зі схильністю до групової везикулярної корости, що з'являється спалахами після вживання злаків.

(<https://omnidocor.ru/upload/iblock/ba6/>)

Основні елементи такі.

- Еритематозні або уртикарні папули (згруповані герпетиформним чином).

- Везикули на еритематозному тлі із серозним та іноді геморагічним ексудатом; під час розтину утворюються скоринки, що залишають після епітелізації гіпо- або гіперпигментацію [26].

- Пухирі - напружені, зі щільним покриттям, 0,5-2 см у діаметрі, спочатку із серозним ексудатом, потім стають каламутними. Після розтину залишаються ерозії, які епітелізуються з порушенням пігментації, без тенденції до периферичної проліферації [27].

Ураження слизових оболонок зустрічаються вкрай рідко.

Ускладнення. Поряд з ураженням кишківника, пацієнти з герпетиформним дерматитом Дуррінга схильні до аклоридії, атрофічного гастриту, перніціозної анемії, розвитку лімфоми, неврологічних, аутоімунних захворювань та ураження кісток.

Додаткові методи діагностики. Поряд із типовими клінічними симптомами (свербіж, відчуття печіння, істинний поліморфізм, герпетичні бляшки, хронічний персистуючий перебіг) використовують додаткові методи діагностики. Симптоми Нікольського негативні. Еозинофіли виявляються в крові. У мазках пухирної рідини спостерігаються еозинофіли (10-30%), хоча акалькулькульозних клітин не видно [28].

У зв'язку з підвищеною чутливістю до йоду використовують тест Ядассона (аплікаційний тест, 50% мазь йодистого калію наносять на шкіру й спостерігають протягом 2-3 днів, позитивний результат за появи типового висипу).

Патогістологічне дослідження є найбільш інформативним. Мікроскопічно спостерігається скупчення нейтрофілів та еозинофілів на вершині дермальних сосочків, субепідермальний дермоліз, некроз і відкладення фібрину. У дермі спостерігається набряк та інфільтрація,

розширення судин, периваскулярні еозинофільно-нейтрофільні інфільтрати і зруйновані ядра ("ядерний порошок").

Пряма імунофлюоресценція показує наявність Ig A у вигляді мікрогранулярних або мікрогранулярно-фіброзних скупчень на вершині термічного сосочка і вздовж підшкірної мембрани. У дермальних сосочках ці відкладення розташовані вертикально і мають вигляд снігу. Ультраструктурне дослідження підтверджує утворення пухирів на щільній пластинці базилірного шару і на висоті пластинки [29].

Серологічні тести включають непряму імунофлюоресценцію та імуноферментний аналіз. Діагностичними маркерами герпетиформного дерматиту є антитіла до епідермальної трансглутамінази та гліадину.

Диференційний діагноз проводять з:

1. вульгарною пухирчаткою
2. бульозним пемфігоїдом
2. субкорнеальним пустульозним дерматитом.

Лікування. Рекомендується дотримуватися безглютенової дієти, уникаючи вживання пшениці, жита, ячменю та продуктів, що їх містять (хліб, хлібобулочні вироби, макарони, напої з них (квас, пиво)). Нині овес можна сміливо рекомендувати пацієнтам із коеліакією, за умови, що він не містить глютену зерна (особливо під час збирання, транспортування, зберігання та виробництва). Заборонені зернові можна замінити джерелами складних вуглеводів, такими як рис і кукурудза, псевдозерновими, такими як сорго і кіноа, а також борошном з мигдалю, маку, каштанів, гарбузового насіння і кунжуту. Інші овочі, бобові, фрукти, молоко та сир, яйця, м'ясо та риба всіх видів можуть вживатися без обмежень, за умови, що вони не забруднені глютенном протягом усього процесу виробництва/зберігання. Також виключаються продукти, які можуть містити йод (морепродукти, БАДи) і препарати йоду [30].

Дапсон є препаратом першої лінії для лікування герпетиформного дерматиту в Дуррінгу. Перед призначенням лікування рекомендується перевірити активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в сироватці крові.

Після виключення дефіциту цього ферменту можна розпочати лікування вищими дозами дапсону. Залежно від тяжкості клінічного стану, початковий прийом дапсону може бути розпочато з нижчої дози 25-50-100 мг/день для мінімізації можливих побічних ефектів. Потім дозу можна щотижня збільшувати на 25 мг/добу до 200 мг/добу, при цьому клінічне поліпшення спостерігається через 3-4-7 днів.

Альтернативні методи лікування включають сульфасалазин, сульфапіридин і сульфаметоксипіридазин. Вони менш ефективні, ніж дапсон, а дози варіюються (сульфасалазин 1-4 г/день, сульфаметоксипіридазин 0,25-1,5 г/день). У Європі сульфапіридин і сульфаметоксипіридазин дозволені тільки для ветеринарного застосування. Можна використовувати комбінації тетрацикліну і нікотинаміду (тетрациклін 500 мг/день і нікотинамід 500 мг/день), колхіцину і циклоспорину. Рекомендується застосування сильнодіючих місцевих глюкокортикоїдів і системних глюкокортикоїдів. Вітаміни (групи А, В, С і Е) та антиоксиданти рекомендуються для зменшення побічних ефектів дапсону [31].

Місцеве лікування має другорядне значення. Використовують розчини анілінового барвника, аерозолі, креми та мазі, що містять глюкокортикостероїди.

Прогноз. Прогноз, як правило, відносно сприятливий, оскільки інтенсивність загострень з часом слабшає. Герпетиформний дерматит дуже часто асоціюється з цукровим діабетом, множинними ендокринними синдромами та лімфопроліферативними захворюваннями, тому необхідно стежити за можливістю їхнього розвитку.

Профілактика. Дотримання дієтичного харчування Пропонована дієта часто пов'язана з гіперліпідемією, гіперглікемією та споживанням висококалорійної їжі, тож слід контролювати ліпідний обмін, можливий розвиток метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань (на тлі мальабсорбції) та регулярно проводити денситометрію.

РОЗДІЛ II

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДІВ

2.1. Клінічна характеристика груп дослідження

Результати проведеного дослідження базуються на даних комплексного дослідження і подальшого динамічного спостереження за 41 пацієнтами з пухирними дерматозами, з них – 21 особа з пемфігоїдом та 20 – хворі на дерматит Дюринга, які перебували на стаціонарному лікуванні в ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР. На момент спостереження більшість хворих була віком 41-72 роки. В якості контрольної групи порівняння було обстежено 20 практично здорових, рандомізованих за віком та статтю, людей. Серед пацієнтів груп дослідження незначно переважали жінки – 24 пацієнтки (58,54%), 17 осіб були чоловічої статі (41,46%). Стосовно віку, в групах дослідження переважали пацієнти середньої та старшої вікової групи – 10 хворих (24,39%) були у віці 61-70 років; 12 чоловік (29,27%) – 51-60 років; 14 пацієнтів (34,14%) – віком 41-50 років; 3 пацієнти (7,32%) – 31-40 років; та по одному хворому (2,44%) у наймолодшій та найстаршій вікових групах – 21-30 та більше 70 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). У кожного учасника досліджень була отримана письмова інформована згода.

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 умовами, 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 тяжкої супутньої патології в стадії декомпенсації.

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

Розподіл пацієнтів груп дослідження за статтю та віком представлено в таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Розподіл хворих груп дослідження за статтю та віком

Форма пухирного дерматоза	Усього хворих	Стать, кількість хворих n та %		Вік (років), кількість хворих n та %						
		Ч	Ж	До	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
Пемфігоїд	21	8 19,52%	10 24,4%	-	-	1 2,44%	8 19,52%	5 12,2%	6 14,64%	1 2,44%
Дерматит Дюринга	20	9 21,94%	14 34,14%	-	1 2,44%	2 4,88%	6 14,62%	7 17,07%	4 9,76%	-
Разом	41 100%	17 41,46%	24 58,54%	-	1 2,44%	3 7,32%	14 34,14%	12 29,27%	10 24,39%	1 2,44%

Спостереження проводилося за 41 пацієнтами з пухирними дерматозами, з них – 21 особа з пемфігоїдом та 20 – хворі на дерматит

Дюринга. На момент спостереження більшість хворих була віком 41-72 роки. В якості контрольної групи порівняння було обстежено 20 практично здорових, рандомізованих за віком та статтю, людей. Серед пацієнтів груп дослідження переважали жінки – 24 пацієнтки (58,54%), 17 осіб були чоловічої статі (41,46%).

Стосовно віку, в групах дослідження переважали пацієнти середньої та старшої вікової групи – 10 хворих (24,39%) були у віці 61-70 років; 12 чоловік (29,27%) – 51-60 років; 14 пацієнтів (34,14%) – віком 41-50 років; 3 пацієнти (7,32%) – 31-40 років; та по одному хворому (2,44%) у наймолодшій та найстаршій вікових групах – 21-30 та більше 70 років.

Під час первинного скринінгу у хворих основних груп була виявлена наступна супутня патологія: гіпертонічна хвороба (21 пацієнта), атеросклероз, стенокардія (13 хворих), порушення функції шлунково-кишкового тракту – виразкова хвороба шлунку в стадії ремісії, гастрит з підвищеною кислотоутворюючою функцією, гепатохолецистит, панкреатит – у 8 осіб, порушення психоемоційного стану – у 9 пацієнтів, у 2 пацієнтів був цукровий діабет 2 типу, 4 кількість хворих мала в анамнезі хронічний тонзиліт, один пацієнт скаржився на наявність хронічного бронхіту, у 3-х пацієнтів була діагностована доброякісна гіперплазія передміхурової залози, а у 6 – алергічний риніт (табл. 2.1.2).

Таблиця 2.1.2

Розподіл пацієнтів основних груп за супутньою патологією

Супутня патологія	Кількість хворих, n	Відсоток (%)
Атеросклероз, ІХС	13	31,70%
Захворювання ШКТ	8	19,51%
Гіпертонічна хвороба	21	51,21%
Порушення психологічного стану	9	21,95%
Цукровий діабет	2	4,87%

Хронічний бронхіт	1	2,43%
Хронічний тонзиліт	4	9,75%
Алергічний риніт	6	14,63%
Доброякісна гіперплазія передміхурової залози	3	7,31%

При зборі анамнезу пацієнтів визначені наступні провокуючі моменти: стреси визначили 9 хворих, захворювання на ГРВІ – 7, переохолодження – 3, інсоляція – 2, у решти 20 пацієнтів захворювання виникали раптово, на тлі нормального самопочуття.

При клінічному огляді покривів шкіри виявляли наявність пухирів або інших морфологічних елементів. При виявленні пухирів визначали їх кількість, розмір, форму, характер ексудату, фон, на якому вони розташовані, товщину покривки, схильність пухирів до злиття, болючість уражених ділянок.

Для диференційної діагностики з пухирчаткою в 3-х варіантах проводили дослідження симптому Нікольського:

1. при потягуванні за покривку пухиря або його залишків чи відбувається відшарування верхніх шарів епідермісу на межі візуально незміненої шкіри та на відстані 2-4 мм;
2. при механічній дії на незмінену шкіру між пухирями або ерозіями чи поблизу них, відбувається відшарування верхніх шарів епідермісу;
3. при механічній дії серветкою здорових на вигляд ділянок шкіри далеко від вогнища ураження - також виявляється відшарування епідермісу.

Також для диференційної діагностики з пухирчаткою використовували дослідження на клітини Тцанка (див. розділ 2.2.2.) та постановку проби Ядасона. Для проведення цієї проби – на шкіру передпліччя наносили мазь калію йодиду 50% у кількості приблизно однієї горошини, зверху заклеювали 8 шарами марлі або бинта за аналогією аплікаційної проби та спостерігали протягом 72 годин. Якщо в місці нанесення мазі з'являлася аналогічна висипка, проба вважалася позитивною. Проба Ядасона є підтвердженням

діагнозу дерматиту Дюринга, оскільки саме при цьому захворюванні спостерігається підвищена чутливість до галогенів.

Слід зазначити, що у всіх пацієнтів обох груп пухирних дерматозів симптом Нікольського був негативним або сумнівним. У випадку сумнівної клінічної картини (12 пацієнтів з обох груп) – діагноз було підтверджено шляхом проведення панч-біопсії з одночасним проведенням типового гістологічного дослідження та прямої імуофлюоресценції. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів обох груп дослідження було визначено субепідермальне розташування пухирів, що виключає діагноз пухирчатки.

Оцінка якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку

З метою оцінки ЯЖ використовували опитувальник 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.

2.2. Лабораторні методи дослідження

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 тригліцеридів, 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 антиоксидантної 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 280нм.

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.

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.

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)).

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 $p < 0,05$.

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_s).

Оцінка ступеню 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 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).

РОЗДІЛ III

СТАН ОБМІНУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПАЦІЄНТІВ

3.1. Порухення в системі обміну оксиду азоту у хворих на пухирні дерматози

Оксид азоту є численною універсальною молекулою, яка бере участь в регуляції численних процесів в організмі людини. Складність механізмів, що реалізують дію NO, полягає в різних за напрямком змінах NO в формуванні та перебігу пухирних дерматозів. Регулюючим фактором є діяльність NO-синтази, яка знаходиться в складних взаємодіях з різними речовинами, клітинами та цитокинами.

У хворих як на пемфігоїд, так і на дерматит Дюринга групі дослідження ми виявили високий рівень вільних метаболітів оксиду азоту та NO-синтази, що викликає патологічну дію NO на шкіру (табл.3.1.1), зниження рівня L-аргініну.

Таблиця 3.1.1

Показники нітрозативного стресу пацієнтів основної групи до лікування ((M ± m (95% – довірчий інтервал))

Показники	Група контролю, n=20	Пацієнти із пемфігоїдом, n=21	Пацієнти із дерматитом Дюринга, n=20
Вільні метаболіти (NO ₂ ⁻), мкМ/г тканини	8,16±0,89	16,17±1,93*	14,89±1,45*
NO-синтаза, нмоль/мг/білка/хв	3,29±0,45	7,25±0,86*	7,01±0,32*
L-аргінін,	2,18±0,34	0,82±0,07*	0,78±0,02*

МКМОЛЬ/Г			
ТКАНИНИ			

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 пемфігоїдом основної групи – $16,17 \pm 1,93$ мкМ/г тканини ($p < 0,05$), а пацієнти з дерматитом Дюринга – $14,89 \pm 1,45$ мкМ/г. Тобто, спостерігається зростання даного маркера нітрозативного стресу із розвитком тяжкості перебігу патологічного процесу пемфігоїда до проведення лікування. Так як вільні метаболіти NO_2^- у більшій кількості зафіксовані у групі пацієнтів із пемфігоїдом групи дослідження, цей маркер на 49,54% був вище порівняно із контрольною групою. У хворих на дерматит Дюринга відповідна різниця склала 45,20%.

Також зростала активність NO-синтази при зростанні патологічних змін в організмі хворих основної групи. Якщо в контрольній групі – здорових осіб – активність NO-синтази становила $3,29 \pm 0,45$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$), то при захворюваннях – $7,25 \pm 0,86$ та $7,01 \pm 0,32^*$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно при пемфігоїді та дерматиті Дюринга. Різниця у відсотках між контрольною групою та пацієнтами із пухирними дерматозами за рівнем активності NO-синтази склала в середньому 53,86% % на користь хворих.

Описані процеси в основній групі супроводжувалися також зниженням рівня L-аргініну: якщо в контрольній групі цей показник становив $2,18 \pm 0,34$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$), то в групі із дерматозами – $0,82 \pm 0,07^*$ та $0,78 \pm 0,02^*$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$) відповідно в групах 1 та 2. L-аргінін у найбільшій кількості був визначений у групі контролю і значення його були у 2,66 та 2,79 рази вище порівняно із пацієнтами із груп 1 та 2 досліджуваної групи до лікування (рис. 3.1.1).

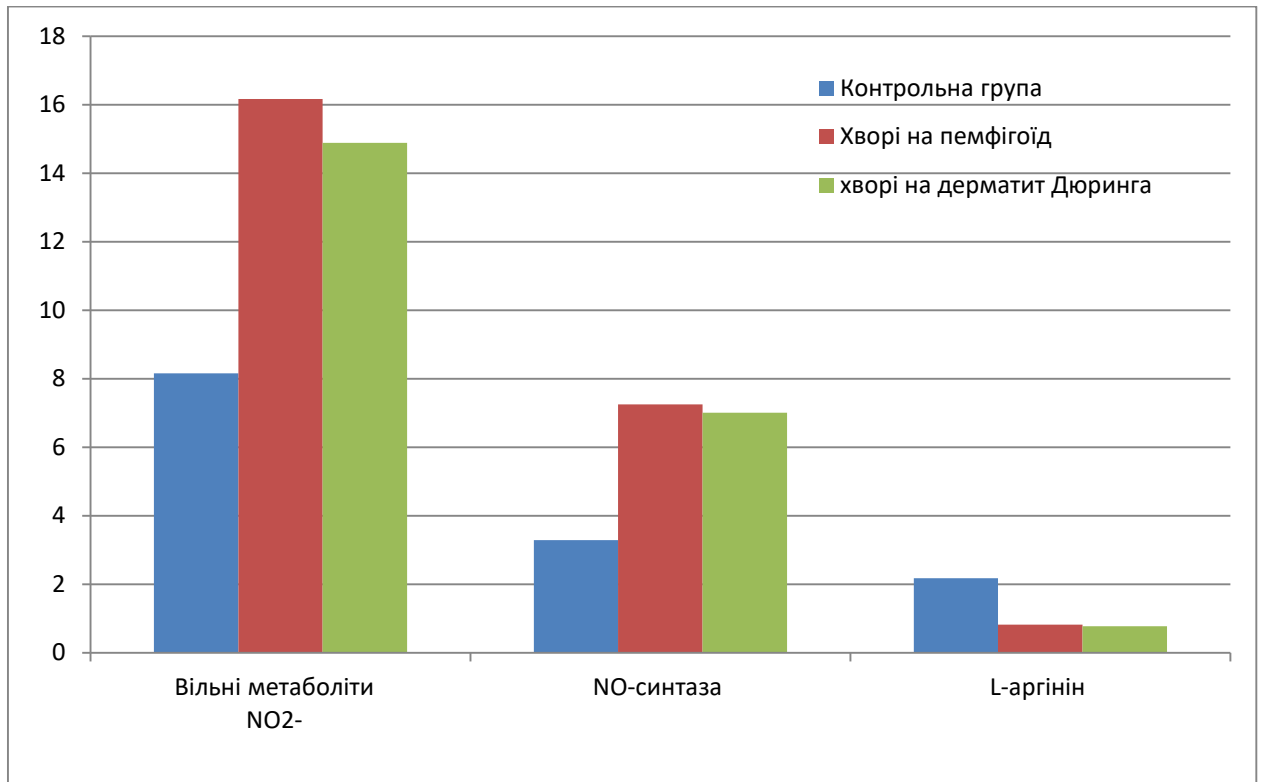


Рисунок 3.1.1 – Показники нітрозативного стресу пацієнтів основної групи до проведеного лікування

Отже, при активності перебігу пухирних дерматозів, як пемфігоїду, так і дерматиту Дюрингу, в обох групах пацієнтів до початку лікування, зафіксовано високі рівні маркерів нітрозативного стресу в організмі обстежених нами пацієнтів у порівнянні з практично здоровими людьми контрольної групи, що проявлялося у вигляді підвищення рівня таких показників, як вільні метаболіти NO₂⁻, NO-синтаза та у зниженні рівня L-аргініну.

3.2. Показники оксидативного стресу в групах дослідження

При обстеженні осіб контрольної групи встановлено, що рівень АФГ становив $9,18 \pm 0,95$ у.о./г, а в умовах розвитку пухирних дерматозів у пацієнтів основної групи відзначається суттєва елевація даного маркера до $17,8 \pm 1,21$ у.о./г при пемфігоїді та до $15,7 \pm 0,98$ у.о./г при дерматиті Дюринга ($p < 0,05$). Рівень КФГ у контрольної групи становив $4,11 \pm 0,36$ у.о./г, значно вище був їх рівень у хворих основної групи із пемфігоїдом – $6,92 \pm 0,78$ у.о./г та майже однаковий рівень при дерматиті Дюринга – $6,98 \pm 0,83$ у.о./г ($p < 0,05$). Отже,

маркери активації процесів оксидації в організмі хворих на пухирні дерматози в групі дослідження були суттєво вище до моменту початку терапії, особливо порівняно зі здоровими людьми (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Показники оксидативного стресу пацієнтів основної групи дослідження до лікування ((M ± m (95% – довірчий інтервал))

Показники	Контрольна група, n=20	Хворі на пемфігоїд, n=21	Хворі на дерматит Дюринга, n=20
Альдегідфенілгідрозони, АФГ, у.о./г, (270 нм)	9,18 ±0,95	17,8±1,21*	15,7±0,98*
Кетонфенілгідрозони, КФГ, у.о./г, (363 нм)	4,11±0,36	6,92±0,78*	6,98±0,83*
Супероксиддисмутаза, СОД, у.о./мг/хв	185,18±17,34	65,32±7,16*	72,8±8,15*
Каталаза, мкат/мг білка	6,15±0,74	2,18±0,33*	3,4±0,59*

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

Порівнюючи показники АФГ та КФГ між основними та контрольною групами, можна відзначити, що за рівнем АФГ група хворих на пемфігоїд пацієнти з дерматитом Дюринга випереджал контрольну групу на 45,19% в середньому. Щодо КФГ, то хворі на пемфігоїд та дерматит Дюринга основної групи мали в середньому на 40,86% вище значення цього маркера порівняно із здоровими людьми.

Встановлено активність СОД у групі контролю, яка склала 185,18±17,34 у.о./мг/хв, а активність каталази – 6,15±0,74 мкат/мг білка (p<0,05). Ми також визначали активність головних антиоксидантних ферментів в організмі хворих. В основній групі хворих на пухирні дерматози виявлено значне зниження активності зазначених вище антиоксидантних ферментів – рівень СОД був 65,32±7,16 у.о./мг/хв при пемфігоїді та 72,8±8,15у.о./мг/хв - при

дерматиті Дюринга. Рівень каталази становив – $2,18 \pm 0,33$ та $3,4 \pm 0,59$ мкат/мг білка відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, розвиток ураження шкіри при таких аутоімунних дерматозах, як пемфігоїд та дерматит Дюринга до початку лікування, супроводжувалися зниженням активності ключових антиоксидантних ензимів організму – супероксиддисмутази і каталази.

Супероксиддисмутаза мала вищу активність у контрольній групі здорових людей порівняно із хворими на пухирні дерматози. Каталаза також була більш активною в контрольній групі та перевищувала аналогічні показники групи хворих на пемфігоїд та дерматит Дюринга (рис. 3.2.2).

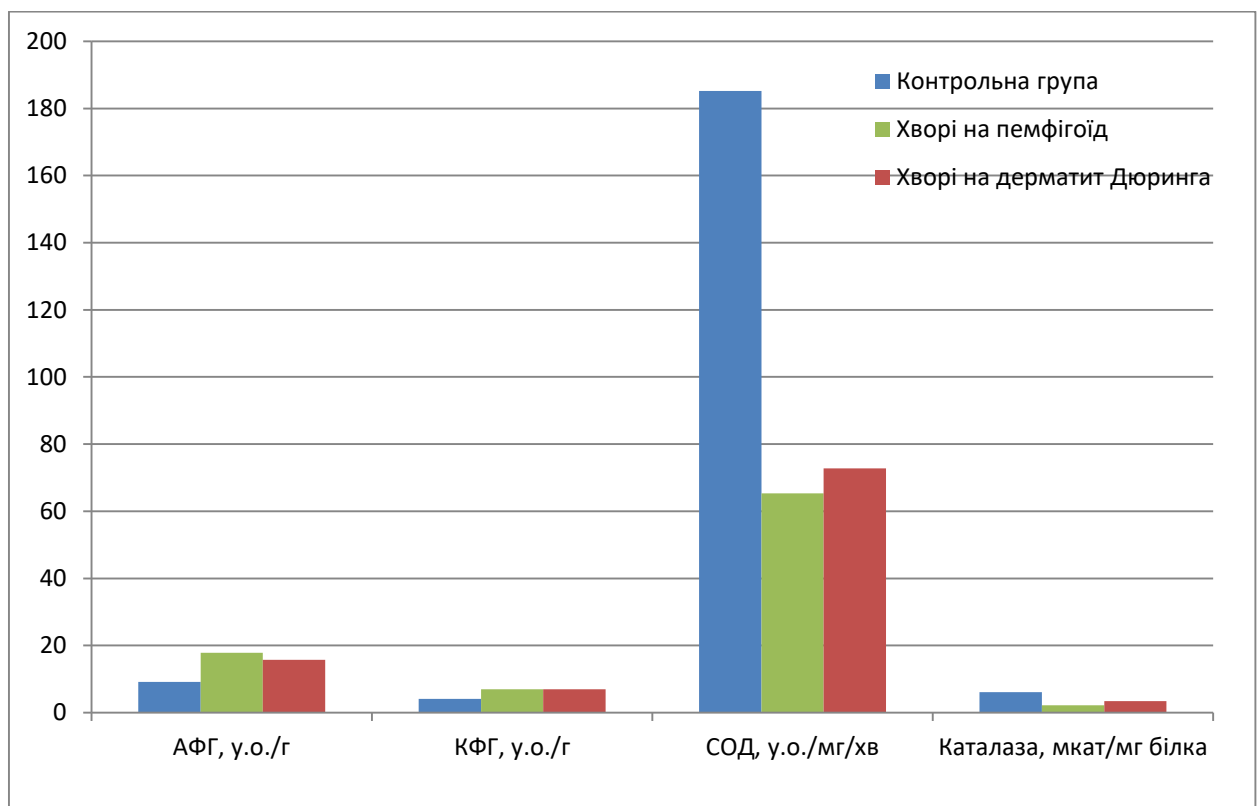


Рисунок 3.2.2 – Показники оксидативного стресу пацієнтів основної групи дослідження до початку лікування

Таким чином, було встановлено підвищення рівня маркерів оксидативного стресу (альдегідфенілгідрозони, кетонфенілгідрозони) та зниження активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза та каталаза) у пацієнтів основної групи, що свідчить про високу активність

перебігу патологічного процесу та оксидативного стресу у даних пацієнтів до лікування у порівнянні з особами контрольної групи.

РОЗДІЛ IV

ОБГРУНТУВАННЯ ТА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПУХИРНІ ДЕРМАТОЗИ

4.1. Обґрунтування призначення антиоксидантного засобу в схемі терапії

У хворих на пухирні дерматози – пемфігоїд та дерматит Дюринга – встановлено статистично достовірно високий рівень NO-синтази та вільних метаболітів NO до початку лікування, на відміну від здорових осіб. Також у цих пацієнтів виявлено підвищення значень маркерів оксидативного стресу – АФГ та КФГ, зниження активності протекторних ензимів – СОД та каталази. Зазначені результати стали ознакою порушень в системі обміну оксиду азоту та антиоксидантного захисту і були підставою для додаткового призначення в схемі терапії антиоксидантного засобу.

Слід зазначити, що пацієнти групи аутоімунних бульозних дерматозів у якості основного препарату терапії зазвичай отримують системні глюкокортикостероїди. Добова доза системних глюкокортикоїдів залежить від захворювання. Так, при пухирчатці стартова добова доза становить 1 мг/кг/добу, а при пемфігоїді або дерматиті Дюринга значно менше, приблизно 0,5 мг/кг/добу. Окрім цього, за світовими та національними рекомендаціями, бажано використовувати в терапії цієї категорії хворих препарат дапсон, який при дерматиті Дюринга є базовим. Оскільки в нашій країні препарат дапсон не зареєстровано в аптечній мережі, залишається лише титрувати щотижнево дозу системних ГКС до зменшення, а потім проводити поступове «зходження» з препарату. На відміну від хворих на справжню пухирчатку, пацієнти з пемфігоїдом та дерматитом Дюринга не повинні настільки тривало (роками, а в більшості випадків, і довічно) приймати системні ГКС. При цьому тривалість прийому системних ГКС складає місяці, що стає додатковим навантаженням на систему соціального забезпечення і захисту, оскільки є обмеженням для працездатності (на тлі виразного свербіжу та висипки), потребує контролю суміжних спеціалістів (на тлі можливих ускладнень), постійного клініко-

лабораторного моніторингу (постійний моніторинг артеріального тиску, загальний аналіз крові, сечі, глюкоза крові, печінкові показники, біохімічні маркери, кал на приховану кров, інше).

У зв'язку із зазначеним, враховуючи результати дослідження системи обміну оксиду азоту та стану системи антиоксидантного захисту, пацієнтам було запропоновано до традиційної схеми терапії додати антиоксидант етилметилгідроксипіридину сукцинату. Для порівняння ефективності терапії із застосуванням антиоксиданту та без нього, обидві групи досліджених було розбито на дві підгрупи таким чином, щоб склад кожної з підгруп було рандомізовано за основними клініко-анамнестичними ознаками. Таким чином, група 1а (пацієнти з пемфігоїдом) та 2а (хворі на дерматит Дюринга) у кожній з груп дослідження, отримувала не лише традиційну терапію, але й антиоксидант етилметилгідроксипіридину сукцинату. Підгрупи «в» в кожній з груп – група 1в (пацієнти з пемфігоїдом) та 2в (хворі на дерматит Дюринга) – отримувала традиційну терапію.

В цілому термін спостереження за пацієнтами становив 3 місяці. Після встановлення діагнозу (анамнез, клініка, симптом Нікольського, обстеження на клітини Тцанка, гістологічне дослідження при необхідності), хворим усіх груп було призначено системний ГКС метилпреднізолон в добовій дозі 0,5 мг/кг/добу на 2 тижні. Водночас пацієнтам призначали терапію супроводження системних ГКС – омепразол за 1 год до сніданку, комбінацію гідроксиду алюмінія та магнія (алмагель) – за півгодини до сніданку та компенсацію солей, що виводяться – у вигляді таблеток аспаркаму або панангіну – 3 рази на добу по 1 таблетці.

Зазвичай після 2 тижнів лікування, після досягнення позитивного клінічного результату (відсутність появи нових елементів висипки, відсутність свербіжу, поступове загоєння наявних вогнищ ураження) – дозу системного ГКС знижували на 10% кожні 5-7 днів, на тлі постійного клініко-лабораторного моніторингу. Пацієнтам підгруп «а» додатково із призначенням початку терапії, було запропоновано застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату протягом перших 10 днів у вигляді

внутрішньовенних ін'єкцій щоденно в добовій дозі 250 мг на 200 мл фізіологічного розчину, а потім по 100 мг протягом наступних 10 днів щоденно.

Контроль загальноклінічних та біохімічних аналізів проводили щотижнево, обстеження стосовно стану обміну оксиду азоту та антиоксидантного захисту проводили на 28 день терапії.

4.2. Динаміка показників оксидативного стрес на тлі терапії

На початку хотілося б зазначити, що всі пацієнти групи дослідження, які страждали на пухирні дерматози, отримали стійкий результат одужання у вигляді очищення шкіри. Але при цьому слід зазначити, що в групі хворих на дерматит Дюринга, де пацієнти отримували лише традиційну терапію (2в), одна жінка не вклалася в термін 3-місячного лікування, у зв'язку з чим була повторно госпіталізована для більш щадного та поступового зниження дози системних ГКС, оскільки стандартна схема зниження дози викликала появу нової висипки. З одного боку, це можна пояснити пропозицією, згідно міжнародних клінічних настанов, більш рекомендованого використання дапсону для лікування даного дерматозу, але з другої сторони, останніми роками все більше приділяється уваги значенню системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту при різних захворюваннях шкіри, чим також можна пояснити тяжкість перебігу дерматозу.

Було також проведено дослідження ключових маркерів оксидативного і нітрозативного стресу у хворих на бульозні дерматози груп дослідження та групи порівняння на фоні глюкокортикостероїдної терапії на двох ступінях лікування:

I ступінь – на початку терапії, до призначення системних ГКС;

II ступінь – на 28 день терапії, напередодні виписки, коли поступово проводили зниження дози ГКС.

Результати отриманих параметрів оксидативного стресу у пацієнтів групи дослідження представлені в таблиці 4.2.1.

**Показники оксидативного стресу основної групи пацієнтів після
проведеного лікування (ГКС+антиоксидант) ((M ± m (95% – довірчий
інтервал))**

Показники	Пацієнти з пемфігоїдом, група 1а n=11	Пацієнти з пемфігоїдом, група 1в n=10	Пацієнти з дерматитом Дюринга, група 2а n=10	Пацієнти з дерматитом Дюринга, група 2в n=10
	1	2	3	4
Альдегідфенілгідразони, АФГ, у.о./г, (270 нм)	7,25 ±0,15*	10,16±1,83	8,24±1,98	11,95±2,13
Кетонфенілгідразони, КФГ, у.о./г, (363 нм)	3,74±0,17*	4,71±0,71	5,13±1,45	5,87±1,69
Супероксиддисмутаза, СОД, у.о./мг/хв	224,14±19,4 2*	115,16±9,01	182,54±7,9 2	107,32±5,1 9
Каталаза, мкат/мг білка	7,08±0,65*	6,15±0,56	6,76±0,18	4,87±0,06

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

У пацієнтів груп дослідження із пемфігоїдом 1в були визначені наступні рівні АФГ та КФГ після лікування за традиційною методикою: 10,16±1,83 та 4,71±0,71 у.о./г (p<0,05) відповідно; та СОД і каталази: 115,16±9,01 у.о./мг/хв (p<0,05) і 6,15±0,56 мкат/мг білка (p<0,05) відповідно, значно поступаючись динаміці зниження АФГ та КФГ і зростання СОД та каталази в підгрупі 1а (із запропонованою розробленою методикою, ГКС+антиоксидант) рівні АФГ та КФГ після лікування за традиційною методикою: 7,25 ±0,15* та 3,74±0,17* у.о./г (p<0,05) відповідно; та СОД і каталази: 224,14±19,42* у.о./мг/хв (p<0,05) і 7,08±0,65* мкат/мг білка (p<0,05) відповідно. В групі хворих на дерматит Дюринга також спостерігалася позитивна динаміка нейтралізації процесів оксидативного стресу та відновлення системи антиоксидантного захисту:

Пацієнти з дерматитом Дюринга 1а були визначені наступні рівні АФГ та КФГ після лікування: $8,24 \pm 1,98$ та $5,13 \pm 1,45$ у.о./г ($p < 0,05$) відповідно; та СОД і каталази: $182,54 \pm 7,92$ у.о./мг/хв. ($p < 0,05$) і $6,76 \pm 0,18$ мкат/мг білка ($p < 0,05$) відповідно, значно поступаючись динаміці підвищення АФГ та КФГ і зниження СОД та каталази в підгрупі 1в (із запропонованою розробленою методикою, ГКС+антиоксидант) рівні АФГ та КФГ після лікування за традиційною методикою: $11,95 \pm 2,13$ та $5,87 \pm 1,69$ у.о./г ($p < 0,05$) відповідно; та СОД і каталази: $107,32 \pm 5,19$ у.о./мг/хв. ($p < 0,05$) і $4,87 \pm 0,06$ мкат/мг білка ($p < 0,05$) відповідно.

Якщо оцінювати динаміку змін показників антиоксидантної системи на тлі терапії, то встановлено наступні результати. Покращення рівня АФГ та КФГ в групі хворих на пемфігоїд на тлі запропонованої схеми терапії та традиційної – відрізнялися недостовірно. Зниження АФГ в підгрупі 1а відбулося на рівні 59,27%, в підгрупі порівняння 1в – на 42,92%. Рівні КФГ наблизилися до нормального рівня зі змінами у 45,95% та 31,94% у аналогічних підгрупах. В групі хворих на дерматит Дюринга зміни також були позитивні, але менш виразні – зниження рівня АФГ – на рівні 47,52% в підгрупі 2а та на 23,89% - в підгрупі 2в. стосовно рівня КФГ, зниження було ще більш повільним – 26,50 та 15,90% відповідно.

При оцінці ступеня покращення рівня СОД та каталази, то найбільш вразливі зміни спостерігалися в групі хворих на бульозний пемфігоїд. Так, зростання СОД в підгрупі 1а було на рівні 234,14%, 1в – 76,30%, показники каталази зросли на 224,77% в підгрупі 1а на тлі терапії із застосуванням антиоксиданту, на 182,11% - при лікуванні лише системними ГКС. У хворих на дерматит Дюринга – застосування антиоксиданту призвело до значно кращих показників рівня СОД (на 150,74% в підгрупі 2а у порівнянні з 47,42% в підгрупі 2в).

Таким чином, застосування антиоксиданту об'єктивно покращило не лише клінічний стан (відсутність рецидивів), але й супроводжувалося значним покращенням стану антиоксидантної системи, особливо рівней СОД та каталази, що в більшій мірі проявилось у хворих на пемфігоїд.

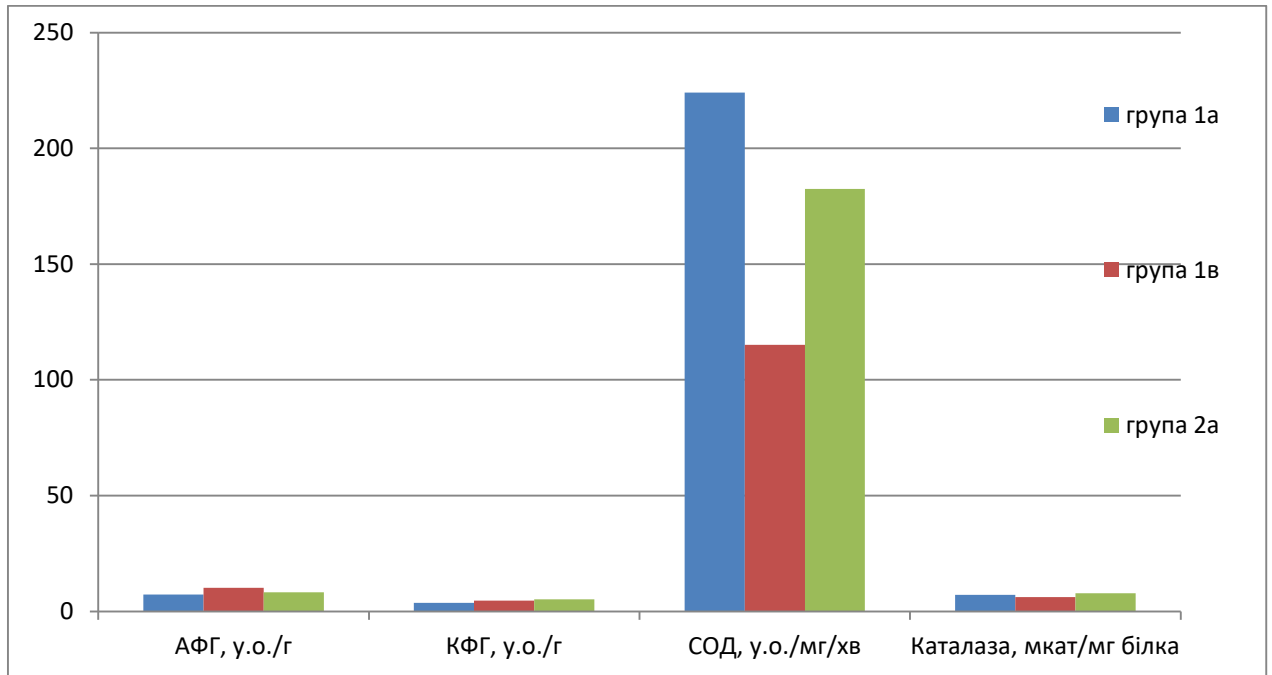


Рисунок 4.2.1 – Показники оксидативного стресу хворих на пухирні дерматози в умовах проведеного поетапного лікування глюкокортикостероїдами та антиоксидантом

Аналіз показників окислювальної модифікації білків у хворих на пухирні дерматози виявив суттєві відмінності інтенсивності ендогенної інтоксикації між основними групами (1а та 2а), групою порівняння (1в та 2в) і групою контролю. У пацієнтів обох підгруп до лікування зареєстровано достовірне збільшення рівня АФГ, а також КФГ, які характеризують збільшення ступеню окислювальної деструкції білкової молекули та зниження потенційних резервних можливостей організму в регуляції оксидативного стану.

Після першого місяця терапії, коли хворий на один з двох досліджених дерматозів переходив до амбулаторного лікування і вже отримував підтримуючі дози гормонів, показники ОМБ були наближені до значень контрольної групи. Проте, в основних групах пацієнтів (1а та 2а), де додатково до ГКС отримували препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат, відзначається більш суттєве зниження маркерів деструкції білкових молекул –

АФГ і КФГ, а також більша активність СОД та каталази, ніж у групах порівняння (1в та 2в), які отримувала лише системні ГКС.

Таким чином, наявність ендогенної інтоксикації маніфестується значним підвищенням усіх видів карбонільних похідних. Наявність синдрому ендогенної інтоксикації характеризується підвищенням рівня загальної ОМБ. Це обумовлює накопичення і циркуляцію у крові патологічних ендотоксинів і призводить до необхідності призначення лікарських препаратів дезінтоксикаційного характеру. Препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат продемонстрував високу антиоксидантну активність в умовах даної патології шкіри на фоні прийому середніх доз системних ГКС.

Показники активності нітрозативного стресу в основних групах дослідження після лікування представлені в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

Показники нітрозативного стресу пацієнтів основних груп після проведеного лікування (($M \pm m$ (95% – довірчий інтервал))

Показники	Пацієнти з пемфігоїдом, група 1а n=11	Пацієнти з пемфігоїдом, група 1в n=10	Пацієнти з дерматитом Дюринга, група 2а n=10	Пацієнти з дерматитом Дюринга, група 2в n=10
	1	2	3	4
Вільні метаболіти (NO_2^-), мкМ/г тканини	9,13±0,41*	6,11±0,92	10,15±0,58	9,97±1,46
НО-синтаза, нмоль/мг/білка/хв	2,31±0,21*	3,74±0,49	3,87±0,82	4,04±1,07
L-аргінін, мкмоль/г ткан.	3,12±0,30*	2,05±0,15	2,48±0,09	1,81±0,02

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

Відзначається зниження рівня вільних метаболітів NO_2^- та активності NO-синтази після лікування до рівня $9,13 \pm 0,41$ мкМ/г тканини та $2,31 \pm 0,21$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно в групах пемфігоїдом 1а та 1в, а в групах лікування хворих із застосуванням традиційної методики групи з дерматитом Дюрінга 1а та 1в – до $10,15 \pm 0,58$ мкМ/г тканини та $9,97 \pm 0,82$ нмоль/мг/білка/хв ($p < 0,05$) відповідно.

Суттєвий приріст рівня L-аргініна на фоні призначення системної терапії ГКС у поєднанні з антиоксидантом відбувся в обох підгрупах пемфігоїдом 1а і дерматитом Дюрінга 1а – до $3,12 \pm 0,30$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$) та до $2,48 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$) відповідно, демонструючи позитивний вплив на перебіг процесів нітрозативного стресу гормональної терапії та призначення антиоксидантного засобу у пацієнтів в основній групі.

Динаміка змін стану системи обміну азоту на тлі лікування представлена на рис. 4.2. Зі схеми видно, що динаміка рівня оксиду азоту достовірно не відрізняється в усіх підгрупах дослідження, так в підгрупі 1а зміни відбулися на рівні 45,33%, підгрупі 1в – на рівні 45,45%, підгрупі 2а – на 31,83%, 2в – 33,04%.

Що стосується рівня ферменту NOS, найбільш суттєве зниження показника визначено в підгрупі 1а (на 68,14%) при призначенні в схемі терапії бульозного пемфігоїду антиоксиданту – у порівнянні з іншими групами (динаміка слала 44,34% в підгрупі 1в, 44,79% - в групі 2а, 42,37% - в підгрупі 2в).

Найбільш виразні зміни в системі обміну оксиду азоту стосовно L-аргініну на тлі терапії відбулися в обох підгрупах, де був запропонований антиоксидантний засіб. Це стосується підгруп 1а – зростання рівня L-аргініну відбулася у 3,8 разів та в підгрупі 2а – у 3,18 разів, менша, але також достатньо виразна – в підгрупах із традиційною терапією (підгрупа 1в у хворих на пемфігоїд – у 2,5 рази та у 2,32 рази – при дерматиті Дюрінга).

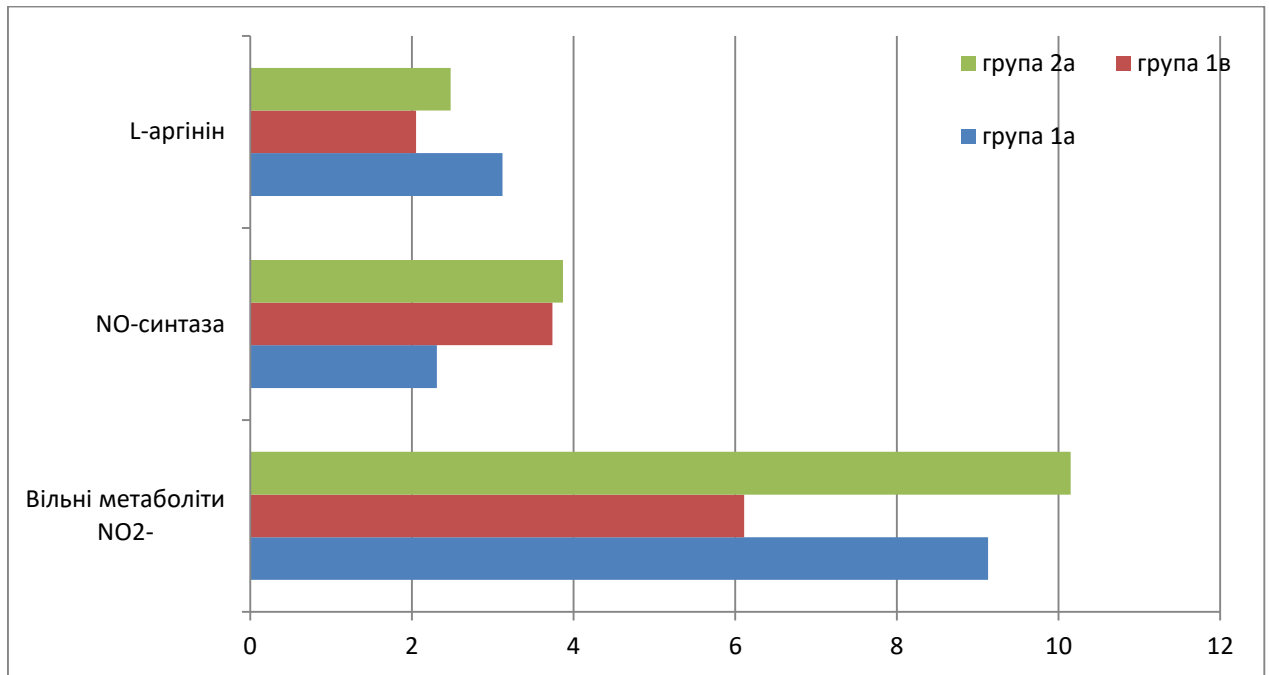


Рисунок 4.2.2 – Показники нітрозативного стресу підгруп обстежених пацієнтів після проведеного лікування глюкокортикостероїдами та антиоксидантом.

Отже, проведена нами запропонована терапія (ГКС та антиоксидант) призводить до суттєвого зниження у хворих на пухирні дерматози обох підгруп 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 NO₂⁻, NO-синтаза, а також збільшення рівня L-аргініну, але із більш вираженою позитивною динамікою у пацієнтів основної груп 1а та 2а із додатковим включенням у терапевтичну схему препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Посилення процесів метаболізму NO-синтази, як видно з ориманих нами результатів, проявлялось у вигляді значного підвищення активності NO-синтази у хворих обох підгруп на початку лікування, що було статистично достовірним ($p < 0,05$). Після початку лікування в обох підгрупах, а особливо у поєднанні з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, рівень NO-синтази різко

знижувався, але був все ж таки достатньо високим у порівнянні зі здоровими особами ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на пухирні дерматози 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 при поєднанні з етилметилгідроксипіридину сукцинатом в підгрупах «а». Регулюючим фактором є діяльність NO-синтази, що свідчить про те, що при пухирних дерматозах немає однозначного позитивного або негативного впливу окису азоту та при його відповідній концентрації спостерігається як підвищення, так і зниження показників. Тому призначення хворим на пухирні дерматози адекватних доз ГКС абсолютно обґрунтоване для зменшення патологічної дії NO.

4.3. Аналіз якості життя у хворих на пухирні дерматози за даними опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя

Далі ми проаналізували показники ЯЖ, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на пухирні дерматози до та після лікування (табл.4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на пухирні дерматози

Номер	Опитувальник ДІЯЖ	Пацієнти із груп дослідження до лікування n=41		Пацієнти із груп дослідження 1а та 2а після лікування n=21		Пацієнти із груп дослідження 1в та 2в після лікування n=20	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
1	Не впливає	-	-	-	-	-	-
2	Незначно впливає	-	-	-	-	-	-

3	Впливає помірно	24	58,82*	18	76,47*	16	82,38
4	Впливає сильно	17	53,85*	2	23,53*	42	25,15

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

У таблиці 4.4.4 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 4.4.4

Результати анкетування за допомогою опитувальника SF-36v2 пацієнтів підгруп із залученням антиоксиданту та без нього

Показники якості життя	Пацієнти групи порівняння (1в та 2в) після лікування (n=21)	Пацієнти основних груп (1а та 2а) після лікування (n=20)
------------------------	---	--

	1	2
Фізичне функціонування (PF)	32,31±1,33*	40,56±2,24
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP)	36,26±1,39	37,26±2,19
Інтенсивність болю (BP)	43,2±1,46	48,22±3,17
Загальний стан здоров'я (GH)	44,19±1,64*	53,39±4,12
Життєва активність (VT)	36,48±0,74*	40,58±2,36
Соціальне функціонування (SF)	38,46±0,85*	46,62±3,14
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	37,32±0,68	44,52±2,16
Психічне здоров'я (MH)	42,68±1,18*	50,38±4,82

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 – (43,2±1,46), у пацієнтів 2-ї групи больові відчуття менш виражено обмежували повсякденну активність, результат за шкалою SF-36v2 становив (48,22±3,17), відсоткова різниця між 1-ю та 2-ю групою була 13,78 %.

Загальний стан здоров'я в пацієнтів 2 групи був на 16,76 % кращим від пацієнтів 1 групи, даний показник у осіб 1-ї та 2-ї груп складав 44,19±1,64 та 53,39±4,12 відповідно ($p < 0,05$). Життєва активність при наявності проблем із вагою для пацієнтів 1-ї групи також була нижчою на 13,14 % 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 за шкалою SF-36v2, в той час як у пацієнтів 2-ї групи дані показники були більш виразними, а відсоткова різниця між групами складала

16,84 та 7,36 % відповідно для соціального функціонування та рольового емоційного функціонування за шкалою SF-36v2.

Таким чином, у пацієнтів 1 групи за результатами оцінки опитувальника SF-36v2 визначено менші, у порівнянні з групою 2 (з додатковим призначенням антиоксиданту), показники, що характеризують як фізичний, так і ментальний стан здоров'я. це свідчить про більш швидку та впевнену нормалізацію показників якості життя при додатковому застосуванні антиоксидантного засобу в схемі терапії.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено, що на аутоімунні пухирні дерматози – бульозний пемфігоїд та дерматит Дюринга – страждають в більшій мірі особи працездатного віку (41-60 років) з незначним переважанням жінок (58,54%). Найбільш частою супутньою патологією є ураження серцево-судинної системи (82,91%), що може свідчити про наявність спільних механізмів розвитку захворювань, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією.

2. Встановлено, що у хворих на пухирні дерматози спостерігаються ознаки оксидативного стресу у вигляді підвищеного рівня оксиду азоту (в середньому – на 47,37%), синтази оксиду азоту (на 53,86%) та дефіциту L-аргініну (у 2,73 рази) у порівнянні зі здоровими особами.

3. Визначено зростання маркерів процесу оксидації, про що свідчать зростання рівня альдегідфенілгідрозонів та кетонфенілгідрозонів відповідно на 45,19% та 40,86%, зниження рівня основних антиоксидантних ензимів – супероксиддисмутази – на 62,41% та каталази – на 54,47%, це стало підґрунтям для застосування в схемі терапії антиоксидантного препарату.

4. Доведено, що використання антиоксиданту етилметилгідроксипіридину сукцинату паралельно із традиційною терапією системними глюкокортикостероїдами за розробленою схемою дозволило зменшити кількість рецидивів захворювань, нормалізувати або наблизити до норми більшість біохімічних показників системи обміну оксиду азоту та антиоксидантного захисту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Враховувати наявність майже у кожного хворого з пухирними дерматозами супутньої соматичної патології, особливо серцево-судинної системи, оскільки це потребує особливого підходу стосовно призначення терапії.

Рекомендовано визначення у пацієнтів наявності оксидативного стресу та стану антиоксидантної системи – для своєчасної корекції патологічних змін.

Додаткове призначення до традиційної терапії хворим на пухирні дерматози антиоксидантного препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату дозволяє отримати більш стійкі клінічні результати лікування, що підтверджується і результатами біохімічних досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anandan V. A Magic Bullet for Pemphigus. / Jameela W.A., Sowmiya R. et al. Rituximab. // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol.11, № 4. – P. WC01–WC06.
2. Запольський М.Е. Аналіз клініко-діагностичних особливостей та критеріїв ефективності лікування автоімунних бульозних дерматозів групи пемфігуса. / Лебедюк М.М., Прокоф'єва Н.Б., Гончаренко В.В., Нерубащенко С.В. // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* – 2021. – №1 (80). – С. 51-57.
3. Stanley J.R. McGraw Hill Medical Pemphigus. / Wolff K., Goldsmith L.A. // et al *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*(7 ed.) , – 2008. — P. 459—474.
4. De D. 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. / Khullar G., Handa S., Joshi N., Saikia B., Minz R.W. // *Clin Exp Dermatol.* – 2017. – Vol. 42, №6. – P. 648–650.
5. Langenhan J. Specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus requires the entire ectodomains of desmogleins. / Dworschak J, Saschenbrecker S. et al. // *Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 253–259.
6. Yan L. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. / Wang J-M., Zeng K. // *Br J Dermatol.* – Oct. 2012; - Vol 167(4) – P. 768–777.
7. Vorobyev A. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. / Ludwig R.J., Schmidt E. // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2017; –Vol 13(2); – P.157–169.
8. Marker M. Successful immunoadsorption of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. / Derfler K., Monshi B., Rappersberger K. // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 27–31.

9. Joly P. et al. Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de reference des maladies bulleuses autoimmunes. Societe Francaise de Dermatologie. / Bernard P., Bedane C. // *Ann Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 138. – P. 252–258.
10. Kershenovich R. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. / Hodak E., Mimouni D. // *Autoimmun Rev.* – 2014. – Vol. 13, № 4–5. – P. 477–481.
11. Ruocco V. et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. / Ruocco E., Lo Schiavo A. // *Clin Dermatol.* – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 374–381.
12. Tamgadge S. et al. Pemphigus vulgaris. / Tamgadge A., Bhatt D.M. // *Contemp. Clin. Dent.* – 2011. – Vol. 2. – P. 134–137.
13. Sajedianfard S. Family dermatology life quality index in patients with pemphigus vulgaris: A cross-sectional study. / Handjani F., Saki N., Heiran A. // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* – 2019. – Vol. 87, Iss.3. – P. 375-378.
14. Bektas M. Perp and Pemphigus: A disease of desmosome destabilization. / Rubenstein D. S. // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1606- 1608.
15. Sebaratnam D.F. Reversible relapse of pemphigus foliaceus triggered by topical imiquimod suggests that Toll-like receptor 7 inhibitors may be useful treatments for pemphigus. / Martin L.K., Rubin A.I. // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011 – Vol. 36. – P. 91–100.
16. Walker A. Localized pemphigus foliaceus. / Favreau T. // *Cutis.* – 2017. – Vol. 99, № 1. – P. 23–26.
17. Yoshimura K. Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. / Ishii N., Hamada T. // *Br.J Dermatol.* – 2014. – Vol. 171(3). – P. 544–553.
18. Hrabovska Z. A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group Utility of direct

immunofluorescence. / Jautova J., Hrabovsky V. // Bratislavske Lekarske Listy. – 2017–. Vol. 118, № 4. – P. 243-249.

19. Masmoudi H. Update on immunogenetics of Tunisian endemic pemphigus foliaceus. / Abida O., Masmoudi A., Turki H. // Leukoc Biol – 2019 Feb. – Vol. 105(2). – P.257-265.

20. Kraft M. Pemphigus Foliaceus-Repeated Treatment With Rituximab 7 Years After Initial Response. / Worm M. // Front Med. – 2018. – Vol. 95. – P.315.

21. Grando S.A. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. / Bystryn J.C, Chernyavsky A.I, Frusic-Zlotkin M., Gniadecki R., Lotti R., Milner Y., Pittelkow M.R, Pincelli C. // Exp Dermatol. – 2009; – Vol.18: – P.764–770.

22. Mejri K. Spectrum of autoantibodies other than anti-desmoglein in Pemphigus patients. / Abida O, Kallel-Sellami M, Haddouk S, Laadhar L, Zarraa I, Ben Ayed M, Zitouni M, Mokni M, Lahmar H, Fezaa B, Turki H, Tron F, Masmoudi H, Makni S. // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2010. – Vol.25(7). – P.774–781.

23. Czernik A. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Twenty years after. / Camilleri M., Pittelkow M.R., Grando S.A. // Int J Dermatol. – 2011. – Vol.50(8). – P.905–914.

24. Chen J. Loss of desmocollin 3 in mice leads to epidermal blistering. / Den Z., Koch P.J // J Cell Sci. - 2008; - Vol.121: - P.2844–2849.

25. Kalantari-Dehaghi M. New targets of Pemphigus vulgaris antibodies identified by protein array technology. / Molina D.M., Farhadieh M., Morrow W.J., Liang X., Felgner P.L., Grando S.A. // Exp Dermatol. – 2011; – Vol.20. – P.154–156.

26. Bektas M. Perp and Pemphigus: A disease of desmosome destabilization. / Rubenstein D.S. // J Invest Dermatol. – 2009. – Vol.129. – P.1606–1608.

27. Khullar G. 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. / Handa S., Joshi N., Saikia B., Minz R.W. // De et al. *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2017. Vol. 42(6). – P. 648–650.

28. Bose, S. K. Wilkinson disease and arthritis. / Sneddon S. K., Bose Indian J. // *Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2010. – Vol. 61, № 4. – P. 231–232.

29. Malhotra, S. K. Wilkinson disease. / Sneddon S. K., Malhotra Indian J. // *Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2010. – Vol. 62, № 2. – P. 134–135.

30. Lebwohl, M. G. Subcorneal pustular dermatosis. / M. G. Lebwohl, W. R. Heymann, J. Berth-Jones, I. Coulson. // *Book Chapter: Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies*, – 2014. – P. 738–740.

31. Nievas, M. S. Patient with subcorneal pustular dermatosis: Sneddon - Wilkinson syndrome . / M. S. Nievas, M. A. F. Pugnaire, M. T. G. Salmeron, V. C. // *Lora Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 68(4). – P. AB57–AB57.