

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МЕЛЬНИК ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК: 616.516-092-036.1-085:577.12

ДИСЕРТАЦІЯ

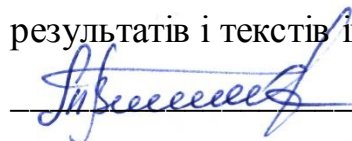
КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИЩАЯ З
УРАХУВАННЯМ РІВНІВ ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ ТА ЕНДОТОКСИКОЗУ В
ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 Т. В. Мельник

Науковий керівник: Бондар Сергій Анатолійович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця–2020

АНОТАЦІЯ

Мельник Т. В. Комплексна терапія червоного плоского лишая з урахуванням рівнів обмінних процесів та ендотоксикозу в організмі хворих. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Метою роботи було підвищити ефективність діагностики та лікування червоного плоского лишая на основі вивчення порушення обміну гомоцистеїну, ендотоксикозу та прооксидантного стану, їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

Червоний плоский лишай (ЧПЛ) – розповсюджене захворювання шкіри та слизових оболонок. Різноманітність клінічних форм та варіабельність перебігу ЧПЛ, наявність численної висипки, що часто супроводжується нестерпним свербіжем та тривалою втратою працездатності хворих, рецидивуючий перебіг дерматозу та, як наслідок, виразний негативний вплив хвороби на психоемоційний стан та якість життя пацієнтів, обґрунтовують необхідність більш детального вивчення клінічних, епідеміологічних, функціональних особливостей та механізмів розвитку дерматозу з метою розробки нових, більш ефективних методів його комплексного патогенетичного лікування. У зв'язку з недостатньо вивченим патогенезом ЧПЛ не існує чіткого методу моніторингу перебігу та ефективності лікування цього дерматозу, тому дослідження вірогідних ланок патогенезу, що можуть слугувати їх критеріями, триває. Одним із таких чинників може бути порушення обміну гомоцистеїну, адже роль високих рівнів цієї амінокислоти була доведена в патогенезі псоріазу, який має спільні з ЧПЛ механізми розвитку. Потребує подальшого вивчення патогенетична роль ендотоксикозу та стану прооксидантно-оксидантного гомеостазу у хворих на

ЧПЛ, що також може використовуватися, як один із показників діагностики та ефективності лікування пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження та лікування 95 хворих на ЧПЛ віком від 21 до 75 років. Серед обстежених хворих переважали пацієнти віком 51-60 років (31,6 %) та хворі віком 61–70 років (24,2 %). У 72,6 % хворих було діагностовано типову форму ЧПЛ, у 14,7 % – гіпертрофічну, у 8,4 % – пігментну та у 4,2 % осіб – пемфігоїдну форму дерматозу. У 87,4 % пацієнтів встановлено прогресуючу стадію ЧПЛ, у 10,5 % – стадію стабілізації, у 2,1 % – стадію регресу дерматозу.

Доведено, що у хворих на ЧПЛ формується несприятливий метаболічний патерн, який характеризується зростанням рівня гомоцистеїну (у 3,3 раза), продуктів ліпопероксидації ліпідів – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду (в 2,2 та 2,0 разів, відповідно), продуктів оксидативної модифікації білків – карбонільних груп білків (у 2,6 раза) та вмісту пептидів середньої молекулярної маси (у 1,8 раза) на тлі зменшення активності антиоксидантних ензимів крові – каталази й супероксиддисмутази та зниження вмісту відновленого глутатіону (на 47,2 %, 44,1 % та 29,6 %, відповідно). Найбільш виразні зміни цих показників встановлено у пацієнтів з більшою важкістю та тривалістю захворювання.

На підставі отриманих результатів дослідження розроблено удосконалений спосіб комплексного лікування хворих на ЧПЛ з урахуванням виявлених у пацієнтів метаболічних порушень, а саме: на тлі стандартної терапії пацієнти основної групи додатково отримували полівітамінний препарат декамевіт, який містить фолієву кислоту, піридоксин та ціанокобаламін, які, як відомо, мають гіпогомоцистеїнемічну дію, а також сорбент – діоксид кремнію (атоксіл) та препарат з антиоксидантною дією – тіоктову кислоту.

Встановлено, що додаткове призначення хворим на ЧПЛ основної групи декамевіту, тіоктової кислоти та атоксілу сприяє достовірно більшому, порівняно з пацієнтами порівняльної групи, зниженню рівнів гомоцистеїну,

карбонільних груп білків, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та пептидів середньої молекулярної маси (на 49,7 %, 50,2 %, 38,0 %, 33,1 % та 28,6 %, відповідно) та збільшенню активності каталази й супероксиддисмутази та вмісту відновленого глутатіону (на 40,3 %, 36,3 % та 29,6 %, відповідно). Вказані зміни реєстрували незалежно від площі ураження, важкості та тривалості перебігу захворювання.

Доведено, що корекція аберантних рівнів гомоцистеїну, ендотоксикозу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу підвищує терапевтичну ефективність лікування ЧПЛ. Застосування декамевіту, атоксілу та тіоктової кислоти сприяло достовірному збільшенню частки осіб, які досягли клінічного одужання до 47,9 % (проти 27,7 % у групі, що отримувала традиційну терапію), ремісії впродовж року до 62,5 % (проти 37,5 % у групі, що отримувала традиційну терапію), а також зменшенню частки осіб із частковим клінічним покращенням до 16,7 % (проти 42,5 %, відповідно).

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в клінічній практиці лікарів-дерматовенерологів та в педагогічному процесі навчальних закладів.

Ключові слова: червоний плоский лишай, гомоцистеїн, ендотоксикоз, прооксидантно-антиоксидантна система, комплексне лікування.

SUMMARY

Melnyk T.V. Complex therapy of lichen planus considering the levels of metabolic processes and endotoxycosis in the organism of patients. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of doctor of philosophy (PhD) in specialty 222 – “Medicine” (22 - Public Health Service). - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

The aim of the work was to improve the efficacy of diagnosis and treatment of lichen planus (LP) based on comprehensive study of hyperhomocysteinemia, endotoxic and pro-oxidant metabolic disorders as well as their relationship with the severity of disease and effectiveness of pharmacotherapy.

Lichen planus is a widespread disease of skin and mucous membranes. Diversity of clinical forms of LP and variability of its course, numerous rashes, frequent intolerable itching, prolonged disability, frequent recurrences, instability of psycho-emotional state of patients strongly affecting quality of life, require detailed comprehensive study of clinical, epidemiologic, functional characteristics of dermatosis, its pathogenesis as well as the development of new methods of multimodal pathogenetic therapy. Since LP pathogenesis is not adequately investigated, no accurate method of monitoring the course of this type of dermatosis and the effectiveness of its treatment exists nowadays. Hence, the search is underway for the components of pathogenesis that could serve as their parameters. Impaired homocysteine metabolism can be one of them, as its high level has demonstrated its role in pathogenesis of psoriasis having similar to LP theories of origin. Pathogenetic role of endotoxycosis and pro-oxidant-oxidant balance in LP patients requires further study and can also be used as one of the parameters in diagnosis and treatment efficacy.

To achieve the aim of the study, 95 patients with lichen planus aged 21-75 years underwent multimodal investigation and therapy. In general, the following age groups dominated among study patients: 51-60 years (31.6 %) and 61–70 years (24.2 %). Papular (typical) form of the disease was registered in 72.6 % of patients; hypertrophic

– in 14.7 %; pemphigoid - in 4.2 %; pigmented - in 8.4 %. Progressive stage of the disease was found in 87.4% of patients, the stage of stabilization - in 10.5 %, the stage of regression - in 2.1 %.

The patients with LP were found to develop unfavourable metabolic pattern characterized by increased levels of homocysteine (3.3 times), medium molecular weight peptides (1.8 times), products of lipid peroxidation of malonic dialdehyde, diene conjugates (2.0 and 2.2 times), carbonyl groups of oxidative modification of proteins (2.6 times), depletion in reduced glutathione content, decreased activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase and blood catalase (by 29,6 %, 44,1 % and 47,2 %, respectively). The most evident alterations were registered in patients with severe and long-lasting disease.

Based on the results of the study, an improved method of multimodal treatment in patients with LP was developed taking into account the existence of metabolic disorders, i.e. in addition to standard therapeutic regimen, study patients received multivitamin preparation decamevit containing folic acid, pyridoxine and cyanocobalamin, which are known to have hypohomocysteinemic effect, as well as sorbent silica dioxide and antioxidant alpha-lipoic acid.

Addition of decamevit, alpha-lipoic acid and atoxyl resulted in significant decrease of the levels of homocysteine, medium molecular weight peptides, malonic dialdehyde, diene conjugates, carbonyl groups of proteins (by 49,7 %, 28,6 %, 33,1 %, 38,0 % and 50,2 %, respectively) and increased content of reduced glutathione, catalase and superoxide dismutase activity (29,6 %, 40,3 % and 36,3 %, respectively). Such positive changes were registered in all study patients regardless of the area of lesion, severity of disease and its duration.

Correction of hyperhomocysteinemia, endotoxemia and pro-oxidant status proved to increase therapeutic efficacy of LP treatment. The use of decamevit, atoxyl and alpha-lipoic acid was associated with significant increase in the proportion of patients who achieved clinical recovery 47.9 %, remission within one year 62.5 %, as well as decreased proportion of those having partial clinical improvement 16.7 % as

compared to the group of patients receiving traditional therapy (versus 27.7 %, 37.5 % and 42.5%, respectively).

The results of this thesis research can be used in clinical practice of specialists in dermatology and venereology as well as in teaching and learning process at medical educational institutions.

Key words: lichen planus, homocysteine, endotoxycosis, pro-oxidant-antioxidant system, combination therapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Мельник, Т. В. Сучасні патогенетичні аспекти та методи лікування червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. О. Гаврилюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – № 2 (21). – С. 553-557.
2. Мельник, Т. В. Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2019. – № 2 (73). – С. 45-49.
3. Melnyk, T. V. The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus / T. V. Melnyk, S. A. Bondar // Archives of the Balkan Medical Union. – 2019. – № 3 (54). – P. 503-507.
4. Мельник, Т. В. Динаміка показників гомоцистеїну, перекисного окиснення ліпідів і маркерів ендотоксикозу у хворих на червоний плоский лишай різного віку під впливом комплексної терапії / Т. В. Мельник // Дерматологія та венерологія. – 2020. – № 1 (87). – С. 32-38.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Мельник, Т. В. Комплексне лікування хворих на червоний плоский лишай / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. А. Наліжитий, Л. Л. Гармаш // Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Чернівці, 1-2 червня 2017 року). – Чернівці: БДМУ, 2017. – С. 89.
6. Мельник, Т. В. Ефективність застосування комплексної терапії у лікуванні хворих з атиповими формами червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. А. Наліжитий, С. М. Мельник // Медична наука в практику охорони здоров'я: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих

учених (м. Полтава, 17 листопада 2017 року). – Полтава: ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", 2017. – С. 30-31.

7. Мельник, Т. В. Супутня патологія як чинник загострення хронічних дерматозів, зокрема червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2017. – № 4 (67). – С. 88-89.

8. Мельник, Т. В. Роль пероксидаційних процесів, як патогенетичних аспектів червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // Дерматовенерологія в розробках молодих науковців: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Київ, 22 листопада 2018 року). – Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2018. – С. 25-26.

9. Мельник, Т. В. Дослідження рівня гомоцистеїну в крові хворих на червоний плоский лишай / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. А. Наліжитий // Дерматологія та венерологія. – 2019. – № 3 (85). – С. 62.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 13 |
| ВСТУП | 14 |
| РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. | |
| СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРЕБІГ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ТА МЕТОДИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ. | 21 |
| 1.1 Епідеміологія червоного плоского лишая. | 22 |
| 1.2 Етіологія та патогенез червоного плоского лишая. | 23 |
| 1.3 Лікування червоного плоского лишая. | 35 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. | |
| 2.1. Матеріали дослідження. | 43 |
| 2.2. Методи лікування обстежених хворих на червоний плоский лишай | 46 |
| 2.3. Біохімічні методи дослідження. | 48 |
| 2.4. Статистичні методи дослідження. | 51 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІКО- ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ..... | 53 |
| РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В РОЗВИТКУ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ..... | 62 |
| 4.1. Визначення вмісту гомоцистеїну в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку, статі, тяжкості та тривалості перебігу захворювання. | 63 |

| | |
|--|--------|
| 4.2. Оцінка рівнів пептидів середньої молекулярної маси в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку, статі, тяжкості та тривалості перебігу захворювання..... | 67 |
| 4.3. Дослідження вмісту продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку, тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри та тривалості дерматозу. | 70 |
| 4.4. Дослідження вмісту глутатіону, активності супероксиддисмутази та каталази залежно від тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу та віку хворих. | 74 |
| РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ, ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ. | 80 |
| 5.1 Динаміка змін вмісту гомоцистеїну в крові хворих на червоний плоский лишай у процесі комплексного лікування. | 81 |
| 5.2 Динаміка змін рівнів пептидів середньої молекулярної маси у крові хворих на червоний плоский лишай в процесі комплексного лікування. | 85 |
| 5.3 Динаміка змін вмісту продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів у крові хворих на червоний плоский лишай в процесі комплексного лікування. | 89 |
| 5.4 Динаміка змін вмісту глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази та каталази в крові хворих на червоний плоский лишай у процесі комплексного лікування..... | 94 |
| РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНА ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ | 99 |

| | |
|--|-----|
| РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ..... | 107 |
| ВИСНОВКИ..... | 116 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 118 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 119 |
| ДОДАТКИ..... | 152 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------|---|
| ГГЦ | – гіпергомоцистеїнемія |
| Гв | – глутатіон відновлений |
| ГЦ | – гомоцистеїн |
| ЕІ | – ендогенна інтоксикація |
| Ка | – каталаза |
| КГБ | – карбонільні групи окисно модифікованих білків |
| МД | – малоновий діальдегід |
| ОМБ | – окисна модифікація білків |
| ПОЛ | – перекисне окиснення білків |
| СОД | – супероксиддисмутаза |
| СІЗЗС | – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніна |
| ТКС | – топічні глюкокортикостероїди |
| ЧПЛ | – червоний плоский лишай |
| ШКТ | – шлунково- кишковий тракт |

ВСТУП

Актуальність проблеми. Вивчення аспектів червоного плоского лишая (ЧПЛ) обумовлене зростанням рівня захворюваності, варіабельністю його клінічного перебігу, частим розвитком атипових форм, резистентних до терапії, що традиційно використовується, зменшенням терміну ремісій [27].

За даними різних дослідників у загальній структурі дерматологічної захворюваності ЧПЛ складає від 0,78 % до 2,5 % усіх шкірних захворювань, серед хвороб слизової оболонки ротової порожнини – 35 % [228]. Дерматоз зустрічається у представників усіх рас, у всіх вікових групах та у обох статей, хоча слизова оболонка частіше уражається у жінок від 40 до 60 років [146]. Чоловіки хворіють на ЧПЛ частіше у молодому віці, тоді як жінки – старші 50 років [57]. Захворюваність на червоний плоский лишай в Україні становить до 5 %. Серед дорослого населення Вінницької області в 2017 р. поширеність ЧПЛ складала 20,94 на 100 тис. населення. Захворюваність на даний дерматоз частіше зустрічається у міського населення.

Сьогодні не з'ясовані етіологія та багато ланок патогенезу ЧПЛ, що ускладнює розробку сучасної концепції виникнення даного хронічного дерматозу [68, 75, 164]. Серед тригерних факторів маніфестації ЧПЛ традиційно виділяють інфекційні, нейрогенні, токсико-алергічні, імунопатологічні [27, 44]. Значну роль у розвитку ЧПЛ вчені приділяють порушенням центральної нервової системи, психоемоційним розладам [45, 115, 136]. Одним із біохімічних проявів невrogenних реакцій при ЧПЛ є зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямку активації процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембранах та рідинах [21, 40, 92].

Велику зацікавленість викликає гіпергомоцистеїнемія як фактор розвитку метаболічних та токсичних порушень при різних захворюваннях [4, 13, 26, 62, 85, 97, 162, 271, 277] . На даному етапі роль гомоцистеїну в патогенезі ЧПЛ залишається недостатньо вивченою. В Україні такі дослідження не проводились,

а іноземні науковці вивчали лише форми ЧПЛ з ураженням слизової оболонки ротової порожнини [176].

Різноманіття клінічних форм та варіабельність перебігу ЧПЛ, численні висипки, часте виникнення нестерпного свербіжу, нерідко тривала втрата працездатності, відсутність стійкості психоемоційної сфери хворих та як результат – виразний негативний вплив хвороби на якість життя, рецидивуючий перебіг дерматозу переконують у необхідності детального та послідовного вивчення клінічних, епідеміологічних, функціональних особливостей та механізмів розвитку ЧПЛ та розробки нових методів його комплексного патогенетичного лікування. На цей час існує необхідність у розробці таких засобів сучасної терапії хворих на ЧПЛ, які б враховували, насамперед, форму та стадію дерматозу, механізми його розвитку та були ефективними, безпечними, мали позитивну фармакоекономіку та, водночас, не погіршували якість життя хворих, що проходять лікування. У зв'язку з недостатньо вивченим патогенезом ЧПЛ на сьогодні не існує чіткого методу моніторингу перебігу та ефективності лікування даного дерматозу. Одним із таких показників може бути вміст гомоцистеїну, адже саме його роль була доведена в патогенезі псоріазу, що має подібні до ЧПЛ теорії виникнення. За останніми даними саме зміни в процесах прооксидантно-оксидантної рівноваги можуть сприяти виникненню ЧПЛ, що також може використовуватися, як один з показників діагностики та ефективності лікування таких пацієнтів.

Беручи до уваги вищенаведені факти, слід продовжити вивчення ланок патогенезу ЧПЛ, їх взаємодію та запропонувати нові програми комплексного лікування цього дерматозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами планами темами. Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова “Новітні аспекти діагностики, перебігу та розробки і впровадження у практику сучасних методів комплексного лікування хронічних

дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом” (державний реєстраційний номер 0119U000712). Дисертантка виконувала фрагмент роботи «корекція токсично-метаболических порушень у хворих на червоний плоский лишай із застосуванням комплексного методу лікування».

Мета роботи: Підвищити ефективність діагностики та лікування червоного плоского лишая на основі вивчення гіпергомоцистеїнемії, ендотоксичних та прооксидантних метаболических порушень, їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

Завдання дослідження:

1. Провести клінічне та лабораторне обстеження хворих на червоний плоский лишай різного ступеню важкості та тривалості дерматозу.
2. Оцінити вміст гомоцистеїну в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу, статі та віку хворих.
3. Оцінити вміст пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків, відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу, статі та віку хворих.
4. Дослідити вплив традиційної терапії червоного плоского лишая на вміст гомоцистеїну, маркерів ендотоксикозу, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в сироватці крові хворих.
5. Дослідити вплив додаткового призначення полівітамінного засобу декамевіту, антиоксиданту тіоктової кислоти та сорбенту атоксілу на рівень гомоцистеїну, ступінь ендотоксикозу, стан антиоксидантних систем та активність процесів пероксидації ліпідів та протеїнів у хворих на червоний плоский лишай.

6. Оцінити клінічну ефективність комплексного методу лікування червоного плоского лишая з включенням декамевіту, тіоктової кислоти та атоксілу.

Об'єкт дослідження – червоний плоский лишай

Предмет дослідження – клінічні особливості червоного плоского лишая, показники гомоцистеїну, ендотоксикозу, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на ЧПЛ та їх динаміка в процесі комплексної терапії, клінічні результати лікування.

Методи дослідження:

- **клінічні:** намнестичний, безпосереднього клінічного спостереження та динамічного нагляду, контроль ефективності лікування;
- **біохімічні:** визначення рівня пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків, глутатіону відновленого, активність супероксиддисмутази, каталази;
- **імуноферментні:** визначення рівня гомоцистеїну;
- **статистичні:** аналіз даних з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Наукова новизна.

У роботі вперше досліджено роль гіпергомоцистеїнемії, оксидативного стресу та ендотоксикозу в патогенезі червоного плоского лишая. Встановлено, що високі концентрації гомоцистеїну в крові, накопичення пептидів середньої молекулярної маси в крові, гіперактивація процесів перекисного окиснення ліпідів та білків на тлі дефіциту ендogenous антиоксиданту глутатіону та низької активності ферментної антиоксидантної ланки (супероксиддисмутази та каталази) інтегровані в розвиток дерматозу. Виявлено зв'язок окремих метаболічних порушень зі ступенем важкості захворювання, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу та віку пацієнтів.

Вперше виявлено, що застосування комплексної терапії, яка включала призначення полівітамінного засобу декамевіту, антиоксиданту тіоктової

кислоти та сорбенту атоксілу, коригувала метаболічні порушення в організмі хворих на червоний плоский лишай, зменшувала рівні гомоцистеїну, прояви ендотоксикозу, відновлювала баланс у системі про- та антиоксидантів та зменшувала інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення.

Практична цінність.

За результатами досліджень патогенетично обґрунтовано необхідність включення декамевіту, тіоктової кислоти та атоксілу в комплексну терапію хворих на червоний плоский лишай. Запропонована комплексна терапія дерматозу виявляє високу клінічну ефективність, скорочує строки лікування та продовжує клінічну ремісію дерматозу.

Встановлені патогенетичні ланки розвитку червоного плоского лишая дозволяють виділити нові біохімічні маркери ступеня тяжкості перебігу хвороби: вміст у крові гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну охорону здоров'я у комунальному підприємстві «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради, у Тернопільському шкірно-венерологічному диспансері, в ОКНП «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер».

Наукові положення і практичні рекомендації впроваджено в навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрі дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Разом із науковим керівником роботи обрано тему дисертації, визначені мета і завдання наукових досліджень. Автором самостійно проведено аналіз літератури та здійснено інформаційно-патентний пошук згідно теми наукової роботи. За особистої участі автора відібрано, обстежено та проведено комплексне лікування 95 хворих на червоний плоский лишай. Дисертантом самостійно виконано кількісну та статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації, забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи в клінічну практику. Дисертант разом з науковим керівником сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень висвітлено та обговорено на науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини» (Чернівці, 2017), на III (X) З'їзді Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Львів, 2017), на всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців» (Київ, 2018), в матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики» (Харків, 2019), на міжнародній науково-практичній конференції з клінічної косметології (Харків, 2020), на засіданнях Вінницького обласного наукового товариства дерматовенерологів (Вінниця, 2017, 2018, 2019, 2020).

Публікації. За матеріалами наукової роботи опубліковано 9 наукових праць, у тому числі 1 стаття у журналі бази Scopus, 3 статті (1 – одноосібна) у журналах, визнаних в ДАК МОН України як спеціалізованих, один із яких зареєстрований у наукометричних базах РІНЦ та Index Copernicus, 5 тез

доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Загальний обсяг роботи складає 162 сторінки, з них 115 сторінок основного тексту. Роботу ілюстровано 46 таблицями та 5 рисунками. Список використаної літератури включає 285 джерел, з них 146 – кирилицею, 139 – латиницею.

РОЗДІЛ I

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРЕБІГ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ ТА МЕТОДИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ.

Червоний плоский лишай (ЧПЛ) – хронічне мультифакторне захворювання з характерними проявами на шкірі та слизових, в основі якого лежить взаємодія спадкових, імунних та метаболічних факторів [11]. Актуальність проблеми вивчення червоного плоского лишая (ЧПЛ) обумовлена зростанням рівня захворюваності, варіабельністю його клінічного перебігу, частим розвитком атипичних та резистентних до терапії форм, що традиційно використовується, зменшенням терміну ремісій [118].

В 1860 р. відомий австрійський дерматолог, засновник віденської дерматологічної наукової школи Ferdinand Ritter von Hebra створив перший науковий опис захворювання, що супроводжувалося свербіжем та висипами на шкірі у вигляді вузликів темно-червоного кольору. Він назвав цей дерматоз «leichen ruber» (др.-грец. leichen – лишай, лишайник та лат. ruber – червоний). Термінами «ліхен» (лишай), «ліхеноїдна висипка» з давніх часів називали різноманітні шкірні хвороби, що супроводжувались лущенням та вузликами, які змінюючи рельєф шкіри нагадували розростання лишайника на стовбурі дерева. В публікації 1869 р. англійських хірург і дерматолог Erasmus Wilson на прикладі 50 хворих описав характерні для ЧПЛ шкірні висипи – плоскі полігональні запальні папули з фіолетовим відтінком, центральним пупкоподібним западанням та характерним воскоподібним блиском – і запропонував термін «leichen planus» (від лат. planus – плоский) [24]. В 1895 р. французький лікар і патолог Louis Frederick Wickham описав характерні для ЧПЛ сірувато-білуваті смуги і крапки на поверхні папул, що нагадують тонке мереживо або сітку [153].

Ізольоване ураження слизової оболонки ротової порожнини описане P.Unna (1882), G.Thimbirge (1885) [41].

1.1 Епідеміологія червоного плоского лишая

За даними різних дослідників у загальній структурі дерматологічної захворюваності ЧПЛ складає від 0,78 % до 2,5 % усіх шкірних захворювань, серед хвороб слизової оболонки ротової порожнини – 35 %. Дерматоз зустрічається у представників усіх рас, у всіх вікових групах та обох статей, хоча слизова оболонка частіше уражається у жінок від 40 до 60 років. Чоловіки на ЧПЛ хворіють частіше у молодому віці, тоді як жінки – старші 50 років [144]. У дітей захворювання діагностується в 1-10 % випадків. У пацієнтів з ЧПЛ слизової оболонки ротової порожнини захворювання розвивається з проявами на шкірі в 15 % випадків та в ділянці геніталій в 25 %. В 1-13 % спостерігається ізольоване ураження нігтьових пластинок [74]. Частота злоякісної трансформації ЧПЛ змінюється від 0,4 % до 5 % протягом періоду спостереження від 0,5 до 20 років [73, 146]. При цьому майже у всіх хворих на атрофічну та ерозивну форму розвивався рак. Ерозивно-виразкові форми ЧПЛ в 4-5 % розглядаються як прекарцинози [186, 200]. Останнім часом помітно збільшилася кількість хворих з атиповими, інфільтративними різновидами патології, які мають важкий перебіг і схильні до малігнізації в 0,07-3,2 % випадків [227, 247]. ЧПЛ з'являється в будь-якому віці, але найбільша кількість випадків припадає на вікову групу від 30 до 60 років. Захворювання розвивається у жінок в два рази частіше, ніж у чоловіків [145].

Ріст захворюваності на хронічні дерматози, в тому числі і на ЧПЛ, відмічають у всьому світі. Таку тенденцію пов'язують зі станом екології, застосуванням в агротехніці отрутохімкатів, частим використанням побутових хімічних речовин. Особливим провокуючим фактором є часте застосування лікарських речовин, а саме – антибіотиків, гіпотензивних препаратів, вакцин,

сироваток [178, 183]. Все ширшим стає використання харчосмакових домішок сумнівної якості, що провокує додаткову алергізацію організму [72].

За даними різних науковців протягом останніх років спостерігається більш важкий перебіг ЧПЛ з великою площею ураження, появою нестерпного свербіжу, нерідко тривалою втратою працездатності, безперервно рецидивуючим перебігом та резистентністю до традиційної терапії. Це провокує нестійкість психоемоційної сфери пацієнтів, і як результат – виразний негативний вплив хвороби на якість життя [43, 135].

Результати психологічного клінічного дослідження виявили, що серед хворих на ЧПЛ переважають схильні до депресивних реакцій. ЧПЛ, як правило, розвивається після психотравмуючих ситуацій і є результатом соматизованої, а інколи соматогенної депресії [120, 140].

1.2 Етіологія та патогенез червоного плоского лишая

Не зважаючи на те, що дерматоз відомий понад сто років, етіологія та більшість ланок патогенезу ЧПЛ недостатньо вивчені. Це ускладнює розробку сучасної концепції виникнення даного хронічного дерматозу. Науковці виділяють декілька теорій патогенезу захворювання: імунну, інфекційну, спадкову, нейроендокринну, теорію метаболічних порушень, токсико-алергічних впливів [23, 39, 122, 210].

За сучасними уявленнями підвищена чутливість шкіри до впливу різних факторів зовнішнього та внутрішнього середовища має генетичну основу [39]. Уявлення про можливість спадкової схильності підтверджується позитивними кореляціями між червоним плоским лишаєм та генами системи HLA. У хворих на цей дерматоз частіше ніж в загальній популяції виявляється антиген HLA-A3 [107]. Петров Р. В. (1976) звернув увагу на те, що носії антигену HLA-A3 більш чутливі до інфекцій, зокрема до вірусів. В зв'язку з порушенням імунної відповіді відсутні умови для елімінації з організму інфекційного фактору, який

ушкоджує тканинні структури з утворенням аутоантигенів. У сучасних джерелах зазначено близько 70-ти випадків сімейного захворювання на цей дерматоз. Відмічено, що хворіють родичі в другому і третьому поколіннях. За даними ряду авторів, у хворих на розповсюджені форми частіше фіксуються антигени гістосумісності-системи HLA: A3, B5, B8, B35, а HLA-B8 і HLA-B5 виявлені при ерозивно-виразковій та варикозній формах [145]. Виявлений зв'язок між виникненням генералізованої і медикаментозно-індукованою формами ЧПЛ і наявністю антигена HLADR1 та DQw1 [47, 241].

Групою вчених описаний антиген гістосумісності HLA II з алеллю DQB1*0201 у 80 % пацієнтів з важкою формою ЧПЛ слизової оболонки піхви, зовнішніх статевих органів та слизової оболонки порожнини рота. Описані декілька випадків бульозної форми ЧПЛ у родичів [259]. Сімейні випадки бульозної форми ЧПЛ мають аутосомно-домінантний тип успадкування з варіабельною пенетрацією генів [159, 201].

На даний час загальноприйнятою є імунологічна теорія розвитку ЧПЛ. На думку багатьох авторів у генетично схильних осіб фіксуються імунологічні зміни при ЧПЛ, що розвиваються під впливом провокуючих факторів [131, 278]. Імунні порушення при даному дерматозі зумовлені порушенням клітинної ланки. Також змінюється стан гуморального імунітету разом з регуляторними механізмами імунної системи, які контролюють адекватність реакції організму на антиген на молекулярно-клітинному та клітинно-тканинному рівнях [25, 276]. В крові хворих виявлено зниження кількості Т-клітин та їх функціональної активності, а саме здатності утворювати спонтанні розетки в присутності фітогемаглютеніну, конканаваліну А [94]. Зниження загальної кількості Т-клітин, а також зміни нормального співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів за рахунок зменшення Т-супресорів призводить до збільшення коефіцієнта Т-хелпери/Т-супресори [249]. Потрібно зауважити, що співвідношення субпопуляцій залежить від стадії патологічного процесу, ступеня його важкості, поширеності [230, 250]. На початкових стадіях хвороби в крові та інфільтраті збільшена кількість Т-хелперів

(CD4), тоді, як на пізніх – превалюють Т-супресори (CD8) і цитотоксичні клітини [204, 220, 253].

Велике значення надається цитотоксичним імунним реакціям в базальному шарі епідерміса. В дерматоепідермальній зоні спостерігається збільшення кількості клітин Лангерганса [262]. Кератиноцити і клітини Лангерганса у відповідь на контакт з чужорідними антигенами (ліки, віруси та ін.) посилено продукують інтерлейкін-1, який викликає міграцію Т-лімфоцитів до вогнища ураження. Таким чином розвивається запальний процес. Біологічно активні речовини, що запускають імунні реакції можуть продукуватись іншими клітинами: Т-кілерами, моноцитами, макрофагами при контакті з антигеном. В осередках ураження при ЧПЛ виявляються переважно Т-лімфоцити, клітини Лангерганса, активні макрофаги, в невеликій кількості В-лімфоцити. Імунологічні зміни в осередках ЧПЛ відповідають гіперчутливості сповільненого типу і розглядаються як четвертий тип гіперергічної реакції [207]. Інтерлейкін-1, який складається з мікрогетерогених поліпептидів, стимулює виділення Т-лімфоцитами інтерлейкіна-2 і запускає «інтерлейкіновий каскад». Відбувається синтез інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-5, інтерлейкіну-13, що активує лімфоцити і підсилює реакцію гіперчутливості сповільненого типу. Активовані лейкоцити у верхніх шарах дерми секретують велику кількість інтерферону (γ IFN) [154]. Останній викликає зміни кератиноцитів, прискорює їх диференціацію та сприяє гіпергранульозу [117, 155].

У диференціації кератиноцитів провідну роль відіграє *Brn2* транскрипційний фактор, який активно залучає Т-лімфоцити. Змінені кератиноцити розпізнаються імунокомпетентними клітинами як чужорідні і стають мішенню для цитотоксичної дії Т-лімфоцитів [263]. Цю реакцію можна розглядати як реакцію “трансплантант проти хазяїна” [233]. Звернувши на це увагу, вчені дійшли до висновку, що в патогенезі ЧПЛ задіяні аутоімунні механізми [174, 248, 276].

Аутоімунна реакція при ЧПЛ забезпечується Т-цитотоксичними

лімфоцитами, цитотоксичний потенціал яких значно посилюється $\text{INF-}\alpha$, що синтезується плазмоцитоїдними дендритними клітинами. Плазмоцитоїдні дендритні клітини продукують велику кількість $\text{INF-}\alpha$ після стимуляції різними антигенами (включно з вірусною ДНК), тому їм відводиться важлива роль в ранній противірусній відповіді [221, 265]. В якості гіпотези розглядають припущення, що джерелом цієї агресивної популяції Т-кілерів можуть бути Т-клітини пам'яті, що сформувались протягом перенесених раніше вірусних інфекцій. Вони мають перехресну реактивність з іншими антигенами, такими як гетерологічні віруси, контактні антигени, ліки і т.п. При цьому, навіть коли початковий вірусний агент відсутній, ці клони залучаються в процес імунної відповіді на медичні препарати, віруси, пухлини. Інтерферони ініціюють експресію протизапальних цитокінів і хемокінів, забезпечуючи в нормі противірусну і протипухлинну відповідь, активація якої призводить до аутоімунного пошкодження шкіри і слизових оболонок [206, 210, 278].

Одночасно з імунодепресією при ЧПЛ спостерігаються зміни в гуморальній ланці імунітету [167]. У сироватці крові хворих реєструється підвищений рівень IgG і IgA [174], а також зміни співвідношення IgA і IgG в сироватці крові, тобто явище дисгаммаглобулінемії [42, 122, 163].

Імуномфологічні дослідження шкіри та слизових оболонок виявили відкладення фібрину в зоні базальної мембрани при багатьох клінічних формах ЧПЛ. Відкладання фібрину навколо судин, а іноді і в просвіті судин виявляється при папульозній і гіперкератотичній формах ЧПЛ. Відкладення IgA на окремих ділянках дермоепідермального сполучення виявляються при ерозивно-виразковій і гіперкератотичних формах [91, 198]. Скупчення в зоні базальної мембрани IgA, IgG, IgM і фібрину при ЧПЛ розцінюють як результат підвищеної проникності судинної стінки мікроциркуляторного русла і вимивання імунних комплексів з просвіту з наступним осіданням їх на волокнах базальної мембрани [185]. Це призводить до фрагментації і редуплікації мембрани. Виявлене внутрішньосудинне відкладення фібрину розцінюється як результат

підвищеного згортання крові і подальшої тромбоемболії судин [76]. Виявлено підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦК) в сироватці хворих на ЧПЛ, що призводить до різкого підвищення проникності судинної стінки [258].

Науковці досліджували імуногістохімічним методом експресію та розподіл перфोरину, Т-лімфоцитів, натуральних кіллерів в епідермісі та дермі уражених та неуражених ЧПЛ біоптатів шкіри. У хворих на ЧПЛ в дермі та епідермісі вражених ділянок шкіри виявлено підвищену кількість CD4+ та CD8+ лімфоцитів і перфोरину [269]. При цьому кількість натуральних клітин-кіллерів не змінювалась. Науковці відмічають особливу роль перфорин-опосередкованих клітин в ініціації апоптозу базальних кератиноцитів при ЧПЛ [209]. Апоптоз виникає внаслідок дії різних факторів. В якості одного з них розглядають атаку пошкоджених кератиноцитів цитотоксичними Т-лімфоцитами, які окрім активації Fas-рецептора, здатні секретувати перфорин. Перфорин утворює трансмембранні канали через які в середину клітини потрапляють серинові протеази (гранзим В). Потім гранзим В активує каспазу-3 і запускає каспазний каскад [170, 204, 284]. Встановлено підвищення експресії перфोरину в цитотоксичних Т-лімфоцитах периферичної крові в гострий період захворювання [242]. Поряд з цим відмічається збільшення кількості Т-клітинного інтраплазматичного антигену (ТІА-1), гранзиму В та перфोरину в епітеліальних клітинах, а також підвищення індексу апоптозу у хворих на ЧПЛ слизової оболонки ротової порожнини в порівнянні з хворими, у яких висипка локалізувалась тільки на шкірі [254]. Також зафіксовано зростання рівня TNF- α та sFas в периферичній крові хворих на ЧПЛ в порівнянні з групою відносно здорових осіб. Результати досліджень свідчать про те, що дисрегуляція апоптозу може бути задіяна в патогенезі ЧПЛ [265].

На початку ХХ ст. з'явилися можливості для вивчення вірусної теорії розвитку ЧПЛ. Kyrle (1925) виявив колоїдні тільця в дермальних сосочках, вважаючи їх зміненими колагеновими волокнами. Ці включення Lipshutz (1926)

пов'язував із можливим збудником. М. М. Желтаков (1939), Н.А. Торсуєв (1941) повідомили про виявлення внутрішньоклітинних та позаклітинних включень. Thyresson и Moberger (1957) розглядали колоїдні тільця як дегенеративно змінені епідермальні клітини внаслідок вірусної інфекції. У хворих на ЧПЛ частіше ніж в загальній популяції виявляли антиген HLA-A3, збільшення частоти якого асоціюється з підвищеною чутливістю до інфекцій, зокрема до вірусів [41].

На користь вірусної та інфекційної теорії ЧПЛ свідчили гострий початок, хронічний перебіг, зв'язок загострень з респіраторними вірусними хворобами, позитивний ефект при застосуванні різноманітних протимікробних та противірусних препаратів [141]. Деякі дослідники наголошують на важливій ролі в етіології ЧПЛ слизової оболонки ротової порожнини грибів роду *Candida*, *Staphylococcus aureus* і умовно патогенних ентеробактерій [107, 131]. Було виявлено взаємозв'язок між ерозивною формою ЧПЛ та вірусним гепатитом С та встановлено роль вірусної РНК в патогенезі ЧПЛ [22, 168, 192, 194, 216]. Зараження вірусом гепатиту слугує неспецифічним тригером для специфічних імунних реакцій, при цьому у чоловіків з ЧПЛ HBV-антитіла виявляли частіше, ніж у жінок [252]. При спостереженні розвитку пігментної форми ЧПЛ з білатеральним розташуванням папул при вірусному гепатиті С відмічалось значне покращення після проведення комбінованого лікування гепатиту С рибавірином та інтерфероном [151, 273].

За останній час різко зросла захворюваність на персистуючі вірусні інфекції [59]. Здатність до тривалої персистенції характерна для сімейства *Herpesviridae*. Вірус Епштейна-Барра (ВЕБ) має тенденцію до прискореної реплікації і тривалої персистенції в організмі людини. Це пов'язано з тропністю ВЕБ до імуніцитів, зокрема до лімфоцитів. Інвазія вірусу в клітину призводить до активації вроджених та адаптивних імунних механізмів. Здатність ВЕБ уникати імунної ідентифікації перешкоджає ефективній елімінації інфекційного агенту. При взаємодії ВЕБ з імунікомпетентною клітиною можливі вірус-індуковані зміни структурно-метаболических і функціональних властивостей

лімфоцитів. Це сприяє неповноцінній ініціації і реалізації імунологічної реактивності організму, що призводить до розвитку вторинних імунодефіцитних станів, підтримуючи тим самим персистенцію вірусу в організмі людини. У пацієнтів хворих на ЧПЛ слизової оболонки ротової порожнини виявили ДНК вірусу герпеса людини I типу, ВЕБ та вірус папіломи людини 16 типу, а також їх поєднання [166, 281]. Досліджено цитотоксичну активність Т-клітин пошкоджених кератиноцитів аутотрансплантантів хворих на ЧПЛ, заражених вірусом папіломи людини 16 типу та відсутність цитотоксичної активності Т-клітин проти ВЕБ в В-клітинах [266]. Описано виникнення ЧПЛ після перенесеного генітального герпесу [213], виникнення ЧПЛ кон'юнктиви після перенесеного кератиту, що був викликаний простим герпесом [179]. Ідентифіковано ДНК вірусу герпеса людини 7 типу у хворих на ЧПЛ. При цьому в лімфоцитарному інфільтраті було виявлено збудника вітряної віспи [180, 181]. Деякі дослідники спостерігали розвиток ізоморфної реакції Вольфа, а саме розвиток ЧПЛ на ділянках шкіри після перенесеного оперізуючого герпесу і герпесу людини 1 типу, в тому числі з розвитком зостеріформної форми ЧПЛ [193, 218, 224, 246, 261].

Дебюту ЧПЛ сприяє застосування різноманітних противірусних та протиінфекційних вакцин. Це пов'язують з ідентичністю рецепторів на кератиноцитах і вірусного протеїна S, що приводить до стимуляції синтезу білка вірусу герпеса людини 7 типу на ВДСА-2 позитивних плазмоцитоїдних дендритних клітинах [148, 178]. Розроблена вірусна гіпотеза виникнення синдрому Грехема-Літтла-Піккарді-Лассюера після вакцинації від гепатиту В [182]. Оприлюднені дані виникнення ЧПЛ у дітей після одноразового застосування коклюшно-дифтерійно-правцевої і поліомієлітної вакцин, а також вакцини проти кіру, епідемічного паротиту і краснухи [267]. Спостерігали випадок розвитку зостеріформної форми ЧПЛ після використання протигрипозної вакцини [255]. Зареєстровані випадки ЧПЛ шкіри і слизової оболонки ротової порожнини у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, в тому числі з

розвитком гіпертрофічної форми [171, 188]. Таким чином, на даний час, переконливих аргументів на користь вірусної теорії виникнення ЧПЛ не достатньо. Тому це питання залишається дискусійним.

Особливої уваги заслуговує інтоксикаційна теорія. Вона розглядає зв'язок захворювання з токсичним впливом на організм різноманітних лікарських препаратів, шкідливих умов праці, а також аутоінтоксикації, зумовленої захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози. У розвитку аутоінтоксикації організму важливу роль відіграє стан шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи та ендотеліальна дисфункція [17, 195, 248]. Доведено, що велику групу хворих на ЧПЛ склали жінки в менопаузальному періоді, у 54,5 % жінок спостерігався клімактеричний синдром [125, 189]. Науковці вивчали рівень рецепторів естрогенів в слизовій оболонці ротової порожнини у жінок з ЧПЛ і виявили дебют захворювання в період пременопаузи, з переважанням в анамнезі захворювань з порушенням обміну статевих гормонів (хвороби молочних залоз, матки та придатків) [104]. Особливої уваги заслуговує стан мікроекології кишечника, порушення якого призводить до дисбактеріозу. Деякі науковці вказують на глютену ентеропатію, як передумову розвитку ЧПЛ. В науковій літературі є відомості про ідентичність неспецифічного виразкового коліта і ерозивно-виразкової форми ЧПЛ, поєднання ЧПЛ з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту [152]. Згідно клініко-статистичних відомостей супутні захворювання виявлені у 51 % хворих на ЧПЛ. Серед них хронічний гастрит, хронічний ентероколіт, холецистит, виразкова хвороба шлунка та кишечника, хронічний гепатит, хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет [10, 269, 285].

Серед препаратів, що викликають даний дерматоз, розглядають антибіотики, протималарійні засоби, бета-блокатори, антидіабетичні засоби, діуретики, сульфаніламідні, протитуберкульозні засоби, антиаритмічні препарати, антигельмінтні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, препарати золота, сполуки миш'яку, цитостатики [56, 108, 268]. Встановлено

дебют бульозної форми ЧПЛ після застосування гіполіпідемічних засобів з групи статинів, інгібіторів АПФ, протитуберкульозних препаратів, та препаратів для лікування ожиріння [251]. Виявлено ЧПЛ у пацієнта з ювенільним ідіопатичним артритом після лікування блокаторами TNF- α [239]. Досліджено синдром Гриншпана-Потекаєва як ятрогенно індукований синдром у відповідь на медикаментозну терапію цукрового діабету та артеріальної гіпертензії [64, 125]. Описаний розвиток ЧПЛ у пацієнта з хронічним вірусним гепатитом С після застосування INF- α [191]. Виявлено поєднання червоного вовчак і ЧПЛ після застосування алопуринолу [184].

Механізм розвитку медикаментозного червоного плоского лишая вивчено недостатньо. Можливо, шкірні реакції не завжди мають алергічний характер. Вони можуть бути результатом токсичного впливу препарату внаслідок перевищення дози, побічної його дії, індивідуальної непереносимості. Розглядається порушення елімінації препарату або його метаболізму. Серед факторів порушення метаболізму лікарських засобів суттєве значення мають ферментопатії – зниження активності ферментів, які інактивують ці препарати [251]. Діагностовано дебют ЧПЛ у жінки з метастатичним раком молочної залози після променевої терапії [274].

Певного значення для виникнення ЧПЛ належить травматичним пошкодженням. Ураження слизової оболонки ротової порожнини можливе в результаті механічного подразнення її металевою пломбою, або коронкою [142]. Крім того, після встановлення протезів з різних металів в ротовій порожнині виникає струм через різницю потенціалів, це призводить до розвитку ерозивних, або виразкових форм ЧПЛ. [41]

Нейроендокринна теорія базується на клінічних спостереженнях, де провідну роль відіграють емоційних стрес, психічна травма, враження ЦНС в розвитку ЧПЛ [11,115]. У сироватці крові хворих виявлено достовірне збільшення рівнів адреналіну, ацетилхолінестерази, серотоніну, що свідчить про гормонально-медіаторну дисоціацію симпато-адреналової системи [41]. У

пацієнтів з ЧПЛ виявлено проблеми зі сном, зниження настрою і наявність тривожності в порівнянні з контрольною групою [43]. Зв'язок початку хвороби чи його рецидивів зі стресом пов'язують 65 % хворих [140]. Дослідження електричної активності головного мозку у хворих на ЧПЛ виявило дисфункцію серединно-стовбурових структур, що свідчить про порушення функції вищих вегетативних центрів з активацією симпато-адреналової системи і, як наслідок – порушення психоемоційного статусу. У таких хворих діагностували астено-невротичний, іпохондричний та депресивні синдроми [3].

Останнім часом науковці вважають, що важливим фактором токсичної дії на клітини є високі концентрації гомоцистеїну (ГЦ) [13, 85, 99, 114, 143]. Ця сірковмісна амінокислота утворюється в результаті метаболізму метіоніну за участі ціанокобаламіну та фолієвої кислоти. ГЦ не міститься в продуктах харчування, тому єдиним його джерелом в організмі людини є амінокислота метіонін.

Метаболізм ГЦ відбувається двома шляхами: реметилювання та транссульфування. На шляху транссульфування утилізуються основні кількості ГЦ, при цьому він перетворюється на амінокислоту цистеїн за участі піридоксальфосфат-залежних ферментів – цистатіонін- γ -ліази та цистатіонін- β -синтази. На шляху реметилювання ГЦ перетворюється у метіонін за участі метіонінсинтази, яка використовує 5-метилтетрагідрофолат як донор метильної групи. Останній утворюється в реакції відновлення 5, 10-метилтетрагідрофолату в реакції, каталізованій метилтетрагідрофолат-редуктазою. Альтернативний шлях утворення метіоніну полягає в транспорті метильної групи бетаїну на ГЦ за участю ферменту бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази. Координація шляхів реметилювання та транссульфування ГЦ здійснюється за участі S-аденозилметіоніну, який інгібує метилтетрагідрофолатредуктазу, бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазу та активує цистатіонін- β -синтазу.

У плазмі крові людини ГЦ знаходиться у вільній, зв'язаній з білками формі та у вигляді дисульфїду ГЦ. В клініці визначають, як правило, загальний ГЦ в плазмі крові. За відомими рекомендаціями Jacobsen D.W. [101] вміст ГЦ менше 10 мкмоль/л слід вважати оптимальним, у межах 10-15 мкмоль/л – субнормальним, вище 15 мкмоль/л – розцінювати як ГГЦ. Більшість авторів класифікують важкість ГГЦ за наступними критеріями: легка ГГЦ – рівень ГЦ в сироватці крові 15-30 мкмоль/л, середньо важка – 31-100 мкмоль/л, важка – вище 100 мкмоль/л [99]. Важливими чинниками, які визначають вміст ГЦ в плазмі крові є вік, стать та етнічна приналежність. У дослідженні Nordaland Homocysteine Study продемонстровано, що вміст ГЦ зростає від 10,8 мкмоль/л у віці 40-42 роки до 12,4 мкмоль/л – у віці 65-67 років, і у осіб білої раси рівні ГЦ є вищими від таких у осіб негроїдної раси. В багатьох дослідженнях було показано, що чоловіки мають вищий вміст ГЦ в крові, ніж жінки відповідного віку [270, 283].

Серед причин зростання рівня ГЦ в крові можна виділити наступні:

а) генетичні порушення, які зумовлюють недостатність ферментних систем (метилентетрагідрофолатредуктази, цистатіонін- β -синтази, метіонінсинтетази), що відповідають за метаболізм гомоцистеїну; б) мікро-нутрієнтна недостатність – нестача фолієвої кислоти (вітаміну В₉), вітамінів В₆ та В₁₂, які забезпечують метаболізм ГЦ, через недостатнє надходження з їжею, або порушення засвоєння в кишечнику [9, 26, 54, 72, 102]. Також причинами цього можуть бути зловживання алкоголем, кавою, паління, ниркова недостатність, прийом окремих лікарських засобів - антагоністів вітаміну В₉ (метотрексату, сульфасалазину) та В₆ (ізоніазида, гідралізіна), оральних контрацептивів, імунодепресантів, а також різноманітні соматичні захворювання.

Токсична дія високих рівнів ГЦ на клітини та тканини організму реалізується через різноманітні біохімічні та патофізіологічні механізми:

оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, гіпометилування, гомоцистеїнування білків тощо [100].

Дослідження останніх років показали, що поширеність ГГЦ в Україні є достатньо високою і сягає 10 % серед здорових дорослих, 2 % серед юнаків та підлітків, від 13 % до 43 % – у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Досить поширеним у популяції мешканців України є і поліморфізм С677Т гену метилентетрагідрофолатредуктази – 40,7 % [102]. Поширеність ГГЦ серед дерматологічних хворих та, зокрема, при ЧПЛ є не вивченою, що і стало одним із завдань нашого дослідження.

У патогенезі хронічних дерматозів розглядають також роль активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та ендогенну інтоксикацію [16, 36, 156]. Вченими досліджувалась одна із ланок патогенезу ЧПЛ, а саме – зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямку активації процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембранах [41, 156]. Доведено, що перекисному окисненню підлягають поліненасичені жирні кислоти, і як наслідок, у тканинах утворюються гідропероксиди органічних сполук, що призводить до порушення роботи біологічної мембрани з додатковим вивільненням медіаторів запалення та руйнуванням клітини [160]. Гідропероксиди жирних кислот є нестійкими та швидко розкладаються з утворенням високотоксичних альдегідів. Останні є більш стабільними за складом речовинами, здатні проникати на великі відстані та викликати пошкодження тканин та органів за рахунок порушення структури та біофізичних властивостей мембран внаслідок ковалентної модифікації макромолекул [34, 61]. Процеси вільнорадикального окиснення викликають цілий ряд патологічних змін: пошкодження ліпідного бішару мембран, окисну модифікацію білків, деструкцію нуклеїнових кислот та вуглеводів, що викликає розвиток патологічних процесів у тканинах і органах [33, 46, 53, 63, 171]. Продукти ПОЛ пригнічують синтез білкових сполук та сприяють розвитку запальної реакції [5]. Поряд з цим вони провокують ураження генного апарату клітини, розвитку

мутацій, утворення аномальних поверхневих молекул, зростання імуногенності білків, аутоімуноагресії [61, 121].

Перебіг процесів ПОЛ в нормі контролюється антиоксидантною системою, зокрема її ферментною та неферментною ланками. До ферментної ланки належать супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (Ка), глутатіонпероксидаза, фосфоліпаза, глутатіонредуктаза. До неферментних сполук відносять ретинол, тироксин, глутатіон, убіхінон, вітаміни К, С, А, Е та інші. Антиоксиданти володіють різними механізмами нейтралізації вільних радикалів, вступаючи у взаємодію із вторинними продуктами вони блокують ланцюгові реакції пероксидації та здатні пригнічувати активність фагоцитарної ланки імунітету [279]. Супероксиддисмутаза – найсильніший фермент першої ланки антиоксидантного захисту, що сприяє перетворенню супероксидного радикала кисню в перекис водню та молекулярний кисень. Особливу роль відіграє каталаза, яка перешкоджає впливу пероксиду водню на клітини, адже забезпечує його розщеплення на молекулярний кисень і воду. Потужним фактором антиоксидантного захисту є також відновлений глутатіон (ВГ), який є кофактором глутатіонпероксидази - ферменту, який нейтралізує пероксид водню на воду і атомарний кисень [271]. На сьогодні залишається до кінця невивченим питання змін рівноваги в про-та антиоксидантних системах у хворих, тому одним із завдань нашого наукового дослідження стало вивчення змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в організмі хворих на ЧПЛ.

1.3 Лікування червоного плоского лишая

Лікування пацієнтів з ЧПЛ є актуальною проблемою. Враховуючи відсутність єдиної думки щодо етіології, ефективної методики патогенетичної терапії не розроблено. Мультифакторність розвитку ЧПЛ зумовлює непередбачуваний перебіг з частими рецидивами та резистентністю до традиційних терапевтичних заходів. Подовжується термін лікування, що

призводить до погіршення психоемоційного стану пацієнта та значних матеріальних затрат. Це спонукає до пошуку нових ефективних схем лікування [57].

У комплексному лікуванні ЧПЛ застосовують елімінаційний режим, адекватний догляд за шкірою та слизовими оболонками, патогенетичне системне лікування та місцеві засоби. Терапія даного хронічного дерматозу проводиться індивідуально з урахуванням клінічних проявів, ступеня тяжкості, вікових особливостей та супутньої патології. Метою лікування є вплив на головні етіопатогенетичні ланки розвитку змін в шкірі і слизових, нормалізацію функціонування органів і систем. Тобто вплив повинен бути комплексним і системним для досягнення тривалої ремісії і профілактики рецидивів [1]

Хворим на червоний плоский лишай слизових оболонок потрібно провести санацію ротової порожнини, за необхідністю – ретельне лікування дентальної патології, усунення травмуючих чинників та виключення з раціону продуктів, що подразнюють слизову [58].

У літературних джерелах широко розглядається призначення антибактеріальних та протигрибкових препаратів при ЧПЛ [90, 96]. Приведено дані про ефективність метронідазолу [244]. При цьому, серед побічних ефектів відмічали дерматити, кропив'янку, порушення в роботі шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи [276].

Терапія ЧПЛ шкіри і слизових оболонок включає використання протималярійних препаратів, наприклад «Мефлохіну». Автори доводять його ефективність при ерозивно-виразковій формі і рекомендують для дорослих дозу 1,5 г перорально і у вигляді 10 % суспензії в дистильованій воді місцево [58]. Делагіл призначають по 0,25 г 2 рази на день протягом 10 днів. Вони володіють протизапальним та імуносупресивним ефектами. Препарати добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, мають тривалий період дії. Проте, для їх повної елімінації потрібні місяці, а серед побічних ефектів відмічають гастралгії, токсикодермії, головний біль, ретинопатії [41, 122].

Базуючись на імунологічній теорії розвитку ЧПЛ і уявленні його як алергічної реакції гіперчутливості сповільненого типу, науковці пропонують глюкокортикостероїди (преднізолон, дексаметазон, гідрокортизон, тріамцинолон) як препарати вибору при даному дерматозі [98, 150]. Вони володіють протизапальним, імунодепресивним, морбідостатичним, десенсибілізуючим, протиалергічним впливом на організм. Однак, така терапія має суттєві недоліки. По-перше, можливий розвиток ускладнень важчих, ніж сам лишай. По-друге, після проведення даної терапії перебіг дерматозу стає більш торпідним і непередбачуваним. По-третє, у хворих відмічають звикання до препарату. Після їх відміни досить часто настає рецидив ЧПЛ [41]. Серед побічних ефектів стероїдної терапії виділяють розвиток синдрому Іценко-Кушинга, підвищення артеріального тиску, гіперглікемію, посилене виділення кальцію, сповільнення регенерації, зниження опірності організму, ураження шлунково-кишкового тракту. Тому терапія системними глюкокортикостероїдами може бути виправдана лише за відсутності ефекту від інших методів лікування [19, 130].

Враховуючи невrogenну ланку в патогенезі розвитку ЧПЛ доцільно призначати хворим седативні препарати – екстракт валеріани, настоянку пустирника тощо, а також комплексні фітозасоби (седавіт, седасен та ін.). Для хворих з вираженими функціональними порушеннями можуть застосовуватися нейротропні засоби: аміназин, седуксен, реланіум, еглоніл [115]. Серед антидепресантів перевагу надають препаратам з полівалентним спектром психотропної активності і високим рівнем безпеки, наприклад агомелатіну. Даний препарат має помірну анксиолітичну дію, регулює циркадний режим, усуває порушення сну і денну сонливість, відновлює когнітивні функції і він сумісний із дерматотропними засобами. У випадку розгорнутих рекурентних депресій застосовують венлафаксін, який при вираженому свербіжі можна комбінувати з «малими» та атипovими антипсихотиками (алімемазін до 30 мг/доб; хлорпротиксен до 100 мг/доб; кветіапін до 300 мг/доб); у терапії

соціофобічних реакцій – антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніна (СІЗЗС); для лікування реакцій з явищами іпохондрії СІЗЗС у комбінації з атиповими антипсихотиками (арипіпразол, зипразідон, паліперидон) у мінімальних добових дозах [43].

У комплексній терапії застосовують протиалергічні засоби, а саме Н1-антигістамінні. Широко призначають саме препарати 2-го (терфенадин, лоратадин, цетиризин) і 3-го покоління (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) [91]. Вибір даної групи зумовлений протизапальним, антисеротоніновим, антихолінергічним, протисверб'їжним ефектами та відсутністю вираженого седативного ефекту. Проте в патогенезі ЧПЛ гістамін не виступає єдиним фактором у розвитку алергічної реакції, що обов'язково потрібно враховувати в лікуванні [117].

У зв'язку з тим, що ЧПЛ розглядають як дерматоз із порушенням імунного статусу, застосовують препарати, спрямовані на регуляцію клітинного та гуморального імунітету. Відомі факти використання при ЧПЛ інтерферонів та індукторів інтерферонів [168]. Серед них циклоферон, протекфлазід – препарати з антивірусною, апоптозмодулюючою дією, індуктори синтезу ендогенного α -, γ -інтерферонів [180]. Цікавим препаратом даної групи є панавір – біологічно активний полісахарид з класу гексозних глікозидів рослинного походження. Він підвищує неспецифічну резистентність організму, є індуктором інтерферону, пригнічує синтез прозапальних цитокінів і проліферативну активність деяких імунокомпетентних клітин. Експериментально доведено, що дія панавіра направлена на активацію моноцит-макрофагальної ланки імунної системи, а індукція INF здійснює протимікробну, антипроліферативну, імуномодулюючу та протипухлинну дію [110, 138]. Але не завжди настає очікуваний позитивний ефект, інколи відмічаються погіршення перебігу ЧПЛ на фоні призначення індуктора інтерферона [106]. Зустрічаються поодинокі спостереження щодо застосування блокаторів TNF- α (адаліумаб) у пацієнтів з поширеною формою

ЧПЛ шкіри і слизових, резистентною до лікування [175]. Також пропонується етанерцепт для лікування ЧПЛ нігтів [205].

При лікуванні широко застосовують вітаміни, які регулюють метаболічні процеси в організмі. Зокрема, звернули увагу на ефективність вітаміну А. Низка вчених використовували вітамін А в комплексі з вітаміном Е як місцево, так і перорально [50, 67]. Останнім часом численні наукові роботи присвячені використанню похідних вітаміну А. Серед них ароматичні ретиноїди (тигазон), що здатні гальмувати проліферацію епідермісу [28, 41], ацитретин [125]. Однак лікування досить тривале (8-10 тижнів), а терапевтичний ефект у 31 % хворих відсутній. Крім того дослідники відмічають погану переносимість даних препаратів і появу численних побічних ефектів: ексфолюативний хейліт, кон'юнктивіт, сухість слизових оболонок, лущення шкіри долонь, порушення ферментативної активності печінки. Тому призначення ретиноїдів може бути виправданим лише при резистентних формах ЧПЛ.

У комплексному лікуванні ЧПЛ також використовують вітаміни В, РР, А, Е, [107]. Вітамін Е володіє антиоксидантними властивостями, виступає інгібітором системи цитохрому Р-450, що допомагає в комплексній терапії з кортикостероїдами знизити їх добову дозу і скоротити терміни лікування [12].

Описані випадки лікування низькомолекулярними гепаринами гіперкератотичної долонно-підшовної форми і ерозивно-виразкової форм ЧПЛ [149, 228, 280]. У комплексній терапії застосовують фраксипарин для пригнічення TNF- α [118].

Враховуючи теорії патогенезу, при важких формах ЧПЛ застосовують такі методи детоксикації: гемосорбцію, плазмозферез, ентеросорбцію. Таким чином з організму хворих виводяться токсичні речовини. Призначають похідні активованого вугілля (карболен), кремнеземні сорбенти (силікс) та інші [18, 124].

До терапії ЧПЛ включають антиоксиданти з мембраностабілізуючими засобами. Зазвичай пацієнти отримують есенціале, рібасан, кламін, ейконол

протягом місяця, потім курс повторюють через 3-6 місяців. Також призначають пробіотики, пребіотики та препарати з лактулозою [165].

Місцеве лікування хворих на ЧПЛ залежить від клінічної форми перебігу і спрямоване на усунення свербежу, розсмоктування елементів висипки.

Описані випадки лікування ЧПЛ слизової оболонки ротової порожнини обробкою розчином циклоспорину А. Така локальна дія спрямована на пригнічення синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНПа шляхом інгібування «інтерлейкінового каскаду». Місцеве застосування сприяє обмеженому всмоктуванню препарату, що зводить до мінімуму можливу побічну дію даних ліків [31]. Є відомості про використання інгібітора кальциневрину – такролімуса у вигляді 0,1 % мазі [71, 211]. Все більше даних з'являється про застосування лізоцимвмісних препаратів, наприклад «лісобакт», «лізомукоїд» при ексудативно-гіперемічній та ерозивно-виразковій формах ЧПЛ [50]. Призначають засоби, що стимулюють епітелізацію, – метилурацилову мазь, солкосеріл, аплікації з облепиховим маслом [75].

Стандартна терапія типової форми передбачає призначення топічних кортикостероїдів (ТКС) середнього та високого ступеня активності. Місцеве застосування даних препаратів зумовлює три основних ефекти – звуження судин, пригнічення запалення та гальмування мітозу клітин. Протизапальна дія здійснюється через взаємодію ТКС і цитозольних рецепторів. Проникнення гормон-рецепторного комплексу в ядро клітин запального інфільтрату призводить до збільшення експресії генів, що кодують синтез пептидів (ліпокортинів), які інгібують активність фосфоліпази А₂, а це призводить до зменшення утворення із фосфоліпідів медіаторів запалення – ейкозаноїдів (простагландинів і лейкотриєнів). Фактично блокується «касад» арахідонової кислоти, зменшується проникність лізосомальних мембран, знижується кількість тучних клітин у дермі. Важливим механізмом дії є імуотропний, який полягає в пригніченні синтезу інтерлейкінів-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, α-фактору некроза пухлин. Це зумовлює функціонування Т-, В-лімфоцитів, клітин системи

мононуклеарних фагоцитів, фібробластів, що призводить до гальмування запальних та алергічних реакцій. ТКС зменшують хемотаксичну міграцію лейкоцитів, лімфоцитів, що проявляється зниженням запальної клітинної інфільтрації. Проте, потрібно враховувати, що таким чином пригнічується місцевий імунітет і збільшується чутливість до різних інфекцій [96]. Антипроліферативний ефект досягається через гальмування синтезу колагена та еластина [111]. Призначають мометазон крем, мометазон плюс, мометазон ультра, метизолон крем, клобескін, дермовейт [57], елоком [93].

Доповненням до комплексної терапії можуть бути фізіотерапевтичні процедури – фонофорез із седативними і протизапальними засобами [6], гальванізація, дарсонвалізація [89], кріомасаж та кріодеструкція при верукозній формі ЧПЛ [124], лазеротерапія [55], бальнеотерапія [137]. При важких формах застосовують метод фотохіміотерапії (ФХТ) з пероральним застосуванням фотосенсибілізаторів [135]. Встановлено його імуносупресивний ефект на Т-лімфоцити через пригнічення функції антиген-презентуючих клітин шкіри, інгібування проліферації Т-клітин та їх апоптозу. Цей метод володіє високою ефективністю, проте, варто зазначити низку побічних ефектів (в тому числі канцерогенність) зумовлених дією як фотосенсибілізатора, так і високої сумарної дози ультрафіолетового опромінення довгохвильового діапазону.

Наявні поодинокі повідомлення закордонних науковців про можливість бальнеофотохіміотерапії при ЧПЛ. Призначаються ванни з розчиненим у воді препаратом фотосенсибілізатора і наступним довгохвильовим опроміненням [245].

У період ремісії ЧПЛ пацієнтам можна рекомендувати санаторно-курортне лікування із застосуванням радонових (Хмільник) та сірководневих ванн (П'ятигорськ, Серноводськ, Сочі, Мацеста). Мінеральні води зменшують явища запалення, свербіж та можливість вторинного інфікування. Проте, варто враховувати вік і супутні захворювання пацієнта, щоб уникнути загострення соматичної патології.

Не зважаючи на постійний пошук та залучення нових препаратів у схеми комплексного лікування ЧПЛ, бажаних результатів терапії, які б задовольняли лікарів і пацієнтів, досі немає.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел доводить актуальність проблеми розробки та удосконалення комплексного лікування ЧПЛ на сучасному етапі. Більшість запропонованих методів базується лише на окремих відомих ланках патогенезу, і не враховує всі особливості організму пацієнтів. На нашу думку, варто звернути увагу на роль у патогенезі ЧПЛ процесів пероксидації, ендотоксикозу та вмісту гомоцистеїну. В літературі не знайдено даних про дослідження рівня гомоцистеїну та його роль у розвитку метаболічних змін при ЧПЛ. Дана ланка патогенезу стане основним предметом нашого наукового пошуку з подальшою розробкою комплексного, патогенетично обґрунтованого методу лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Під нашим спостереженням та лікуванням протягом 2015-2019 років перебувало 95 хворих на червоний плоский лишай. Розподіл обстежених хворих за статтю та віком приведений у таблиці 2.1. Серед взятих на облік пацієнтів чоловічої статі було – 38, жіночої – 57, відповідно 40,0 та 60,0 %.

Таблиця 2.1 - Розподіл обстежених хворих на червоний плоский лишай за статтю та віком

| Вік (роки) | Хворі на червоний плоский лишай | | | | |
|------------|---------------------------------|--------|-------|--------|---------------------------------|
| | Чоловіки | | Жінки | | Загальна кількість хворих, n=95 |
| | n=38 | % | n=57 | % | |
| 21-30 | 11 | 11,6 % | 4 | 4,21 % | 15 |
| 31-40 | 5 | 5,26 % | 4 | 4,21 % | 9 |
| 41-50 | 3 | 3,16 % | 13 | 13,7 % | 16 |
| 51-60 | 9 | 9,47 % | 21 | 22,1 % | 30 |
| 61-70 | 10 | 10,5 % | 13 | 13,7 % | 23 |
| 71-80 | 0 | 0 | 2 | 2,11 % | 2 |

Вік хворих коливався від 21 до 75 років та в середньому становив $49,8 \pm 1,5$ рік. В групі чоловіків середній вік становив $45,8 \pm 2,8$ років, а в групі жінок - $52,5 \pm 1,7$. В цілому, переважали пацієнти віком 51-60 років. В групі чоловіків переважали хворі віком 21-30 (11 осіб – 11,6 %), а у групі жінок – пацієнтки віком 51-60 років (21 особа – 22,1 %).

Переважну більшість хворих становило міське населення – 57 хворих (60,0 %). У сільській місцевості проживало 38 хворих (40,0 %). В структурі

обстежених хворих службовців було 8, робітників – 31, студентів – 11, працівників сільського господарства – 27, непрацюючих – 18.

Серед клінічних форм червоного плоского лишая розподіл серед хворих такий: типова (класична) – 69 пацієнтів, верукозна – 14 хворих, пігментна форма – 8 пацієнтів, пемфігоїдна – 4 пацієнти.

Усі хворі були поділені на 2 групи: основну, до якої увійшли 48 пацієнтів, та порівняльну, яка складалася із 47 хворих. Пацієнти обох груп були подібні за площею ураження, важкістю перебігу, тривалістю хвороби, віком та статтю. Групи формувалися шляхом випадкової вибірки. Хворі порівняльної групи отримували загальноприйняте лікування згідно Наказу МОЗ України № 312 від 08.05.2009 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання», а саме – левоцетиризин, седасен та карсил. Пацієнти основної групи отримували комплексне лікування, яке включало на тлі базової терапії препарати декамевіт, атоксіл та альфа-ліпон.

Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб віком від 21 до 65 років, які звернулись з метою профілактичних оглядів до Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру в 2015-2018 рр.

При роботі із зазначеними групами осіб автор дотримувалася загальних вимог і положень біоетики, що схвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), а також затвердженням Етичного комітету ЗДМУ та ICH/GCP. У відповідності до Гельсінської декларації про права пацієнта всіх обстежуваних осіб до початку дослідження знайомили з метою, методикою процедур дослідження, після чого хворі добровільно і власноруч підписували форму інформованої згоди на участь у даному дослідженні.

Критерії включення в дослідження:

- наявність червоного плоского лишая ;
- згода на участь у дослідженні.

Критерії не включення у дослідження:

- вагітність і годування дитини;
- супутня онкопатологія;
- гострі інфекційні захворювання;
- полівалентна алергія в анамнезі;
- прийом лікарських препаратів, що впливають на фармакокінетику запропонованих автором ліків;
- вживання наркотичних речовин;
- зловживання алкоголем;
- хронічні захворювання нирок;
- ішемічна хвороба серця;
- артеріальна гіпертензія;
- ревматичні захворювання;
- цукровий діабет 1 та 2 типу;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

З метою оцінки ефективності запропонованої автором схеми лікування і загальноприйнятої терапії, хворі основної та порівняльної груп були розподілені на підгрупи за тяжкістю перебігу: підгрупу з легким перебігом склали хворі на червоний плоский лишай з площею ураження до 10 %, свербіжем легкого ступеня, про який пацієнти згадують після спрямованих запитань; підгрупу з перебігом середнього ступеня важкості склали хворі з площею ураження 11 – 30 %, свербіжем середньої інтенсивності, який турбував вдень і не заважав засинати. Серед обстежених нами хворих на ЧПЛ не виявлено пацієнтів з важким перебігом дерматозу (хворі з площею ураження більше 30 %, інтенсивним свербіжем незалежно від часу доби, який спричиняв значний дискомфорт та порушував засинання).

Розподіл хворих залежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби представлений у таблиці 2.2. У 32 (33,68 %) хворих встановлено легкий ступінь тяжкості, з них чоловіків 10 (26,32 %) та жінок 22 (38,60 %).

Найчисленнішою виявилась група хворих із середнім ступенем тяжкості червоного плоского лишая – 63 (66,32 %) хворих, з них чоловіків було 28 (73,68 %) та жінок 35 (61,40 %).

Таблиця 2.2 - Розподіл хворих на червоний плоский лишай залежно від тяжкості перебігу хвороби

| Ступінь тяжкості червоного плоского лишая | Кількість хворих (n=95) | Чоловіки (n=38) | Жінки (n=57) |
|---|-------------------------|-----------------|--------------|
| Легкий | 32 (33,7 %) | 10 (26,3 %) | 22 (38,6 %) |
| Середній | 63 (66,3 %) | 28 (73,7 %) | 35 (61,4 %) |

2.2. Методи лікування обстежених хворих на червоний плоский лишай

Лікування пацієнтів з ЧПЛ основної та порівняльної груп розпочинали з призначення лікування згідно Наказу МОЗ України № 312 від 08.05.2009 року “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на червоний плоский лишай”.

З метою корекції виявлених токсично-метаболических порушень пацієнтам основної групи були додатково призначені препарати декамевіт, атоксіл та альфа-ліпон. Така схема лікування раніше не застосовувалася і відповідно, не вивчалися зміни в процесах ПОЛ та рівень гомоцистеїну під їх впливом.

Атоксіл – ентеросорбент, який виробляється на підприємстві Орісил-Фарм (м. Калуш, Україна). Діюча речовина – кремнію діоксид (високодисперсний). Дозволений до застосування фармакологічним комітетом України Наказом МОЗ України № 905 від 01.12.2014.

Полівітамінний комплекс декамевіт, виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна), містить у своєму складі вітаміну А ацетату (ретинолу ацетат) 6600 МО, α -токоферолу ацетату (вітаміну Е) 10 мг, тіаміну гідрохлориду (вітаміну В1) 20 мг, рибофлавіну (вітаміну В2) 10мг, піридоксину

гідрохлориду (вітаміну В6) 20 мг, кислоти аскорбінової (вітаміну С) 200 мг, кислоти фолієвої (вітаміну В9) 2 мг, нікотинамиду (вітаміну РР) 50 мг, рутину (вітаміну Р) 20 мг, метіоніну 200 мг, ціанокобаламіну (вітаміну В12) 0,1 мг та дозволений до застосування Наказом МОЗ України № 669 від 04.07.2016 року.

Альфа-ліпон – метаболічний препарат, 1 таблетка якого містить альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти 300 мг. Дозволений до застосування Наказом МОЗ України № 406 від 04.05.2016

Спосіб призначення препаратів та дозування регулювались інструкціями з їх використання. Методика запропонованого нами комплексного і патогенетично обґрунтованого методу лікування була наступною: пацієнтам основної групи з ЧПЛ середнього ступеня важкості додатково до стандартного лікування (левоцетиризин по 1 табл 1 раз на добу 20 днів, седасен 1 капсула 2 рази на добу 20 днів, карсил по 1 табл. 3 рази на добу 30 днів) застосовували декамевіт по 1 таблетці 1 раз на добу після їжі протягом трьох тижнів, атоксіл у вигляді суспензії (1 ст. ложка атоксілу на одну третину склянки води) за 1,5 години до їжі 2 рази на добу впродовж двох тижнів та α -ліпоєву кислоту по 300 мг 2 рази на добу 21 день; пацієнтам із ЧПЛ легкого ступеня важкості призначали декамевіт по 1 таблетці 1 раз на добу після їжі протягом трьох тижнів, атоксіл у вигляді суспензії (1 ст. ложка атоксілу на одну третину склянки води) за 1,5 години до їжі 2 рази на добу впродовж 10 днів та α -ліпоєву кислоту по 300 мг 1 раз на добу протягом трьох тижнів.

Для місцевого лікування застосовували кортикостероїдний крем мометазону – 1 раз на добу.

Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб (17 чоловіків та 18 жінок) віком від 21 до 65 років. Групи формували за допомогою випадкової вибірки. Дослідження було відкритим, проспективним, порівняльним. Оцінку ефективності та безпеки комплексного методу лікування хворих на червоний плоский лишай проводили шляхом порівняння із загальноприйнятою схемою лікування, яка не включала запропонованих препаратів. Застосовані у

комплексному лікуванні препарати призначали хворим основної групи за їх згодою, керуючись принципами біоетики, протягом 2015-2018 років, протокол засідання комітету з біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова №8 від 05.09.2016 року та № 1 від 25.05.2020р.

2.3. Біохімічні методи дослідження

Дослідження виконано в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.). Забір крові здійснювали в стандартних умовах з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з ЕДТА та без антикоагулянту. Сироватку крові та ЕДТА плазму отримували зразу ж після взяття шляхом центрифугування при 1500 об/хв. протягом 20 хв. ТХО-фільтрат крові готували шляхом змішування крові з 10 % трихлороцтовою кислотою у співвідношенні 1:10, далі центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. та відбирали надосад (ТХО-фільтрат) у мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C до проведення аналізу.

Вміст гомоцистеїну (ГЦ) визначали у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою діагностичного комерційного набору «Homocystein EIA» (Axis-Shield, Великобританія). Забір крові для дослідження проводили з кубітальної вени натще. Дослідження проводили імуноферментним методом на аналізаторі Statfax 303 Plus компанії Awarnes technologis із дотриманням інструкції з процедури проведення лабораторного аналізу, що додавалася до діагностичного набору. Принцип методу полягає у перетворенні зв'язаного гомоцистеїну у S-аденозил-L-гомоцистеїн та подальшому аналізі вмісту L-гомоцистеїну шляхом спектрофотометричного вимірювання активності пероксидази, що приймає участь у його імуноферментному перетворенні. Спектрофотометрію проводили на довжині хвилі 450 нм. Концентрацію гомоцистеїну виражали в мкмоль/л.

Визначення пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) в плазмі крові проводили за методом Габріелян [29]. Плазму крові обробляли 10 % розчином трихлороцтової кислоти (співвідношення плазми і кислоти 1:0,5). Далі проводили центрифугування при швидкості 3000 обертів на хвилину протягом 30 хвилин. До 0,5 мл надосаду додавали 4,5 мл дистильованої води та проводили спектрофотометрію при довжині хвилі 254 нм. Вміст пептидів середньої молекулярної маси виражали в одиницях оптичної щільності (од.опт.щ), що еквівалентно показнику екстинції.

Вміст карбонільних груп білків (КГБ) у сироватці крові визначали за способом, запропонованим Шевчук С.В. та співавт [53, 139]. Принцип методу полягає у здатності карбонільних груп білків (чи окисно модифікованих білків) з 2,4-динітрофенілгідрaziном утворювати фенілгідрaзони, що мають характерний спектр поглинання. Хід визначення: до 0,1 мл сироватки крові додавали 0,5 мл 0,5N розчину HCl, 0,2 мл 0,2 % розчину 2,4-динітрофенілгідрaziну на 0,8N розчині HCl. Суміш інкубували 10 хвилин при 20°C, потім осаджували білки 0,3 мл 10 % розчином CCl_3COOH , центрифугували упродовж 10 хвилин при 3000 об/хв. Осад білків двічі промивали 1,0 мл 5 % розчину CCl_3COOH та центрифугували 10 хвилин при 3000 об/хв. До осаду білків додали 1 мл 0,9 % розчину NaCl та 1 мл 5 % розчину NaOH. Інкубували 20 хвилин при кімнатній температурі. Фотометрію проводили при довжині хвилі 490 нм. Кількість карбонільних груп і білків розраховували за калібрувальним графіком. Концентрацію карбонільних груп білків виражали у нмоль / мг протеїну.

Вміст малонового диальдегіду (МД) у сироватці крові визначали за методикою Р.А. Тімірбулатової [132], що ґрунтується на його здатності реагувати з 0,5 % розчином тіобарбітурової кислоти з утворенням забарвленого комплексу, який має максимум світлопоглинання при довжині хвилі 540 нм. Хід визначення: до 0,5 мл сироватки крові додавали 1 мл 20 % розчину трихлороцтової кислоти та центрифугували 10 хвилин при 3000 об/хв. До

надосадової рідини додавали 1 мл 2N розчину соляної кислоти та 1 мл 0,5 % розчину тіобарбітурової кислоти. Після 15 хв кип'ятіння на водяній бані та центрифугування при 3000 об/хв протягом 10 хв вимірювали оптичну щільність дослідної рідини при довжині хвилі 540 нм. Вміст МД в сироватці крові виражали в мкмоль/л.

Дієнові кон'югати визначали в плазмі крові за методом В.Г. Гаврилова, М.И. Мишкорудной [30]. Метод базується на здатності ліпідів з подвійними зв'язками і кетоновими групами поглинати ультрафіолетові промені з довжиною хвилі 233 нм. Хід визначення: до 0,2 мл плазми додавали 2 мл гептану, доводили рН до 2,0, інтенсивно струшували, протягом 30 хвилин відстоювали, відбирали гептановий шар та фотометрували при довжині хвилі 233 нм. В якості контрольної проби використовували зразок, що містив замість плазми 0,2 мл води. Вміст дієнових кон'югатів в плазмі крові виражали у од.опт.щ. / мл

Вміст відновленого глутатіону визначали за реакцією з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойною) кислотою (реактив Елмана), яка супроводжується утворенням забарвленого тіонітрофенільного аніону з максимумом світлопоглинання при довжині хвилі 400 нм [187]. Хід визначення: до 0,2 мл трихлороцтового фільтрату крові додавали 2,0 мл 0,25М ТРІС-НСL буферу з рН 8,4 та 0,4 мл реактиву Елмана. Інкубація становила 10 хв при кімнатній температурі. Вимірювали оптичну густину відносно контролю буферного розчину. Спектрофотометрію проводили при довжині хвилі 400 нм. Вміст глутатіону в трихлороцтовому фільтраті крові виражали в мкмоль/л.

Активність каталази (Ка) визначали методом, запропонованим М. О. Королук та співавт. [65]. Принцип методу оснований на здатності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкі забарвлені комплекси. Хід визначення: реакцію запускали додаванням до 0,1 мл сироватки крові 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Реакцію зупиняли через 10 хв додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність утвореного забарвлення оцінювали спектрофотометрично при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку

замість перекису водню вносили 2 мл води. Активність каталази в сироватці крові виражали в мккат/л.

Дослідження активності супероксиддисмутази (СОД) у сироватці крові проводили спектрофотометричним методом, який базується на визначенні ступеня гальмування реакції окиснення кверцетину супероксидним аніон-радикалом при кімнатній температурі [66]. Реакційна суміш складалася з 1 мл 0,1М розчину фосфатного буфера, рН 7,8, який містив 0,08 мМ етилендіамінтетраацетат (ЕДТА), 0,8 мМ тетраметилетилендіамін (ТЕМЕД), 2,4 мл H_2O і 0,1 мл гомогенату (в розведенні 1 : 500). Реакцію ініціювали внесенням у реакційне середовище 0,1 мл розчину кверцетину. Контрольна проба не містила сироватки крові. Оптичні спектри поглинання контрольної і дослідної проб реєстрували на спектрофотометрі за довжини хвилі 406 нм (кювета 10 мм) проти води двічі: в момент внесення кверцетину і через 20 хв після цього. Активність ензиму виражали в ум.од / мг білку.

Вміст загального білку в сироватці крові визначали біуретовим методом з використанням стандартного набору фірми Філісіт-Діагностика, Україна.

2.4 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів, а також їх графічну інтерпретацію проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0, Coreldraw 7.0 та стандартного пакету прикладних програм “Office Professional 2013” [140, 172]. Результати представляли у вигляді середньої арифметичної та середньої помилки середньої ($M \pm m$). Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу використовували критерій згоди Колмогорова-Смірнова. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Для визначення ступеня взаємозв'язку між показниками проводили кореляційний

аналіз за допомогою критерію рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r). Різницю між показниками різних груп вважали достовірною при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ В ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Згідно сучасних статистичних даних у загальній структурі дерматологічної захворюваності ЧПЛ складає від 0,78 % до 2,5 % усіх шкірних захворювань, а серед захворювань слизової оболонки ротової порожнини – 35 % [228]. Дерматоз зустрічається у представників усіх рас різних вікових груп та у обох статей. Виявлено, що слизова оболонка частіше уражається у жінок від 40 до 60 років [146]. ЧПЛ зустрічається частіше у осіб жіночої статі старших 50 років, а у осіб чоловічої статі дерматоз діагностують частіше у молодому віці [57]. Захворюваність на червоний плоский лишай в Україні становить приблизно 5 %. Серед дорослого населення Вінницької області в 2017 р. поширеність ЧПЛ складала 20,94 на 100 тис. населення. Захворюваність на даний дерматоз частіше зустрічається у міського населення.

Поширеність різних клінічних форм, численні висипання, часте виникнення інтенсивного свербіжу, нерідко тривала втрата працездатності, відсутність стійкості психоемоційної сфери хворих та як результат – виразний негативний вплив хвороби на якість життя, рецидивуючий перебіг переконують у необхідності детального та послідовного вивчення клінічних, епідеміологічних, функціональних особливостей та механізмів розвитку дерматозу та розробки нових методів комплексного патогенетичного лікування. Спираючись на принципи доказової медицини, на цей час існує необхідність у розробці таких засобів сучасної терапії хворих на ЧПЛ, які б враховували, насамперед, форму та стадію дерматозу, механізми його розвитку та були ефективними, безпечними, мали позитивну фармакоекономіку та водночас не погіршували якість життя хворих, що проходять лікування.

Завданням даного розділу стало вивчення клініко-епідеміологічних особливостей перебігу ЧПЛ у обстежених нами хворих.

ЧПЛ частіше діагностувався у пацієнтів віком 51- 60 та 61-70 років (31,6 % та 24,2 % відповідно), найрідше – 31-40 років (9,5 %) та 71-80 років (2,1 %). Переважну більшість хворих склали жінки (60 %).

До групи дослідження увійшли пацієнти віком від 21- 75 років (таблиця 3.1)

Таблиця 3.1 - Віковий розподіл хворих на червоний плоский лишай

| Віковий період (роки) | Хворі на ЧПЛ (n=95) | |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Абсолютна кількість хворих | У % від загальної кількості |
| 21-30 | 15 | 15,8 |
| 31-40 | 9 | 9,5 |
| 41-50 | 16 | 16,8 |
| 51-60 | 30 | 31,6 |
| 61-70 | 23 | 24,2 |
| 71-80 | 2 | 2,1 |

Найбільш ранній початок ЧПЛ відмічався в 19 – річному віці, найпізніший – у 70 – річному. Розподіл хворих за тривалістю перебігу ЧПЛ наведено в таблиці 3.2. Вперше діагноз виставляється через значний час від початку симптомів.

Таблиця 3.2 - Розподіл хворих на червоний плоский лишай за тривалістю захворювання

| Тривалість дерматозу | Хворі на ЧПЛ (n=95) | |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Абсолютна кількість хворих | У % від загальної кількості |
| Менше 2 років | 68 | 71,6 |
| Більше 2 років | 27 | 28,4 |

З наведеної таблиці видно, що більшість (71,6 %) пацієнтів страждають на ЧПЛ менше 2 років, у таких пацієнтів була відсутня ремісія в анамнезі.

Серед чинників, що сприяли появі симптомів ЧПЛ пацієнти частіше всього вказували на перенесений стрес і нервову напругу – у 57 (60 %) осіб, загострення захворювань шлунково-кишкового тракту – у 12 (12,6 %), перенесені гострі респіраторні захворювання – у 12 (12,6 %), 10 пацієнтів (10,5 %) не змогли назвати причину появи дерматозу, 4 (4,3 %) пацієнти вказували на застосування медикаментів та хімічних речовин.

Результати вивчення тригерних чинників виникнення ЧПЛ у обстежених нами хворих наведені на рис. 3.3.



Рисунок 3.3 - Тригерні чинники виникнення червоного плоского лишая

Для детального вивчення клінічних проявів ЧПЛ була використана класифікація С.І. Довжанського (1990). Клінічні форми хворих, що перебували під нашим спостереженням, представлені на рис. 3.4. Встановлено, що серед хворих на ЧПЛ переважала типова форма, а пемфігоїдна зустрічалася дуже рідко.

У хворих, які перебували під нашим наглядом, частіше спостерігалась прогресуюча стадія хвороби – у 83 осіб (87,4 %), стадія стабілізації – у 10 осіб (10,5 %), регресу – у 2 осіб (2,1 %).

У 69 (72,6 %) хворих діагностовано типову форму; у 14 (14,7 %) – гіпертрофічну; у 8 (8,4 %) – пігментну; у 4 (4,2 %) – пемфігоїдну.



Рисунок 3.4 – Розподіл хворих за клінічними формами червоного плоского лишая.

Для типової форми ЧПЛ характерними були тривалий перебіг і часті рецидиви. Серед суб'єктивних скарг 65 (68 %) пацієнтів з папульозною формою ЧПЛ відмічали у себе свербіж. Інтенсивність і тривалість свербіжу були різними: від слабкого і тимчасового до виснажливого і тривалого. У 4 (6 %) хворих свербіж був відсутній. Висипка представлена папулами розміром від 2 до 6 мм синюшно-червоного, фіолетового, коричнево-червоного кольору полігональної форми. Елементи висипки мали плоску поверхню з пупкоподібним западанням в центрі. При боковому освітленні вузлики мали воскоподібний блиск. На поверхні визначалась смугастість у вигляді сітки Уікхема – *rete Wickham*.

Висипка локалізувалася на шкірі згинальних поверхонь, передпліч, пахвинних западинах, на бокових поверхнях тулуба, животі, поперековій ділянці, внутрішній поверхні стегон, статевих органах, гомілках, ділянці гомілковостопних суглобів. Папули були схильні до симетричного розташування. У 60 (63 %) хворих з папульозною формою ЧПЛ відмічалось ураження слизової оболонки ротової порожнини. Типовими клінічними проявами були сріблясто-білі папули на незмінній поверхні слизової оболонки щік, перехідних складок губ, язика. Папули схильні до злиття, з утворенням дуг та смуг у вигляді характерного "мережива".

У 4 (5,8 %) пацієнтів з папульозною формою ЧПЛ зареєстровано ексудативно-гіперемічну форму ураження слизової оболонки ротової порожнини. Для цієї форми характерними були набряклість слизової оболонки, застійна гіперемія з типовими папулами з характерним малюнком у вигляді "папороті". Хворі скаржились на болючість під час прийому їжі, відчуття сухості і стягнутості в ротовій порожнині.

Гіпертрофічна форма ЧПЛ спостерігалась у 14 (14,7 %) хворих. Характерними були згруповані щільні бородавчаті розростання у вигляді окремих бляшок фіолетового або буро-червоного кольору, вкриті сіро-білими лусочками, які щільно прилягали до папул. Локалізація – передня поверхня гомілок, тильна поверхня стоп, кісточки у 10 (71,4 %) хворих. У 4 (28,6 %) пацієнтів висипка розташовувалась на шкірі попереку та ліктів.

Пемфігоїдна форма рідко зустрічається, ми виявили її у 4 (4,2 %) хворих. У таких пацієнтів поряд з типовою папульозною висипкою визначались пухирі розміром від просяного зерна до горошини з серозним вмістом. У 3 (75 %) пацієнтів пухирі розташовувались на незмінній слизовій оболонці твердого піднебіння та щік в оточенні білих папул, або на тлі гіперемії в ділянці язика та м'якого піднебіння. Покришка пухирів щільна, симптом Нікольського був негативним. У одного пацієнта відмічалось ураження шкіри. Відмічались пухирі на тлі сформованої папульозної висипки на гомілках. Пухирі після розкриття

залишали по собі ерозивну поверхню з серозними виділеннями. Хворі скаржились на болючість в місці новоутворених ерозій, утруднення споживання їжі незалежно від її консистенції. Загальний стан хворих відрізнявся загальною слабкістю та схудненням.

Для пігментної форми характерними були інтенсивна пігментація та папульозна висипка. Колір висипки – темно-коричневий. У всіх 8 пацієнтів, у яких ми виявили таку форму ЧПЛ, визначалися пігментації та дрібні полігональні папули.

Клінічні прояви дерматозу формувалися в певній послідовності, що дає можливість виділити такі стадії: прогресуючу (рис. 3.5), стабілізації (рис. 3.6) та регресу (рис. 3.7).

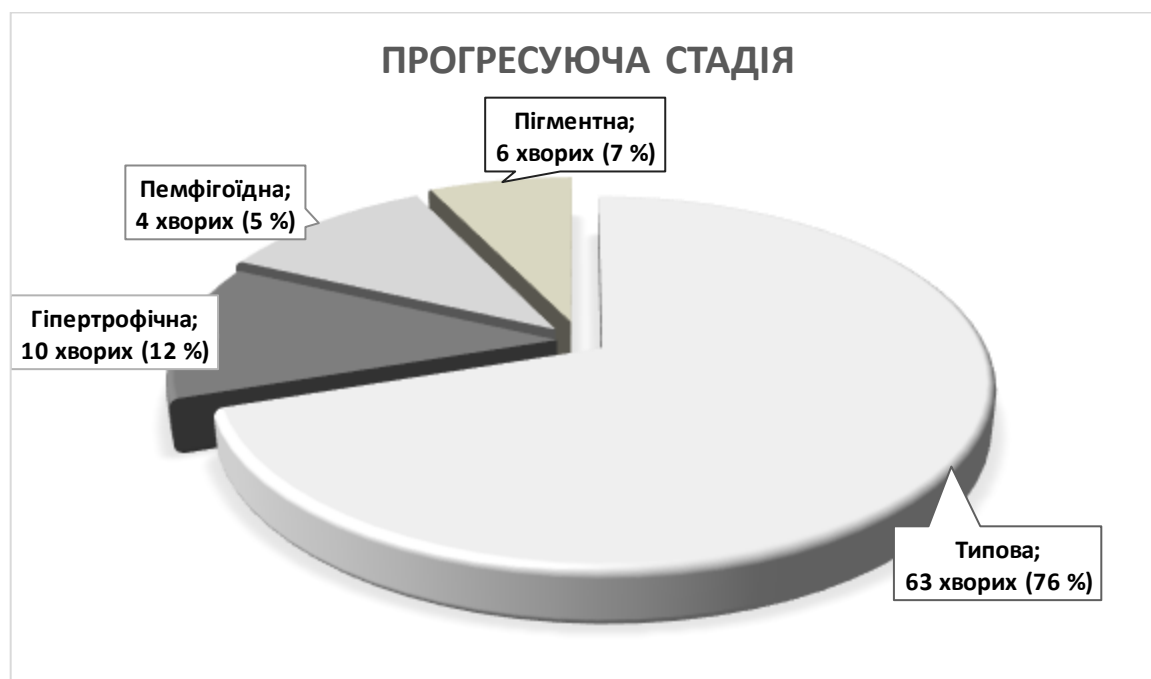


Рисунок 3.5 - Форми червоного плоского лишая у хворих у прогресуючій стадії.

Для стадії прогресування характерною була поява свіжої папульозної висипки зі схильністю до периферичного росту з можливим формуванням бляшок. Забарвлення папул було яскравим та насиченим, переважно червоного та фіолетового кольору. На поверхні визначалась сітка Уікхема. Тривалість

стадії прогресування була від двох тижнів до шести місяців. Пацієнти скаржились на інтенсивний свербіж.

В стадії стабілізації не спостерігалось появи нових елементів висипки. Висипка набувала застійний характер і проявлялася папулами з синюшним чи бурим забарвленням, до поверхні яких щільно прилягали тонкі напівпрозорі лусочки. Суб'єктивні симптоми, зокрема свербіж, турбували рідше.

В стадії регресу висипка сплещувалась, набувала бурого або коричневого кольору, зникав блиск. Зрідка турбував свербіж.

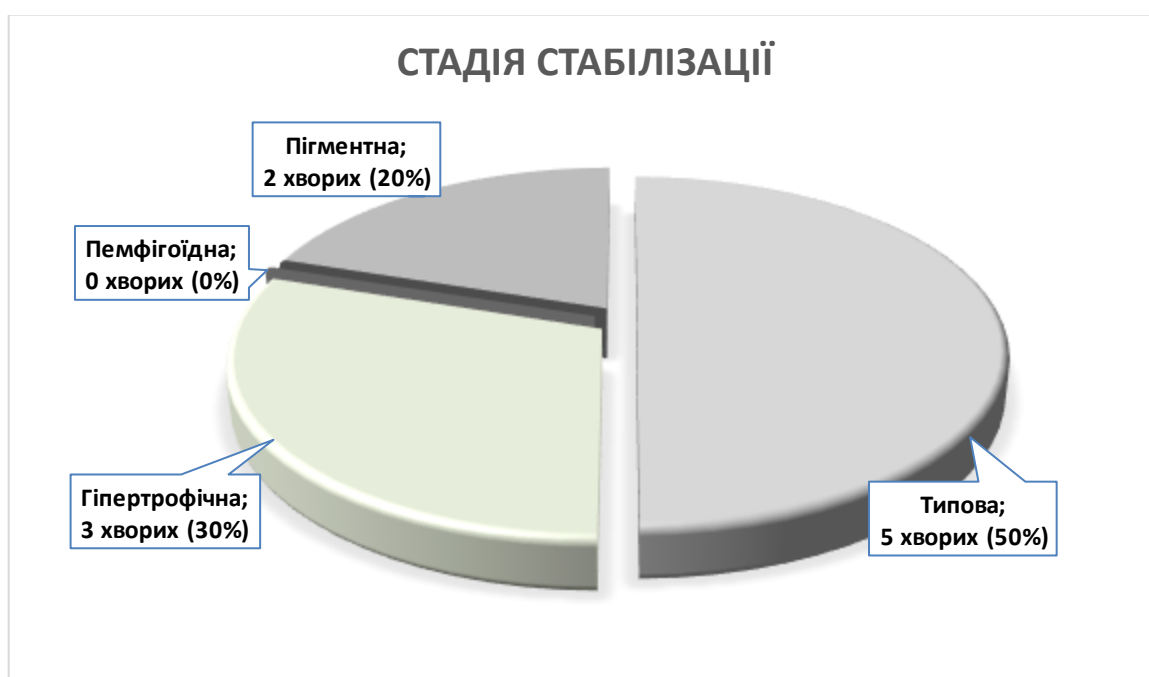


Рисунок 3.6 - Форми червоного плоского лишая у хворих в стадії стабілізації.

Хворі на ЧПЛ зверталися до лікаря нерівномірно протягом року. Звернення збільшувалося в холодний період року, зокрема, найбільше звернень пацієнтів було в жовтні – лютому (65 %). Рідше висипка виникала влітку (близько 15 %) і трохи частіше навесні (20 %).

Головним чином пацієнти серед причин загострення ЧПЛ відмічали стрес та психоемоційне навантаження – 30 (31.6 %), не змогли вказати причину – 61

(64,2 %), контакт із хімічними речовинами – 4 (4,2 %). На момент обстеження скарг з боку внутрішніх органів чи систем хворі не пред'являли.



Рисунок 3.7 - Форми червоного плоского лишая у хворих в стадії регресу.

У переважній більшості хворих виявлено середню важкість перебігу ЧПЛ – 63 (66,3 %), легку – у 32 (33,6 %). Середня важкість перебігу супроводжувалась вираженим постійним свербіжем, численною стійкою висипкою та ураженням слизових оболонок ротової порожнини, що було характерним для папульозної, верукозної та пемфігоїдної форм ЧПЛ. Легка ступінь важкості проявлялась можливим свербіжем або відчуттям стягнутості шкіри та характерними для ЧПЛ елементами висипки при папульозній та пігментній формах.

Загально клінічні лабораторні аналізи (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, RW крові) обстежених нами груп пацієнтів не виявили суттєвих порушень або ознак декомпенсації в роботі інших органів та систем.

Таким чином, результати клінічного обстеження 95 хворих на червоний плоский лишай свідчать, що переважну кількість пацієнтів складають особи віком 51-70 років (53,8 %) та жіночої статі (60 %). Найчастіше виявляється типова форма дерматозу (72,6 %), значно рідше - гіпертрофічна, пігментна та

пемфігоїдні форми (14,7 %, 8,4 % та 4,2 %, відповідно). У переважної більшості випадків типової, верукозної та пемфігоїдної форм (66,3 %) патологічний процес маніфестує дерматозом середньою ступеню важкості.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [81], [82].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В РОЗВИТКУ ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

За сучасними уявленнями ЧПЛ розглядається як поліфакторний процес із залученням імунної реактивності, обмінних, прооксидантно-антиоксидантних, ферментативних реакцій та накопиченням продуктів порушеного метаболізму в крові та інших органах, що і визначає подальший перебіг дерматозу.

В останні роки з'явилися дані про можливу участь порушення обміну ГЦ у патогенезі хронічних дерматозів. В Україні проведені дослідження, які виявили збільшення рівня ГЦ при псоріазі в різних вікових групах та при нейродерміті [4, 13, 97]. Показано, що в результаті порушення обміну ГЦ спостерігається ендотеліальна дисфункція, що призводить до посилення процесів перекисного окиснення ліпідів та, як наслідок, виснаження системи антиоксидантного захисту [26, 97]. Процеси пероксидації супроводжуються активацією окисної модифікації білків, їх взаємозв'язок доведено при багатьох хронічних дерматозах та ЧПЛ [37, 235, 279]. При порушенні прооксидантно – антиоксидантного гомеостазу в крові пацієнтів накопичуються високоактивні продукти розпаду білків клітин – пептиди середньої молекулярної маси, які виявлені при багатьох патологічних станах та є маркерами ендогенної інтоксикації [16, 21]. З огляду на зв'язок цих факторів між собою та їх несприятливий вплив на перебіг багатьох дерматозів можна припускати, щовказані фактори можуть мати вплив на перебіг ЧПЛ. Однак сьогодні відсутні дані про роль ГЦ при ЧПЛ та його вплив на процеси ендотоксикозу та пероксидації у таких хворих. Тому завданням цього розділу стало дослідження рівнів гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси, малонового

діальдегіду, дієнових кон'югатів, вмісту глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази, каталази та вивчення їх зв'язку із важкістю перебігу ЧПЛ.

4.1 Визначення вмісту гомоцистеїну в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку, статі, тяжкості та тривалості перебігу захворювання

Підвищення рівня ГЦ у плазмі крові є наслідком порушення рівноваги між продукцією амінокислоти та її метаболізмом, в результаті чого зменшується синтез гепариноїдів, відбувається активація серинових протеаз, індукований ГЦ оксидативний стрес, підвищуються рівні ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. Навіть короточасна гіпергомоцистеїнемія у здорових людей, яка виникає після навантаження метіоніном, супроводжується підвищенням у плазмі крові вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, F2-ізопростану та карбонільних груп білків [86]. Не виключено, що несприятливий вплив ГЦ може бути одним із чинників розвитку ЧПЛ.

Було обстежено 95 хворих на ЧПЛ (середній вік $49,8 \pm 1,5$ років), у 69 пацієнтів мала місце типова папульозна форма, у 14 – гіпертрофічна, у 4 – пемфігоїдна, у 8 хворих – пігментна форма захворювання. Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб ($41,6 \pm 2,4$ років).

Таблиця 4.1 - Метрологічні параметри рівня гомоцистеїну в сироватці крові практично здорових осіб (n=35) та хворих на червоний плоский лишай (n=95)

| M±m | σ | Медіана | Процентилі | | | | | |
|---------------------|------|---------|------------|------|------|------|------|------|
| | | | 5% | 10% | 25% | 75% | 90% | 95% |
| Здорові особи, n=35 | | | | | | | | |
| 3,40±0,07 | 0,43 | 3,38 | 3,05 | 3,09 | 3,12 | 3,50 | 4,21 | 4,24 |
| Хворі на ЧПЛ, n=95 | | | | | | | | |
| 11,1±0,15* | 1,47 | 11,0 | 9,70 | 9,80 | 10,5 | 11,7 | 12,4 | 13,9 |

Примітка: * - $p < 0,005$ щодо групи здорових осіб

Встановлено, що середній вміст ГЦ в сироватці крові хворих на ЧПЛ був суттєво, в 3,3 рази вищим, ніж у практично здорових осіб (табл. 4.1). Для більш детального встановлення діапазонів значень ГЦ у хворих та практично здорових осіб ми застосували метод процентильного аналізу. Встановлено, що у 80 % обстежених нами здорових осіб ($P_{10} - P_{90}$) вміст ГЦ коливався в межах 3,09 – 4,21 мкмоль/л. І водночас серед хворих на ЧПЛ мало місце стійке зміщення відповідних рівнів ГЦ в бік більш високих значень, величина рівнів ГЦ у проміжку $P_{10} - P_{90}$ становила 9,80 – 12,4 мкмоль/л.

Таблиця 4.2 - Ранжування рівнів гомоцистеїну в сироватці крові у здорових осіб та хворих на червоний плоский лишай за Jacobsen D.W.

| Вміст ГЦ в сироватці крові | Практично здорові особи, n=35 | | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--|-------------------------------|-----|---------------------|-------|
| | Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % |
| Оптимальний, ≤ 10 мкмоль/л | 35 | 100 | 16 | 16,8* |
| Високий нормальний, $>10 \leq 15$ мкмоль/л | 0 | 0 | 79 | 83,2* |
| Високий, >15 мкмоль/л | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примітка: * - $p < 0,01$ щодо групи здорових осіб

Додаткові докази поширеності субнормальних рівнів ГЦ у хворих на ЧПЛ ми отримали після проведеного ранжування рівнів ГЦ згідно відомих рекомендацій Jacobsen D.W. [99, 100, 101]. Встановлено, що оптимальний сироватковий рівень цієї амінокислоти (<10 мкмоль/л) у хворих на ЧПЛ зустрічається в 5,9 рази рідше, ніж у практично здорових осіб, і складає лише 16,8 %. В той же час високий нормальний (10-15 мкмоль/л) ГЦ реєстрували у 83,2 % пацієнтів. Слід зазначити, що у жодного з обстежених хворих на ЧПЛ рівень ГЦ на перевищував >15 мкмоль/л (табл. 4.2).

Нами виявлені певні статеві та вікові відмінності в рівнях ГЦ (табл. 4.3, 4.4). У пацієнтів з ЧПЛ старшого віку спостерігалась вірогідно вищі рівні ГЦ, ніж у осіб, молодших 40 років.

Таблиця 4.3 - Рівні гомоцистеїну в сироватці крові залежно від віку хворих на червоний плоский лишай ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| | | Вік ≤ 40 років, n=24 | Вік > 40 років, n=71 |
| | 1 | 2 | 3 |
| Гомоцистеїн сироватки крові, мкмоль/л | 3,40 \pm 0,07 | 10,5 \pm 0,17 P ₁₋₂ <0,001 | 11,3 \pm 0,11 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 |

Примітка: P – вірогідність показників у хворих різних груп

Таблиця 4.4 - Показники гомоцистеїну в сироватці крові залежно від статі хворих на червоний плоский лишай ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|--|
| | | Чоловіки, n=38 | Жінки, n=57 |
| | 1 | 2 | 3 |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | 3,40 \pm 0,07 | 11,5 \pm 0,19 P ₁₋₂ <0,001 | 10,8 \pm 0,16 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,01 |

Також встановлено, що середній рівень ГЦ у пацієнтів чоловічої статі був достовірно вищим від такого у пацієнтів жіночої статі.

Таблиця 4.5 - Рівень гомоцистеїну в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від площі поширення загального процесу ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|--|--|
| | | Площа ураження шкіри $\leq 10\%$, n=23 | Площа ураження шкіри 11-20%, n=12 | Площа ураження шкіри $\geq 21\%$, n=60 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Гомоцистеїн сироватки крові, мкмоль/л | 3,40 \pm 0,07 | 10,5 \pm 0,19 P ₁₋₂ <0,001 | 10,6 \pm 0,34 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 11,4 \pm 0,20 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,01 P ₃₋₄ <0,05 |

Враховуючи значну поширеність високих нормальних рівнів ГЦ серед обстежених хворих, ми проаналізували зв'язок між рівнем цієї амінокислоти та важкістю захворювання. З'ясувалось, що збільшення площі ураження шкіри асоціюється зі зростанням рівнів ГЦ у сироватці крові. Так у хворих з ураженням понад 20 % шкіри вміст ГЦ був достовірно вищим, ніж в групі пацієнтів з площею ураження до 10 % та у 3,4 рази перевищував такий у здорових осіб (табл. 4.5).

Подібні закономірності було виявлено і щодо важкості перебігу захворювання (таблиця 4.6). Так, рівень ГЦ у хворих на ЧПЛ з перебігом середньої важкості був достовірно вищим, на 10 % , ніж у пацієнтів з легким перебігом.

Таблиця 4.6 - Рівень гомоцистеїну в сироватці крові пацієнтів залежно від важкості перебігу ЧПЛ (M±m)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| | | Легкий ступінь важкості, n=32 | Середній ступінь важкості, n=63 |
| | | 1 | 2 |
| Гомоцистеїн сироватки крові, мкмоль/л | 3,40±0,07 | 10,4±0,14 P ₁₋₂ <0,001 | 11,4±0,21 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,002 |

Таблиця 4.7 - Рівень гомоцистеїну в сироватці крові залежно від тривалості перебігу ЧПЛ (M±m)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| | | Тривалість захворювання до 2 років, n=68 | Тривалість захворювання понад 2 років, n=27 |
| | | 1 | 2 |
| Гомоцистеїн сироватки крові, мкмоль/л | 3,40±0,07 | 10,9±0,12 P ₁₋₂ <0,001 | 11,6±0,18 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,002 |

Встановлено, що не лише збільшення важкості, але і збільшення тривалості дерматозу асоціювалося з більш високими рівнями ГЦ (табл. 4.7). Так, у пацієнтів, які страждали на ЧПЛ понад 2 роки, рівень цієї амінокислоти був достовірно вищим, ніж у пацієнтів, які хворіли менше 2 років.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що рівень ГЦ у сироватці крові хворих на ЧПЛ значно перевищує такий у здорових осіб. Гіпергомоцистеїнемія не була виявлена у жодного обстеженого хворого, проте переважна більшість пацієнтів мала високі нормальні рівні ГЦ ($>10 - \leq 15$ мкмоль/л). Встановлено, що рівень ГЦ виявляв певну залежність від віку та статі хворих. Найвищі рівні ГЦ реєструвалися у осіб з великою площею ураження шкіри, більш важким та тривалим перебігом ЧПЛ.

4.2 Оцінка рівнів пептидів середньої молекулярної маси в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку, статі, тяжкості та тривалості перебігу захворювання

Ендогенна інтоксикація є неспецифічним синдромом, що виникає в результаті підвищеного розпаду тканин, порушенні інактивації ендогенних токсинів [37] та може слугувати як тригером, так і патогенетичним механізмом ураження шкіри при ЧПЛ. Важливу роль мають фактори вторинної аутоагресії – лізосомальні ферменти, продукти неферментного протеоліза, олігопептиди, що входять до складу так званих молекул середньої маси та продуктів вільнорадикального окиснення [21]. Одним із маркерів ендотоксикозу є рівень пептидів середньої молекулярної маси. Ці білки здатні токсично діяти на процеси біосинтезу білка, пригнічувати активність лейкоцитів, проліферацію фібробластів, спричиняти імунодепресію [121]. Тому завданням даної частини дослідження стало оцінити рівні пептидів середньої молекулярної маси в крові хворих на ЧПЛ.

Отримані нами дані свідчать, що розвиток ЧПЛ асоціюється з посиленням процесів ендогенної інтоксикації. Так, вміст пептидів середньої молекулярної маси в сироватці крові хворих на ЧПЛ в 1,8 разів перевищує такий у практично здорових осіб і складає, відповідно, $0,430 \pm 0,001$ од.оп.щ проти $0,237 \pm 0,001$ од.оп.щ ($P < 0,001$). З'ясувалося, що рівні пептидів середньої маси практично не залежать від віку і статі хворих (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 - Показники пептидів середньої молекулярної маси в сироватці крові залежно від віку та статі хворих на ЧПЛ ($M \pm m$).

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | | |
|--|-------------------------------|--|--|--|--|
| | | Чоловіки, n=38 | Жінки, n=57 | Вік хворих ≤ 40 років, n=24 | Вік хворих > 40 років, n=71 |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Пептиди середньої молекулярної маси, од.оп.щ | $0,237 \pm 0,001$ | $0,424 \pm 0,003$ $P_{1-2} < 0,001$ | $0,432 \pm 0,004$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$ | $0,427 \pm 0,003$ $P_{1-4} < 0,001$ | $0,431 \pm 0,002$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{4-5} > 0,05$ |

Таблиця 4.9 - Вміст пептидів середньої молекулярної маси в плазмі крові хворих на ЧПЛ залежно від площі поширення загального процесу ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | |
|--|-------------------------------|---|--|--|
| | | Площа ураження шкіри $\leq 10\%$, n=23 | Площа ураження шкіри 11-20%, n=12 | Площа ураження шкіри $\geq 21\%$, n=60 |
| | | 1 | 2 | 3 |
| Пептиди середньої молекулярної маси, од.оп.щ | $0,237 \pm 0,001$ | $0,428 \pm 0,001$ $P_{1-2} < 0,001$ | $0,432 \pm 0,002$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$ | $0,431 \pm 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$ |

Також нами не було знайдено достовірних відмінностей рівнів вказаних маркерів ендогенної інтоксикації серед груп хворих з різною площею ураження.

Мала місце лише тенденція до зростання рівнів пептидів середньої маси по мірі збільшення тяжкості ураження шкіри (табл. 4.9).

В той же час збільшення важкості перебігу дерматозу асоціювалося з незначним, але достовірним збільшенням рівнів середніх молекулярних пептидів в крові (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 - Рівень пептидів середньої молекулярної маси в сироватці крові залежно від важкості перебігу ЧПЛ ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--|-------------------------------|--|--|
| | | Легкий ступінь важкості, n=32 | Середній ступінь важкості, n=63 |
| | | 1 | 2 |
| Пептиди середньої молекулярної маси, од.оп.щ | 0,237±0,001 | 0,428±0,001 P ₁₋₂ <0,001 | 0,435±0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,01 |

Певний зв'язок між важкістю процесів ендогенної інтоксикації був виявлений і щодо тривалості захворювання. Так, у пацієнтів з тривалістю ЧПЛ більше 2 років вміст пептидів середньої молекулярної маси був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з тривалістю менше 2 років (табл. 4.11)

Таблиця 4.11 - Показники пептидів середньої молекулярної маси в сироватці крові залежно від тривалості перебігу ЧПЛ ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--|-------------------------------|--|--|
| | | Тривалість захворювання до 2 років, n=68 | Тривалість захворювання понад 2 років, n=27 |
| | | 1 | 2 |
| Пептиди середньої молекулярної маси, од.оп.щ | 0,237±0,001 | 0,429±0,001 P ₁₋₂ <0,001 | 0,434±0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,02 |

Таким чином, формування ЧПЛ асоціюється з посиленням процесів ендогенної інтоксикації, які є найбільш виразними у хворих з тривалим та більш важким перебігом захворювання.

4.3 Дослідження вмісту продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку, тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри та тривалості дерматозу

Як відомо, оксидативний стрес є універсальним патологічним чинником багатьох захворювань людини, в тому числі і дерматозів. Перекисному окисненню підлягають поліненасичені жирні кислоти та, як наслідок, у тканинах утворюються вторинні радикали та гідроперекиси органічних сполук, що призводить до порушення роботи біологічної мембрани і руйнування клітини [156, 160]. Метою даного розділу стало дослідити активність процесів перекисного окиснення ліпідів та протеїнів у хворих на ЧПЛ.

Встановлено, що розвиток ЧПЛ асоціюється з посиленням процесів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків, на що вказує зростання сироваткових рівнів малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та карбонільних груп білків, у 2,0, 2,2 та 2,6 рази, відповідно, порівняно з практично здоровими особами (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 - Вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та карбонільних груп білків в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай та практично здорових осіб ($M \pm m$)

| Досліджувані показники, одиниці вимірювання | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n= 95 |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | 2,51±0,01 | 5,14±0,07* |
| Дієнові кон'югати, мкмоль/л | 1,87±0,03 | 4,13±0,05* |
| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну | 1,05±0,04 | 2,73±0,03* |

Примітка: * - $p < 0,005$ щодо групи здорових осіб.

При аналізі показників оксидативного стресу було встановлено, що у жінок, які страждають на ЧПЛ, вміст маркерів ліпопероксидації малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів є вірогідно вищим, а вміст маркера оксидативної модифікації протеїнів карбонільних груп білків є вірогідно меншим, ніж у хворих чоловіків, а збільшення віку хворих асоціювалося з достовірним збільшенням сироваткових рівнів усіх вивчених нами показників оксидативного стресу (табл. 4.14).

Таблиця 4.13 - Вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та карбонільних груп білків в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку та статі хворих на ЧПЛ ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | | |
|---|-------------------------------|--|---|--|---|
| | | Чоловіки, n=38 | Жінки, n=57 | Вік хворих ≤ 40 років, n=24 | Вік хворих > 40 років, n=71 |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | 2,51 \pm 0,01 | 4,91 \pm 0,04 P ₁₋₂ <0,001 | 5,29 \pm 0,03 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 | 5,04 \pm 0,02 P ₁₋₄ <0,001 | 5,17 \pm 0,03 P ₁₋₅ <0,001 P ₄₋₅ <0,01 |
| Дієнові кон'югати, мкмоль/л | 1,87 \pm 0,03 | 4,31 \pm 0,06 P ₁₋₂ <0,001 | 4,69 \pm 0,08 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 | 4,45 \pm 0,04 P ₁₋₄ <0,001 | 4,57 \pm 0,03 P ₁₋₅ <0,001 P ₄₋₅ <0,001 |
| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну | 1,05 \pm 0,04 | 2,90 \pm 0,05 P ₁₋₂ <0,001 | 2,63 \pm 0,02 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 | 2,63 \pm 0,04 P ₁₋₄ <0,001 | 2,77 \pm 0,05 P ₁₋₅ <0,001 P ₄₋₅ <0,05 |

Збільшення площі ураження шкіри у пацієнтів з ЧПЛ асоціювалось з тенденцією до зростання сироваткових рівнів продуктів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків, хоча ці зміни і не сягали достовірних значень (табл. 4.14).

Встановлено, що збільшення важкості дерматозу супроводжується тенденцією до зростання рівнів продуктів ліпопероксидації малонового

діальдегіду та дієнових кон'югатів та достовірним зростанням карбонільних груп окисно модифікованих білків (табл. 4.15).

Таблиця 4.14 - Вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та карбонільних груп білків в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від площі поширення загального процесу ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | |
|---|-------------------------------|--|--|--|
| | | Площа ураження шкіри $\leq 10\%$, n=23 | Площа ураження шкіри 11-20%, n=12 | Площа ураження шкіри $\geq 21\%$, n=60 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | 2,51 \pm 0,01 | 5,11 \pm 0,07 P ₁₋₂ <0,001 | 5,14 \pm 0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 5,17 \pm 0,07 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05 |
| Дієнові кон'югати, мкмоль/л | 1,87 \pm 0,03 | 4,54 \pm 0,07 P ₁₋₂ <0,001 | 4,55 \pm 0,06 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 4,67 \pm 0,09 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05 |
| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну | 1,05 \pm 0,04 | 2,68 \pm 0,04 P ₁₋₂ <0,001 | 2,62 \pm 0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 2,78 \pm 0,06 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05 |

Таблиця 4.15 - Вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та карбонільних груп білків в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від важкості перебігу ЧПЛ ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|--|
| | | Легкий, n=32 | Середній, n=63 |
| | 1 | 2 | 3 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | 2,51 \pm 0,01 | 5,19 \pm 0,12 P ₁₋₂ <0,001 | 5,25 \pm 0,09 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |

Продовження таблиці 4.15

| | | | |
|---|-----------|--------------------------------------|--|
| Дієнові кон'югати, мкмоль/л | 1,87±0,03 | 4,50±0,12 P ₁₋₂ <0,001 | 4,65±0,09 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |
| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну | 1,05±0,04 | 2,59±0,08 P ₁₋₂ <0,001 | 2,84±0,07 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05 |

Водночас збільшення тривалості захворювання асоціювалося з достовірним збільшення рівнів як продуктів ліпопероксидації, так і оксидативної модифікації білків (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 - Показники пептидів середньої молекулярної маси в сироватці крові залежно від тривалості перебігу червоний плоский лишай (M±m).

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|---|-------------------------------|--|--|
| | | Тривалість захворювання до 2 років, n=68 | Тривалість захворювання понад 2 років, n=27 |
| | | 1 | 2 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | 2,51±0,01 | 5,08±0,07 P ₁₋₂ <0,001 | 5,30±0,04 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,02 |
| Дієнові кон'югати, мкмоль/л | 1,87±0,03 | 4,48±0,09 P ₁₋₂ <0,001 | 4,70±0,04 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05 |
| Карбонільні групи білків, нмоль/мг | 1,05±0,04 | 2,64±0,08 P ₁₋₂ <0,001 | 2,96±0,07 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,01 |

Таким чином, у пацієнтів, які страждають на ЧПЛ, реєструється посилення процесів оксидативного стресу та накопичення продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів. При цьому найвищі рівні вказаних метаболітів виявляли у хворих з більш важким та тривалим перебігом дерматозу.

4.4 Дослідження вмісту глутатіону, активності супероксиддисмутази та каталази залежно від тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу та віку хворих

Відомо, що контроль оксидативних реакцій здійснюється антиоксидантною системою. До ферментної ланки останньої належать супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, фосфоліпаза, глутатіонредуктаза, до неферментних сполук – ретинол, тироксин, глутатіон, убіхінон, вітаміни К, С, А, Е та інші [5, 147]. Відновлений глутатіон і ферменти його регенерації та обміну створюють глутатіонову систему, яка є потужним фактором антиоксидантного захисту від пероксидів, ксенобіотиків, активних форм кисню. Супероксиддисмутаза – найсильніший фермент першої ланки антиоксидантного захисту, що сприяє перетворенню супероксидного радикала кисню в перекис водню та молекулярний кисень. Особливу роль відіграє каталаза, яка перешкоджає впливу пероксиду водню на клітини. Даний фермент розщеплює його на молекулярний кисень і воду [20, 34].

Завданням цього розділу роботи стало вивчення окремих показників антиоксидантного захисту у хворих на ЧПЛ.

Отримані нами дані свідчать, що формування ЧПЛ супроводжується несприятливими змінами показників антиоксидантного захисту. Так, вміст відновленого глутатіону знизився на 29,6 %, активність супероксиддисмутази та каталази крові знизилась на 44,2 % та 47,2 %, відповідно, порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 4.17).

Аналіз показників стану антиоксидантної системи засвідчив практичну відсутність вікових та гендерних особливостей у хворих на ЧПЛ. Лише активність каталази крові у жінок було незначно, але достовірно вищою, ніж у чоловіків (табл. 4.18).

Таблиця 4.17 - Вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази крові хворих на червоний плоский лишай та практично здорових осіб ($M \pm m$).

| Досліджувані показники, одиниці вимірювання | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n= 95 |
|---|-------------------------------|---------------------|
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | 7,20±0,08 | 5,07±0,11* |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | 68,2±0,18 | 38,1±1,08* |
| Каталаза, мккат/л | 58,5±0,40 | 30,9±1,04* |

Примітка: * - $p < 0,005$ щодо групи здорових осіб.

Таблиця 4.18 - Вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази крові хворих на червоний плоский лишай залежно від віку та статі хворих на ЧПЛ ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | | |
|--|-------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | | Чоловіки, n=38 | Жінки, n=57 | Вік хворих ≤40 років, n=24 | Вік хворих >40 років, n=71 |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | 7,20±0,08 7 | 5,01±0,14 $P_{1-2} < 0,001$ | 5,09±0,11 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$ | 5,03±0,09 $P_{1-4} < 0,001$ | 5,10±0,05 $P_{1-5} < 0,001$ $P_{4-5} > 0,05$ |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | 68,2±0,18 | 36,8±1,12 $P_{1-2} < 0,001$ | 38,9±1,59 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$ | 37,4±1,62 $P_{1-4} < 0,001$ | 38,3±1,29 $P_{1-5} < 0,001$ $P_{4-5} > 0,05$ |
| Каталаза, мккат/л | 58,5±0,40 | 29,2±0,87 $P_{1-2} < 0,001$ | 32,1±0,55 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,01$ | 32,2±0,92 $P_{1-4} < 0,001$ | 30,5±0,82 $P_{1-5} < 0,001$ $P_{4-5} > 0,05$ |

Як свідчать дані, наведені в таблиці 4.19, збільшення площі ураження шкіри у хворих на ЧПЛ не супроводжувалось достовірними змінами вивчених показників.

Таблиця 4.19 - Вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази крові хворих на червоний плоский лишай залежно від площі поширення загального процесу ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | |
|--|-------------------------------|---|--|--|
| | | Площа ураження шкіри $\leq 10\%$, n=23 | Площа ураження шкіри 11-20%, n=12 | Площа ураження шкіри $\geq 21\%$, n=60 |
| | | 1 | 2 | 3 |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | 7,20 \pm 0,08 | 5,10 \pm 0,12 P ₁₋₂ <0,001 | 5,18 \pm 0,15 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 5,02 \pm 0,06 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05 |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | 68,2 \pm 0,18 | 38,5 \pm 0,89 P ₁₋₂ <0,001 | 39,1 \pm 1,78 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 37,5 \pm 0,71 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05 |
| Каталаза, мккат/л | 58,5 \pm 0,40 | 31,97 \pm 0,68 P ₁₋₂ <0,001 | 33,9 \pm 1,62 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 | 29,8 \pm 0,76 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05 |

Встановлено суттєво більшу залежність показники стану антиоксидантної системи виявляли щодо важкості дерматозу. Так вміст відновленого глутатіону виявляв тенденцію до зниження, а активність супероксиддисмутази та каталази крові вірогідно знижувалась у пацієнтів з середньотяжким перебігом хвороби, порівняно з пацієнтами з легким перебігом ЧПЛ (табл. 4.20).

В той же час тривалість захворювання суттєво не вплинула на виразність змін у системі антиоксидантного захисту, на що вказують співставні значення відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази та каталази крові у хворих з тривалістю захворювання менше та більше 2 років (табл. 4.21).

Таблиця 4.20 - Вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази крові хворих на червоний плоский лишай залежно від важкості перебігу ЧПЛ ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| | | Легкий ступінь важкості, n=32 | Середній ступінь важкості, n=63 |
| | 1 | 2 | 3 |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | 7,20±0,09 | 5,15±0,10 P ₁₋₂ <0,001 | 5,01±0,07 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | 68,2±0,18 | 39,5±0,81 P ₁₋₂ <0,001 | 37,1±0,72 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |
| Каталаза, мккат/л | 58,5±0,40 | 33,4±0,71 P ₁₋₂ <0,001 | 29,5±0,75 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 |

Кореляційний аналіз засвідчив, що вміст ГЦ в сироватці крові виявляв помірний прямий зв'язок з рівнем карбонільних груп білків та слабкий обернений зв'язок з активністю антиоксидантних ензимів та вмістом відновленого глутатіону (табл. 4.22). Вміст карбонільних груп білків прямо корелював з рівнями продуктів ліпопероксидації та обернено корелював з активністю антиоксидантних ензимів.

Таким чином ми встановили, що у хворих на ЧПЛ формується несприятливий метаболічний патерн, який характеризується зростанням вмісту гомоцистеїну (у 3,3 раза), пептидів середньої молекулярної маси (у 1,8 раза), продуктів ліпопероксидації ліпідів малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів (у 2,0 та 2,2 раза), продуктів оксидативної модифікації білків - карбонільних груп білків (у 2,6 раза), на тлі виснаження вмісту відновленого глутатіону, зменшення активності антиоксидантних ензимів супероксиддисмутази та каталази крові (на 29,6 %, 44,2 % та 47,2 %, відповідно). Найбільш виразні зміни реєструються у пацієнтів з більшою важкістю та тривалістю захворювання.

Таблиця 4.21 - Вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази крові хворих залежно від тривалості перебігу червоного плоского лишая ($M \pm m$).

| Показник дослідження, одиниця виміру | Практично здорові особи, n=35 | Хворі на ЧПЛ, n=95 | |
|--|-------------------------------|--|---|
| | | Тривалість захворювання до 2 років, n=68 | Тривалість захворювання понад 2 років, n=27 |
| | | 1 | 2 |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | 7,20±0,087 | 5,09±0,071 P ₁₋₂ <0,001 | 5,01±0,069 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | 68,2±0,18 | 38,4±0,91 P ₁₋₂ <0,001 | 37,2±1,39 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |
| Каталаза, мккат/л | 58,5±0,40 | 31,6±1,31 P ₁₋₂ <0,001 | 29,4±1,97 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ >0,05 |

Таблиця 4.22 - Коефіцієнти кореляції (r) між рівнем гомоцистеїну, показниками, ендотоксикозу та оксидативного стресу у хворих на червоний плоский лишай (n=95)

| Показники | КГБ | МД | ДК | Ка | СОД | ВГ | ПСММ |
|--------------------------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--------|
| Гомоцистеїн (ГЦ) | 0,56** | 0,14 | 0,14 | -0,42 * | -0,39* | -0,28* | 0,19 |
| Карбонільні групи білків (КГБ) | | 0,53** | 0,53** | -0,73** | -0,68** | -0,47** | 0,29* |
| Малоновий діальдегід (МД) | | | 0,90** | -0,40* | -0,31* | -0,39* | 0,05 |
| Дієнові кон'югати (ДК) | | | | -0,40* | -0,30* | -0,39* | 0,05 |
| Каталаза (Ка) | | | | | 0,70** | 0,51** | -0,30* |
| Супероксиддисмутаза (СОД) | | | | | | 0,64** | -0,21* |
| Відновлений глутатіон (ВГ) | | | | | | | 0,01 |

Примітка: * - P<0,05, ** - P<0,01.

Таким чином, одержані нами результати досліджень обґрунтовують доцільність включення в комплексне лікування гіпогемістатичних, детоксикаційних та антиоксидантних засобів, що дозволить коригувати виявлені зміни показників та суттєво оптимізувати ведення таких хворих.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [80], [81], [223].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ, ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

У попередньому розділі ми представили результати наших досліджень, які засвідчили, що у хворих на ЧПЛ формується низка несприятливих метаболічних змін, а саме зростання рівнів гомоцистеїну, маркерів ендогенної інтоксикації, продуктів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків на тлі виснаження вмісту відновленого глутатіону та зменшення активності антиоксидантних ензимів. При цьому найбільш виразні зміни виявлено у пацієнтів з більш важким та тривалим перебігом захворювання. Це стало обґрунтуванням для розробки комплексному лікуванні ЧПЛ із застосуванням засобів з гіпогомоцистеїнемічною, детоксикаційною та антиоксидантною дією у комплексному лікуванні ЧПЛ з метою корекції виявлених змін.

Тому завданням наступного розділу стало дослідити вплив комплексного лікування з включенням полівітамінного засобу декамевіту, антиоксиданту альфа-ліпону (тіоктової кислоти) та сорбенту атоксілу на рівень гомоцистеїну, ступінь ендотоксикозу, стан антиоксидантних систем та активність процесів пероксидації ліпідів та білків у хворих на ЧПЛ.

Усі обстежені хворі отримували рекомендоване Наказом МОЗ №312 від 08.05.2009 [1] лікування, яке включало левоцетиризин по 1 табл 1 раз на день 20 днів, седасен 1 капсула 2 рази на добу 20 днів, карсил по 1 табл. 3 рази на день 30 днів та мометазон мазь місцево. Випадковим чином пацієнти були поділені на дві групи лікування. Пацієнти основної групи додатково отримували декамевіт, який містить фолієву кислоту, піридоксин та ціанокобаламін, які, як відомо, мають гіпогомоцистеїнемічну дію, а також ентеросорбент – діоксид кремнію та

антиоксидант тіоктову кислоту. Програма лікування хворих наведена в таблиці 5.1. Основна група лікування та група порівняння були репрезентативні за статтю, віком, важкістю та тривалістю перебігу дерматозу.

Таблиця 5.1 - Програма лікування хворих на червоний плоский лишай основної групи та групи порівняння

| Лікарський засіб | Основна група лікування, n=48 | | Група порівняння, n=47 | |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | Легкий перебіг, n=17 | Перебіг середньої важкості, n=31 | Легкий перебіг, n=15 | Перебіг середньої важкості, n=35 |
| Мометазон | місцево, 2 рази на день, 14 днів | | | |
| Левोцетиризин | 5 мг на добу 20 днів | | | |
| Седасен | 1 капс. на добу 20 днів | | | |
| Карсил | 67, 5 мг на добу 30 днів | | | |
| Декамевіт | 1 табл. на добу 21 днів | | | |
| Атоксіл | 4 г на добу 10 днів | 4 г на добу 14 днів | | |
| Тіоктова кислота | 300 мг на добу 21 день | 600 мг на добу 21 день | | |

5.1 Динаміка змін вмісту гомоцистеїну в сироватці крові хворих на ЧПЛ в процесі комплексного лікування

Отримані нами дані свідчать, що лікування ЧПЛ сприяло достовірному зниженню рівня ГЦ як в групі порівняння, так і в основній групі (табл. 5.2). При цьому в основній групі спостерігали достовірно більше зниження рівня ГЦ в сироватці крові, ніж в групі порівняння, на 49,7 % проти 25,7 %. Зменшення активності запального процесу в шкірі і слизових під впливом традиційного лікування мало позитивний вплив на рівні ГЦ. Проте рівні ГЦ після курсу лікування не сягали таких у здорових осіб.

Аналіз динаміки рівня ГЦ у хворих з різною площею ураження засвідчив, що позитивний вплив традиційного та запропонованого нами лікування спостерігався незалежно від площі ураження шкіри (табл. 5.3). В той же час

додавання до схеми лікування препаратів з гіпогомоцистеїнемічною, дезінтоксикаційної, антиоксидатною дією сприяло суттєво більшому зниженню рівня ГЦ. Так у хворих основної групи з площею ураження менше 10 %, 10-20 % та більше 20 % рівень цієї амінокислоти знизився в 1,96, 2,01 та 2,02 рази, відповідно проти 1,37, 1,38 та 1,29 рази в групі порівняння.

Таблиця 5.2 - Рівні гомоцистеїну в сироватці крові хворих під впливом лікування ($M \pm m$)

| Період обстеження | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | Практично здорові особи, n=35 |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | Основна група лікування, n=48 | Група порівняння, n=47 | |
| До лікування | 11,7±0,32 | 10,4±0,42 | 3,40±0,07 |
| Після лікування | 5,88±0,18* | 7,88±0,15* | |
| Динаміка, мкмоль/л | -5,85±0,12# | -2,72±0,04 | |

Примітки: * – $P < 0,001$ порівняно зі станом до лікування;

– $P < 0,001$ порівняно з групою порівняння.

Таблиця 5.3 - Динаміка рівнів гомоцистеїну (мкмоль/л) в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від площі поширення загального процесу під впливом лікування ($M \pm m$)

| Площа ураження шкіри <10 % | | Площа ураження шкіри від 10 до 20 % | | Площа ураження шкіри > 21 % | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Основна група лікування, n=13 | Група порівняння, n=10 | Основна група лікування, n=7 | Група порівняння, n=5 | Основна група лікування, n=28 | Група порівняння, n=35 |
| До лікування | | | | | |
| 11,1±0,30 | 9,82±0,09 | 11,1±0,90 | 9,88±0,25 | 12,2±0,10 | 10,6±0,60 |
| $P_1 < 0,001$ | | $P_1 > 0,05$ | | $P_1 < 0,05$ | |
| Після лікування | | | | | |
| 5,65±0,45 $P_2 < 0,001$ | 7,16±0,13 $P_2 < 0,001$ | 5,52±0,54 $P_2 < 0,001$ | 7,16±0,29 $P_2 < 0,001$ | 6,08±0,17 $P_2 < 0,001$ | 8,22±0,08 $P_2 < 0,001$ |
| $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | |

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;

2. P_2 – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Наші дані свідчать, що позитивний вплив як традиційного, так і запропонованого нами лікування на вміст ГЦ у хворих з легким та середньо важким перебігом був позитивним. Проте в основній групі рівень ГЦ у хворих з легким та середньо важким перебігом знизився в 1,96 та 2,01 рази, тоді як в групі порівняння лише у 1,37 та в 1,29 рази (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 - Динаміка рівнів гомоцистеїну (мкмоль/л) в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від важкості перебігу під впливом лікування ($M \pm m$)

| Ступінь важкості захворювання | | | |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Легкий перебіг | | Перебіг середньої важкості | |
| Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=15 | Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=35 |
| До лікування | | | |
| 10,9±0,30 | 9,84±0,09 | 12,2±0,19 | 10,6±0,60 |
| $P_1 < 0,01$ | | $P_1 < 0,05$ | |
| Після лікування | | | |
| 5,55±0,39 | 7,16±0,12 | 5,55±0,39 | 7,16±0,12 |
| $P_2 < 0,001$ | $P_2 < 0,001$ | $P_2 < 0,001$ | $P_2 < 0,001$ |
| $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | |

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P_2 – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Дослідження впливу тривалості дерматозу на динаміку рівнів ГЦ засвідчило, що незалежно від «стажу» захворювання гіпогомоцистеїнемічний ефект мав місце в обох групах лікування. В той же час більш істотна позитивна динаміка мала місце при запропонованій нами програмі лікування: вміст ГЦ знизився практично вдвічі у хворих з перебігом дерматозу більше 2 років та менше років, проти 1,5 рази в групі порівняння (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 - Динаміка рівнів гомоцистеїну (мкмоль/л) в сироватці крові хворих на ЧПЛ залежно від тривалості перебігу червоний плоский лишай під впливом лікування ($M \pm m$)

| Тривалість ЧПЛ | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Менше до 2 років | | Більше 2 років | |
| Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=37 | Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=10 |
| До лікування | | | |
| 11,42±0,10 | 10,42±0,53 | 12,30±0,30 | 10,25±0,37 |
| $P_1 < 0,05$ | | $P_1 < 0,001$ | |
| Після лікування | | | |
| 5,86±0,25 $P_2 < 0,001$ | 7,96±0,17 $P_2 < 0,001$ | 5,92±0,27 $P_2 < 0,001$ | 7,58±0,36 $P_2 < 0,001$ |
| $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | |

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P_2 – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

В попередньому розділі нами було показано, що вміст ГЦ в сироватці крові хворих на ЧПЛ виявляє певну залежність від віку і статі хворих. Тому ми проаналізували динаміку рівнів цієї амінокислоти у пацієнтів різної статі та вікових груп в процесі лікування. Виявилось, що вік та стать суттєво не впливають на ступінь зниження ГЦ. В той час мала місце суттєво більша позитивна динаміка у хворих, які додатково приймали декамевіт, атоксіл, тіоктову кислоту. Так у осіб основної групи молодше 40 років та старше 40 років вміст цієї амінокислоти знизився в 1,9 та 2,1 рази, в той час як в групі порівняння, відповідно, в 1,2 та 1,3 рази. Рівень ГЦ у чоловіків основної групи достовірно знизився 1,9 рази, у жінок – в 2 рази, тоді як в групі порівняння, відповідно, в 1,3 та 1,4 рази (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 - Динаміка рівнів гомоцистеїну (мкмоль/л) в сироватці крові хворих на ЧПЛ залежно від віку та статі хворих на червоний плоский лишай до та після комплексного лікування у основній та порівняльній групах ($M \pm m$).

| Вік хворих на ЧПЛ | | | | Стать | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ≤ 40 років, n=24 | | > 40 років, n=71 | | Чоловіки, n=38 | | Жінки, n=57 | |
| Основна група, n=13 | Група порівняння, n=11 | Основна група, n=35 | Група порівняння, n=36 | Основна група, n=20 | Група порівняння, n=18 | Основна група, n=28 | Група порівняння, n=29 |
| До лікування | | | | | | | |
| 11,1 \pm 0,39 | 9,73 \pm 1,70 | 12,0 \pm 0,20 | 10,6 \pm 0,19 | 12,3 \pm 0,60 | 10,5 \pm 1,08 | 11,3 \pm 0,10 | 10,3 \pm 0,19 |
| $P_1 > 0,05$ | | $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | |
| Після лікування | | | | | | | |
| 6,17 \pm 0,37 $P_2 < 0,001$ | 7,99 \pm 0,40 $P_2 > 0,05$ | 5,78 \pm 0,20 $P_2 < 0,001$ | 7,85 \pm 0,16 $P_2 < 0,001$ | 6,55 \pm 0,07 $P_2 < 0,001$ | 8,23 \pm 0,28 $P_2 < 0,05$ | 5,41 \pm 0,16 $P_2 < 0,001$ | 7,66 \pm 0,14 $P_2 < 0,001$ |
| $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | |

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;

2. P_2 – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Таким чином встановлено, що традиційне лікування хворих на ЧПЛ асоціюється з незначним, але достовірним зниженням рівнів ГЦ в сироватці крові. Додавання до комплексу лікування препаратів з гіпогомоцистеїнемічною, дезінтоксикаційною, антиоксидантною дією сприяє значному зниженню рівнів ГЦ в сироватці крові, яке реєструється у осіб обох статей, різного віку, різної тривалості дерматозу та важкості захворювання.

5.2 Динаміка змін вмісту пептидів середньої молекулярної маси в крові хворих на ЧПЛ в процесі комплексного лікування

Отримані нами дані свідчать, що традиційне лікування ЧПЛ сприяє зменшенню біохімічних проявів ендотоксикозу, на що вказує на достовірне, на

20,0 % зменшення рівня пептидів середньої молекулярної маси. Додавання до комплексу лікування декаметіву, атоксілу та тіоктової кислоти сприяло достовірно більшому, на 28,6 %, зниженню цього показника. В той же час вміст пептидів середньої маси в жодній із груп наприкінці лікування не сягав такого у практично здорових осіб (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 - Динаміка рівнів пептидів середньої молекулярної маси у хворих на ЧПЛ під впливом лікування ($M \pm m$)

| Період обстеження | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | Практично здорові особи, n=35 |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | Основна група лікування, n=48 | Група порівняння, n=47 | |
| До лікування | 0,434±0,002 | 0,426±0,002 | 0,237±0,001 |
| Після лікування | 0,310±0,001* | 0,341±0,006* | |
| Динаміка, од.оп.щ | -0,120±0,001# | -0,080±0,002 | |

Примітки: * – $P < 0,001$ порівняно зі станом до лікування;

– $P < 0,001$ порівняно з групою порівняння.

З метою оцінки факторів, що впливали на коливання середнього рівня ПСММ нами проведено аналіз отриманих даних залежно від площі поширення запального процесу до та після проведення комплексного лікування у основній, та порівняльній групах (таблиця 5.9). З'ясувалось, що позитивний вплив на маркер ендотоксикозу мав місце у хворих з мінімальною площею ураження, так і у хворих з ураженням більше 20 % шкіри. Слід відмітити, що найбільшу позитивну динаміку ми спостерігали у основній групі лікування. Серед пацієнтів, які отримували додатково декаметів, атоксіл та тіоктову кислоту найбільше зниження рівнів ПСММ реєструвалось у підгрупах з площею ураження більше 10 та більше 20 %, – зниження вмісту пептидів середньої молекулярної маси сягало 40,1 %.

Таблиця 5.9 - Динаміка рівнів пептидів середньої молекулярної маси (од.оп.щ) в плазмі крові хворих залежно від площі загального процесу під впливом лікування ($M \pm m$)

| Площа ураження шкіри <10 % | | Площа ураження шкіри від 10 до 20 % | | Площа ураження шкіри > 21 % | |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Основна група лікування, n=13 | Група порівняння, n=10 | Основна група лікування, n=7 | Основна група лікування, n=13 | Група порівняння, n=10 | Основна група лікування, n=7 |
| До лікування | | | | | |
| 0,426±0,001 | 0,431±0,003 | 0,434±0,006 | 0,428±0,008 | 0,439±0,001 | 0,424±0,003 |
| $P_1 > 0,05$ | | $P_1 > 0,05$ | | $P_1 \leq 0,001$ | |
| Після лікування | | | | | |
| 0,310±0,002 $P_2 < 0,001$ | 0,343±0,003 $P_2 < 0,001$ | 0,310±0,003 $P_2 < 0,001$ | 0,342±0,007 $P_2 < 0,001$ | 0,311±0,001 $P_2 < 0,001$ | 0,340±0,008 $P_2 < 0,001$ |
| $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | | $P_1 < 0,001$ | |

Примітки: 1. P_1 – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P_2 – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Подібні зміни мали місце в групах хворих з різною важкістю захворювання. Вміст ПСММ у хворих на ЧПЛ основної групи з легким та середнім перебігом достовірно знизився, відповідно, в 1,37 та 1,40 рази, відповідно, в той час як у хворих групи порівняння лише в 1,26 та 1,24 рази (табл. 5.10)

Таблиця 5.10 - Динаміка рівнів пептидів середньої молекулярної маси (од.оп.щ) в плазмі крові хворих на червоний плоский лишай залежно від важкості перебігу під впливом лікування ($M \pm m$)

| Ступінь важкості захворювання | | | |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Легкий перебіг | | Перебіг середньої важкості | |
| Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=15 | Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=35 |
| До лікування | | | |
| 0,427±0,001 | 0,431±0,004 | 0,438±0,001 | 0,424±0,003 |
| $P_1 > 0,05$ | | $P_1 < 0,01$ | |

Продовження таблиці 5.10

| Після лікування | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 0,310±0,002 P ₂ <0,001 | 0,343±0,003 P ₂ <0,001 | 0,311±0,013 P ₂ <0,001 | 0,341±0,008 P ₂ <0,001 |
| P ₁ <0,01 | | P ₁ <0,01 | |

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P₂ – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Встановлено, що тривалість дерматозу істотно не впливала на ступінь зниження ПСММ в основній групі лікування та групі порівняння. В той же час в групі хворих, які додатково отримували декамевіт, атоксіл та тіоктову кислоту виявлялось більш суттєве цього маркеру ендотоксикозу, ніж в групі традиційного лікування – 40,0 % проти 24,1 % (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 - Динаміка рівнів пептидів середньої молекулярної маси (од.оп.щ) в плазмі крові хворих на червоний плоский лишай залежно від тривалості перебігу під впливом лікування (M±m)

| Тривалість ЧПЛ | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Менше до 2 років | | Більше 2 років | |
| Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=37 | Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=10 |
| До лікування | | | |
| 0,432±0,002 | 0,425±0,003 | 0,437±0,001 | 0,431±0,004 |
| P ₁ >0,05 | | P ₁ >0,05 | |
| Після лікування | | | |
| 0,311±0,001 P ₂ <0,001 | 0,341±0,007 P ₂ <0,001 | 0,312±0,001 P ₂ <0,001 | 0,342±0,004 P ₂ <0,001 |
| P ₁ <0,001 | | P ₁ <0,001 | |

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P₂ – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Таким чином, додаткове призначення хворим на ЧПЛ препаратів з гіпогомоцистеїнемічною, дезінтоксикаційною та антиоксидантною дією сприяло суттєво більшому зниженню вмісту маркерних для ендотоксикозу пептидів

середньої молекулярної маси, ніж у пацієнтів, які отримували традиційне лікування, при цьому такий позитивний вплив мав місце незалежно від площі ураження, важкості захворювання та тривалості ЧПЛ.

5.3 Динаміка змін вмісту продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в крові хворих на червоний плоский лишай в процесі комплексного лікування

Встановлено, що застосування традиційної терапії ЧПЛ мало позитивний вплив на рівень маркерних молекул ліпопероксидації (малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) та продуктів оксидативної модифікації білків (карбонільних груп білків), і вміст вказаних речовин знизився на 20,2 %, 23,0 % та 23,6 %, відповідно (табл. 5.12). Запропоноване нами лікування сприяло більш істотній позитивній динаміці маркерів оксидативного стресу: вміст малонового діальдегіду, дієнових ко'югатів та карбонільних груп білків знизився, відповідно, на 33,1 %, 37,2 % та 50,1 %. Зазначимо, що в жодній групі лікування вказані показники не сягали рівнів обстежених нами практично здорових осіб.

Таблиця 5.12 - Динаміка рівнів маркерів оксидативного стресу в крові хворих на червоний плоский лишай під впливом лікування ($M \pm m$)

| Період обстеження | Хворі на ЧПЛ, n=95 | | Практично здорові особи, n=35 |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | Основна група n=48 | Група порівняння n=47 | |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | | | |
| До лікування | 5,28±0,06 | 4,99±0,29 | 2,51±0,01 |
| Після лікування | 3,53±0,12* | 3,98±0,15* | |
| Динаміка, мкмоль/л | -1,75±0,07# | -1,01±0,10 | |
| Дієнові конюгати, мкмоль/л | | | |
| До лікування | 4,68±0,06 | 4,39±0,20 | 1,87±0,03 |
| Після лікування | 2,90±0,10* | 3,38±0,14* | |
| Динаміка, мкмоль/л | -1,74±0,07# | -1,01±0,11 | |

Продовження таблиці 5.12

| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну | | | |
|---|-------------|------------|-----------|
| До лікування | 3,09±0,12 | 2,37±0,12 | 1,05±0,04 |
| Після лікування | 1,54±0,06* | 1,81±0,06* | |
| Динаміка, нмоль/мг протеїну | -1,55±0,07# | -0,56±0,05 | |

Примітки: * – P<0,001 порівняно зі станом до лікування;

– P<0,001 порівняно з групою порівняння.

Таблиця 5.13 - Динаміка маркерів оксидативного стресу в крові хворих на червоний плоский лишай залежно від площі поширення загального процесу під впливом лікування (M±m)

| Площа ураження шкіри <10 % | | Площа ураження шкіри від 10 до 20 % | | Площа ураження шкіри > 21 % | |
|---|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------|
| Основна група, n=13 | Група порівняння, n=10 | Основна група, n=7 | Група порівняння, n=5 | Основна група, n=28 | Група порівняння, n=35 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л, до лікування | | | | | |
| 5,06±0,07 | 5,04±0,20 | 5,30±0,14 | 4,63±0,30 | 5,37±0,07 | 4,70±0,10 |
| P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л, після лікування | | | | | |
| 3,58±0,15 | 4,03±0,10 | 3,49±0,33 | 3,83±0,20 | 3,51±0,15 | 3,95±0,10 |
| P ₂ <0,001 | P ₂ ≤0,001 | P ₂ <0,01 | P ₂ >0,05 | P ₂ <0,001 | P ₂ <0,001 |
| P ₁ <0,05 | | P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,05 | |
| Дієнові конюгати, мкмоль/л, до лікування | | | | | |
| 4,47±0,04 | 5,08±0,30 | 4,70±0,16 | 4,30±0,60 | 4,78±0,08 | 4,19±0,20 |
| P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| Дієнові конюгати, мкмоль/л, після лікування | | | | | |
| 2,98±0,16 | 3,64±0,2 | 2,89±0,34 | 3,23±0,50 | 2,93±0,08 | 3,32±0,09 |
| P ₂ <0,001 | P ₂ <0,01 | P ₂ <0,01 | P ₂ >0,05 | P ₂ <0,001 | P ₂ <0,001 |
| P ₁ <0,05 | | P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,05 | |

Продовження таблиці 5.13

| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну, до лікування | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 2,84±0,10 | 2,47±0,29 | 2,81±0,20 | 2,10±0,46 | 3,20±0,10 | 2,38±0,13 |
| P ₁ >0,05 | | P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| Карбонільні групи білків, нмоль/мг протеїну, після лікування | | | | | |
| 1,51±0,03 | 1,91±0,14 | 1,41±0,25 | 1,74±0,22 | 1,58±0,08 | 1,79±0,07 |
| P ₂ <0,01 | P ₂ >0,05 | P ₂ <0,01 | P ₂ >0,05 | P ₂ <0,001 | P ₂ <0,001 |
| P ₁ <0,05 | | P ₁ >0,05 | | P ₁ >0,05 | |

Аналіз показників оксидативного стресу залежно від площі ураження засвідчив, що обсяг ураженої шкіри суттєво не впливав на динаміку показників в процесі лікування (табл. 5.13). В той же час запропоноване нами лікування сприяло більш істотному зниженню маркерів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків, ніж традиційне лікування ЧПЛ. Так рівень малонового діальдегіду в основній групі пацієнтів з різною площею ураження знижувався практично на 40 %, тоді як в групі порівняння на 19-20 %. Вміст дієнових кон'югатів у пацієнтів основної групи знижувався на 50-60 %, тоді як в групі порівняння лише на 30-40 %. Найбільш істотних змін зазнавав рівень карбонільних груп білків. У пацієнтів, які додатково отримували декамевіт, атоксіл та тіоктову кислоту, рівень вказаних продуктів оксидативної модифікації білків знизився на 90-100 %, тоді як у пацієнтів групи порівняння лише на 20-50%.

Подібні закономірності виявлено нами і в групах хворих з різною важкістю перебігу ЧПЛ. Так, рівень малонового діальдегіду в основній групі хворих з легким та середньо-тяжким перебігом знизився на 44,1 % та 53,0 %, тоді як в групі порівняння лише на 24,1 % та 18,9 % відповідно. Рівень дієнових кон'югатів у хворих з легким перебігом та перебігом середньої тяжкості протягом лікування знизився на 48,7 % та 52,9 %, в той час як в групі порівняння лише на 20,1 % та 18,9 %. Найбільших змін зазнавав вміст карбонільних груп білків: у пацієнтів основної групи з легким та середньотяжким перебігом він

знизився на 88,1 % та 99,0 %, у пацієнтів групи традиційного лікування на 25,7 % та 33,0 % (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 - Динаміка маркерів оксидативного стресу в сироватці крові залежно від важкості перебігу червоний плоский лишай під впливом лікування ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Ступінь важкості захворювання | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Легкий перебіг | | Перебіг середньої важкості | |
| | Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=15 | Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=35 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/л | До лікування | | | |
| | 5,09±0,07 | 4,90±0,20 | 5,38±0,06 | 4,70±0,11 |
| | P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| | Після лікування | | | |
| | 3,53±0,16 P ₂ <0,001 | 3,96±0,10 P ₂ <0,01 | 3,52±0,16 P ₂ <0,001 | 3,95±0,10 P ₂ <0,001 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,05 | |
| Дієнові конюгати, мкмоль/л | До лікування | | | |
| | 4,5±0,08 | 4,82±0,40 | 4,78±0,06 | 4,19±0,20 |
| | P ₁ >0,05 | | P ₃₋₄ ≤0,05 | |
| | Після лікування | | | |
| | 2,94±0,16 P ₂ <0,001 | 3,50±0,20 P ₂ <0,05 | 2,94±0,07 P ₂ <0,001 | 3,32±0,09 P ₂ <0,001 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,01 | |
| Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну | До лікування | | | |
| | 2,80±0,10 | 2,34±0,25 | 3,24±0,10 | 2,38±0,13 |
| | P ₁ >0,05 | | P ₁ ≤0,001 | |
| | Після лікування | | | |
| | 1,49±0,06 P ₂ <0,001 | 1,85±0,12 P ₂ >0,05 | 1,56±0,09 P ₂ <0,001 | 1,79±0,07 P ₂ <0,001 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ >0,05 | |

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P₂ – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Таблиця 5.15 - Показники МДА, ДК в сироватці крові залежно від тривалості перебігу червоний плоский лишай до та після комплексного лікування у основній та порівняльній групах ($M \pm m$).

| Показник дослідження | Тривалість перебігу захворювання | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Менше до 2 років | | Більше 2 років | |
| | Основна група, n=31 | Група порівняння, n=37 | Основна група, n=17 | Група порівняння, n=10 |
| Малоновий диальдегід, мкмоль/л | До лікування | | | |
| | 5,14±0,04 | 4,77±0,10 | 5,54±0,02 | 4,76±0,30 |
| | P ₁ <0,01 | | P ₁ <0,05 | |
| | Після лікування | | | |
| | 3,6±0,14 P ₂ <0,001 | 3,94±0,08 P ₂ <0,001 | 3,40±0,17 P ₂ <0,001 | 4,00±0,20 P ₂ <0,001 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,05 | |
| Дієнові конюгати, мкмоль/л | До лікування | | | |
| | 4,54±0,04 | 4,40±0,20 | 4,94±0,04 | 4,30±0,30 |
| | P ₁ >0,05 | | P ₁ <0,05 | |
| | Після лікування | | | |
| | 3,01±0,06 P ₂ <0,001 | 3,35±0,08 P ₂ <0,001 | 2,80±0,16 P ₂ <0,001 | 3,50±0,20 P ₂ <0,001 |
| | P ₁ <0,01 | | P ₁ <0,05 | |
| Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну | До лікування | | | |
| | 2,90±0,10 | 2,37±0,13 | 3,35±0,20 | 2,35±0,26 |
| | P ₁ <0,01 | | P ₁ <0,01 | |
| | Після лікування | | | |
| | 1,54±0,06 P ₂ <0,001 | 1,80±0,07 P ₂ <0,001 | 1,54±0,13 P ₂ <0,01 | 1,84±0,13 P ₂ >0,05 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ >0,05 | |

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P₂ – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 5.15, тривалість захворювання суттєво не вплинула на рівні маркерів оксидативного стресу в процесі лікування. Однак більш значна позитивна динаміка реєструвалась саме серед хворих, які отримували запропоноване нами лікування. Так у пацієнтів з тривалістю

захворювання більше двох років, які отримували традиційну терапію, вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та карбонільних груп білків знизився на 19,4 %, 30,0 % та 32,1 %, в той час як у пацієнтів, які додатково отримували декамевіт, атоксіл та тіоктову кислоту вміст цих речовин знизився, відповідно, на 63,2 %, 76,1 % та 119,8 %. Подібні закономірності мали місце і щодо пацієнтів, які страждали на ЧПЛ менше 2 років.

Таким чином, наші дані свідчать, що застосування традиційної терапії у складі місцевого кортикостероїду, левоцетиризину, седасену та карсилу чинить позитивний вплив на вміст маркерів ліпопероксидації (малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) та маркера оксидативної модифікації білків карбонільних груп. Додаткове призначення гіпогімоцистеїнемічного засобу декамевіту, препарату з антиоксидантними властивостями тіоктової кислоти та ентеросорбенту атоксілу зумовило достовірно більше зниження рівнів вказаних продуктів перекисного окиснення ліпідів та оксидативної модифікації білків. При цьому вказані зміни реєструвались не лише у пацієнтів з легким перебігом, малою площею ураження та невеликою тривалістю захворювання, але і більш важких формах ЧПЛ, з більшою площею ураження та більшою тривалістю захворювання.

5.4 Динаміка змін вмісту глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази та каталази в крові хворих на ЧПЛ в процесі комплексного лікування.

Встановлено, що традиційне лікування ЧПЛ асоціюється з певним позитивним впливом на стан системи антиоксидантного захисту, на що вказує достовірне збільшення вмісту відновленого глутатіону, активності каталази та супероксиддисмутази в сироватці крові, на 11,2 %, 21,1 % та 11,9 %, відповідно (табл. 5.16). Додавання до комплексу лікування декамевіту, атоксілу та тіоктової кислоти спричиняло суттєво більший позитивний вплив на вказані показники.

Так вміст відновленого глутатіону зріс на 36,7 %, активність каталази на 67,4 %, активність супероксиддисмутази на 57,1 %. Слід відмітити, що вказані показники пацієнтів основної групи наприкінці лікування наближались до таких у практично здорових осіб.

Таблиця 5.16 - Динаміка показників системи антиоксидантного захисту в крові хворих на червоний плоский лишай під впливом лікування (M±m)

| Термін обстеження | Хворі на ЧПЛ | | Практично здорові особи, n=35 |
|--|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | Основна група лікування, n=48 | Група порівняння, n=47 | |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | | | |
| До лікування | 4,87±0,14 | 5,27±0,075 | 7,20±0,08 |
| Після лікування | 6,67±0,05* | 5,87±0,11* | |
| Динаміка, мкмоль/л | 1,79±0,07# | 0,59±0,06 | |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | | | |
| До лікування | 34,8±1,20 | 41,4±1,05 | 68,2±0,18 |
| Після лікування | 54,7±0,80* | 46,3±1,12* | |
| Динаміка, ум. од./мг протеїну | -19,9±0,69# | -4,95±0,50 | |
| Каталаза, мккат/л | | | |
| До лікування | 27,6±0,80 | 34,3±1,52 | 58,5±0,40 |
| Після лікування | 46,3±0,40* | 41,5±1,25* | |
| Динаміка, мккат/л | -18,6±0,50# | -7,23±0,96 | |

Примітки: * – P<0,001 порівняно зі станом до лікування;

– P<0,001 порівняно з групою порівняння.

Динаміка показників антиоксидантної системи ц хворих на ЧПЛ з різною важкістю захворювання наведена в таблиці 5.17. Встановлено, що збільшення вмісту відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази та каталази крові було співставним у пацієнтів з легким та середньо важким перебігом дерматозу, які в основній групі лікування, так і в групі порівняння. Додавання до комплексу лікування засобів з гіпогімоцистеїнемічною, дезінтоксикаційною та

антиоксидантною дією асоціювалось з істотно більшою позитивною динамікою даних показників.

Таблиця 5.17 - Показники антиоксидантної системи в сироватці крові хворих на червоний плоский лишай залежно від важкості перебігу під впливом лікування ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Ступінь важкості захворювання | | | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| | Легкий перебіг | | Перебіг середньої важкості | |
| | Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=15 | Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=35 |
| Каталаза, мккат/л | До лікування | | | |
| | 31,7±0,40 | 35,3±1,35 | 25,4±0,60 | 33,8±1,87 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| | Після лікування | | | |
| | 46,3±0,78 P ₂ <0,001 | 42,9±1,29 P ₂ <0,001 | 46,2±0,40 P ₂ <0,001 | 40,9±1,36 P ₂ <0,001 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | До лікування | | | |
| | 36,9±1,40 | 42,3±2,23 | 33,6±1,60 | 41,0±1,14 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ <0,001 | |
| | Після лікування | | | |
| | 55,0±1,20 P ₂ <0,001 | 46,8±2,26 P ₂ <0,001 | 54,5±1,08 P ₂ <0,001 | 46,1±1,27 P ₂ <0,01 |
| | P ₁ <0,01 | | P ₁ <0,001 | |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | До лікування | | | |
| | 5,09±0,13 | 5,21±0,15 | 4,76±0,079 | 5,30±0,16 |
| | P ₁₋₂ >0,05 | | P ₃₋₄ ≤0,05 | |
| | Після лікування | | | |
| | 6,91±0,023 P ₂ <0,001 | 5,81±0,24 P ₂ <0,05 | 6,54±0,024 P ₂ <0,001 | 5,89±0,11 P ₂ <0,01 |
| | P ₁ <0,001 | | P ₁ <0,001 | |

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;

2. P₂ – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Так, у осіб основної групи лікування та середньо тяжким перебігом ЧПЛ вміст відновленого глутатіону зріс на 36,1 %, активність супероксиддисмутази на 59,8 %, каталази на 81,7 %, відповідно, тоді як в групі порівняння дані показники зросли лише 10,1 %, 19,8 % та 10,2 %, відповідно.

Аналіз динаміки показників антиоксидантної системи (таблиця 5.18) засвідчив, що тривалість захворювання суттєво не впливала на рівень відновленого глутатіону, активність каталази та супероксиддисмутази. Звертає на себе увагу той факт, що традиційне лікування ЧПЛ сприяло достовірним, але мінімальним змінам вказаних показників, в той час додавання до комплексу терапії декамевіту, атоксілу та тіоктової кислоти сприяло більш істотному покращенню. Так вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази та каталази у пацієнтів з тривалістю дерматозу більше 2 років в групі порівняння зросли на 12,2 %, 12,4 % та 22,1 %, а в основній групі лікування – 35,2 %, 55,9 % та 80,1 %.

Таблиця 5.18 - Динаміка показників антиоксидантної системи в сироватці крові хворих залежно від тривалості перебігу червоний плоский лишай під впливом лікування ($M \pm m$)

| Показник дослідження, одиниця виміру | Тривалість ЧПЛ | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| | Менше до 2 років | | Більше 2 років | |
| | Основна група лікування, n=31 | Група порівняння, n=37 | Основна група лікування, n=17 | Група порівняння, n=10 |
| Каталаза, мккат/л | До лікування | | | |
| | 28,6±1,20 | 34,0±1,74 | 25,7±1,10 | 35,5±3,16 |
| | $P_1 < 0,05$ | | $P_1 < 0,05$ | |
| | Після лікування | | | |
| | 46,3±0,40 $P_2 < 0,001$ | 41,5±1,49 $P_2 < 0,01$ | 46,1±0,60 $P_2 < 0,001$ | 41,6±2,10 $P_2 > 0,05$ |
| | $P_1 < 0,01$ | | $P_1 < 0,05$ | |

Продовження таблиці 5.18

| | | | | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну | До лікування | | | |
| | 35,1±1,40 | 41,2±1,18 | 34,2±2,60 | 42,3±2,42 |
| | P ₁ <0,01 | | P ₁ <0,05 | |
| | Після лікування | | | |
| | 54,7±1,06 P ₂ <0,001 | 46,1±1,16 P ₂ <0,01 | 54,7±1,20 P ₂ <0,001 | 47,1±3,12 P ₂ >0,05 |
| | P ₁ <0,001 | | P ₁ <0,05 | |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/л | До лікування | | | |
| | 4,86±0,097 | 5,32±0,17 | 4,91±0,10 | 5,10±0,16 |
| | P ₁ <0,05 | | P ₁ >0,05 | |
| | Після лікування | | | |
| | 6,71±0,072 P ₂ <0,001 | 5,89±0,11 P ₂ <0,01 | 6,61±0,066 P ₂ <0,001 | 5,79±0,16 P ₂ <0,05 |
| | P ₁ <0,001 | | P ₁ <0,001 | |

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці показників щодо групи порівняння;
2. P₂ – достовірність різниці показників щодо стану до лікування.

Таким чином, застосування традиційної терапії ЧПЛ у складі місцевого кортикостероїду, левоцетиризину та карсилу чинить незначний позитивний вплив на вміст гомоцистеїну, маркерів ендотоксикозу, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту. Додаткове призначення гіпогомоцистеїнемічного засобу декамевіту, антиоксиданту тіоктової кислоти та ентеросорбенту атоксілу сприяє достовірно більшому зниженню рівнів гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків (на 49,7 %, 28,6 %, 33,1 %, 38,0 % та 50,2 %, відповідно) та збільшенню вмісту відновленого глутатіону, активності каталази та супероксиддисмутази (на 36,9 %, 68,0 % та 56,8 %, відповідно). Вказані зміни реєструються незалежно від площі ураження, важкості та тривалості перебігу захворювання.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [81], [82], [83].

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ЧЕРВОНИЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ

У попередньому розділі ми показали, що додаткове призначення гіпогомоцистеїнемічного засобу декамевіту, препарату з антиоксидантними властивостями тіоктової кислоти та ентеросорбенту атоксілу сприяє істотній позитивній динаміці гомоцистеїну, маркерів ендотоксикозу, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на ЧПЛ. Тому завданням наступного розділу стало оцінити клінічну ефективність запропонованої нами програми лікування хворих.

Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на ЧПЛ представлена у таблиці 6.1.

Основну групу склали 48 пацієнтів, з них 28 жінок (58,3 %) та 20 чоловіків (41,7 %).

Серед пацієнтів основної групи переважали хворі із середнім перебігом ЧПЛ – 31 хворих (64,6 %), з них 12 (38,7 %) чоловіків та 19 (61,3 %) жінок. Легкий перебіг відмічали у 17 (35,4 %) хворих, з яких 9 (52,9 %) жінок та 8 (47,1 %) чоловіків.

Порівняльна група складалась із 47 хворих на ЧПЛ, з них 29 жінок (61,7 %) та 18 чоловіків (38,3 %).

Серед пацієнтів порівняльної групи переважали хворі із середнім перебігом ЧПЛ – 32 хворих (68,0 %), з них 16 (50,0 %) чоловіків та 16 (50,0 %) жінок. Легкий перебіг відмічали у 15 (32,0 %) хворих, з яких 13 (86,7%) жінок та 2 (13,3 %) чоловіків.

Таблиця 6.1 - Клінічна характеристика хворих на червоний плоский лишай

| Клініко-епідеміологічні критерії | | Розподіл хворих на ЧПЛ за тяжкістю перебігу (n=95) | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--|--------------------|-----------------|--------------------|
| | | Легкий (n=35) | | Середній (n=63) | |
| | | Основна (n=17) | Порівняльна (n=15) | Основна (n=31) | Порівняльна (n=35) |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Середній вік хворих (роки) | | 41,9±8,10 | 54,7±5,82 | 51,4±5,17 | 50,1±4,80 |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Стать: | чоловіки | 8 | 2 | 12 | 16 |
| | жінки | 9 | 13 | 19 | 16 |
| Тривалість хвороби (роки) | | 1,63±0,54 | 2,20±0,78 | 2,84±0,90 | 1,70±0,50 |
| Площа ураження (%) | | 9,67±0,98 | 9,73±0,54 | 24,2±1,01 | 25,9±0,79 |
| Перебіг хвороби: | хронічно рецидивуючий | 15 | 11 | 19 | 25 |
| | безперервно рецидивуючий | 2 | 4 | 12 | 7 |

Оцінку ефективності лікування хворих обох груп проводили за динамікою клінічних проявів ЧПЛ у кожній групі хворих, що оцінювались за терміном повного або часткового зникнення суб'єктивного чи об'єктивного симптому хвороби, для чого застосовували такі критерії одужання:

1. Клінічне одужання – повне зникнення основних об'єктивних та суб'єктивних ознак ЧПЛ з можливим збереженням гіперпігментації в колишніх ділянках ураження.

2. Значне покращення – повне зникнення ознак запалення шкіри, але можливе збереження поодиноких бляшок в колишніх вогнищах ураження та періодичного свербіжу, що легко переносився.

3. Часткове покращення – в ділянках ураження залишились поодинокі бляшки, залишкові явища запального процесу, помірний свербіж.

4. Відсутність ефекту – клінічна симптоматика ЧПЛ залишалась без суттєвих змін.

Клінічна ефективність проведеного лікування хворих на типову та атипову форми ЧПЛ в основній та порівняльній групах представлена в таблиці 6.2

Таблиця 6.2 - Клінічна ефективність лікування хворих на типову та атипову форми червоного плоского лишая в основній та порівняльній групах

| Критерії оцінки ефективності лікування | Основна група (n=48) | | | | Порівняльна група (n=47) | | | |
|--|----------------------|-------|----------------|---------|--------------------------|------|----------------|---------|
| | абс. знач. | % | Клінічна форма | | абс. знач. | % | Клінічна форма | |
| | | | Типова | Атипова | | | Типова | Атипова |
| Клінічне одужання | 23 | 47,9* | 20 | 3 | 13 | 27,7 | 12 | 1 |
| Значне покращення | 15 | 31,3 | 7 | 8 | 10 | 21,3 | 2 | 8 |
| Часткове покращення | 8 | 16,7* | 5 | 3 | 20 | 42,5 | 16 | 4 |
| Відсутність ефекту | 2 | 4,1 | - | 2 | 4 | 8,5 | 2 | 2 |
| Всього у групі | 48 | 100 | 32 | 16 | 47 | 100 | 32 | 15 |

Примітка: * - $p < 0,05$.

За результатами проведеного лікування хворих обох груп виявлено, що в основній групі клінічного одужання вдалося досягти у 23 хворих (47,9 %), значного покращення – у 15 хворих (31,3 %), у 8 хворих (16,7 %) – покращення.

У 2 хворих (4,1 %) відмічена відсутність значного ефекту від проведеного лікування. У хворих порівняльної групи клінічного одужання вдалося досягти у 13 хворих (27,7 %), значного покращення – у 10 хворих (21,3 %), у 20 хворих (42,5 %) – покращення, у 4 хворих (8,5 %) – відсутність значного ефекту від проведеного лікування.

У хворих з класичною (типовою) формою ЧПЛ в основній групі клінічне одужання настало у 20 хворих (62,5 %), значне покращення – у 7 хворих (21,9 %), покращення – у 5 хворих (15,6 %). У порівняльній групі хворих з

класичною (типовою) формою ЧПЛ клінічне одужання настало у 12 хворих (37,5 %), значне покращення – у 2 хворих (6,25 %), покращення – у 16 хворих (50 %), відсутність ефекту – у 2 хворих (6,25 %).

У хворих основної групи з атипovими формами ЧПЛ після проведеного лікування в основній групі клінічне одужання настало у 3 (18,75 %) хворих, значне покращення – у 8 (50 %) хворих, покращення – у 3 (18,75 %) хворих, відсутність ефекту – у 2 (12,5 %) хворих. В порівняльній групі хворих з класичною (типовою) формою ЧПЛ клінічне одужання настало у 1 (6,7 %) хворого, значне покращення – у 8 (53,3 %) хворих, покращення – у 4 (26,7 %) хворих, відсутність ефекту – у 2 (13,3 %) хворих.

Таблиця 6.3 - Клінічна ефективність лікування хворих на червоний плоский лишай у основній та порівняльній групах за важкістю перебігу.

| Критерії оцінки ефективності лікування | Основна група (n=48) | | | | Порівняльна група (n=47) | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------------------|---------|--------------------------|------|-------------------------------|---------|
| | абс. знач. | % | Розподіл за важкістю перебігу | | абс. знач. | % | Розподіл за важкістю перебігу | |
| | | | Легка | Середня | | | Легка | середня |
| Клінічне одужання | 23 | 47,9* | 14 | 9 | 13 | 27,7 | 8 | 5 |
| % | | | 82,3 | 29 | | | 53,3 | 15,6 |
| Значне покращення | 15 | 31,3 | 2 | 12 | 10 | 21,3 | 7 | 3 |
| % | | | 11,7 | 38,7 | | | 46,7 | 9,4 |
| Часткове покращення | 8 | 16,7* | 1 | 8 | 20 | 42,5 | - | 20 |
| % | | | 6 | 25,8 | | | | 62,5 |
| Відсутність ефекту | 2 | 4,1 | - | 2 | 4 | 8,5 | - | 4 |
| % | | | | 6,5 | | | | 12,5 |
| Всього у групі | 48 | 100 | 17 | 31 | 47 | 100 | 15 | 32 |

Примітка: * - $p < 0,05$.

Ефективність лікування хворих на ЧПЛ в основній та порівняльній групах за тяжкістю перебігу представлена в таблиці 6.3.

У хворих з легким ступенем тяжкості основної групи після проведеного лікування в основній групі клінічне одужання настало у 14 (82,3 %) хворих, значне покращення – у 2 (11,7 %) хворих, покращення – у 1 (6 %) хворого. Серед хворих порівняльної групи ці показники становили у 8 (53,3 %) осіб – клінічне одужання, у 7 (46,7 %) осіб – значне покращення.

У хворих основної групи із середнім перебігом ЧПЛ після проведеного лікування клінічне одужання настало у 9 хворих (29 %), значне покращення – у 12 хворих (38,7 %), покращення – 8 хворих (25,8 %), відсутність ефекту – 2 (6,5 %) хворих. В порівняльній групі хворих із середньою важкістю ЧПЛ клінічне одужання настало у 5 хворих (15,6 %), значне покращення – у 3 хворих (9,4 %), покращення – у 20 хворих (62,5 %), відсутність ефекту – 4 хворих (12,5 %).

Під час проведення лікування хворих на ЧПЛ нами відмічено різницю в термінах початку регресу клінічної симптоматики та її зникнення в основній та порівняльній групах. Отримані дані представлені в таблиці 6.4

Таблиця 6.4 - Терміни (дні) покращення клінічної симптоматики у хворих на червоний плоский лишай основної та порівняльної груп в процесі лікування (M±m)

| Клінічні симптоми | | Хворі на ЧПЛ за тяжкістю перебігу | | | |
|--------------------|-----------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | | Легкий (n=35) | | Середній (n=63) | |
| | | Основна група (n=17) | Група порівняння (n=15) | Основна група (n=31) | Група порівняння (n=35) |
| Свербіж | Зменшення | 2,64±0,12* | 5,21±0,20 | 3,61±0,24* | 8,40±0,31 |
| | Зникнення | 6,50±0,23* | 13,2±0,40 | 8,50±0,11* | 16,3±0,43 |
| Папульозна висипка | Зменшення | 4,61±0,12* | 7,61±0,33 | 5,22±0,14* | 10,3±0,40 |
| | Зникнення | 12,4±0,20* | 16,3±0,42 | 14,3±0,20* | 20,5±0,21 |

Примітка: * - $p < 0,05$.

В результаті аналізу ефективності проведеної терапії пацієнтів основної та порівняльної груп варто відмітити суттєву різницю у строках настання зміни клінічних симптомів. У хворих основної групи з легким перебігом ЧПЛ інтенсивність свербіжних висипок почала зменшуватись на 2-3 добу від початку лікування, а повне його припинення відбувалось протягом 6-7 днів. На 4-5 день починалось сплюснення папул і зменшення їх кількості. Регрес папульозної висипки відбувався протягом 12-13 днів.

У хворих основної групи з середньою важкістю перебігу інтенсивність свербіжних висипок почала зменшуватись на 3-4 добу від початку лікування, а повне його припинення відбувалось протягом 8-9 днів. На 5-6 день починалось сплюснення папул і зменшення їх кількості. Регрес папульозної висипки відбувався протягом 14-15 днів.

У хворих на ЧПЛ порівняльної групи з різним ступенем тяжкості зменшення клінічних симптомів, часткове або повне її зникнення відбувалось в середньому на 5-7 днів пізніше, ніж в основній групі. Регрес симптоматики у хворих з легким перебігом відбувався протягом 17 днів, у хворих з середнім перебігом – через 20-21 днів.

Отримані показники свідчать про те, що після курсу проведеного загальноприйнятого лікування хворих на ЧПЛ порівняльної групи з різним ступенем важкості основна клінічна симптоматика продовжувала залишатись достовірно ($P < 0,05$) тяжчою у порівнянні із хворими основної групи.

Призначення розробленого нами комплексного патогенетично обґрунтованого методу лікування із застосуванням декамевіту, атоксілу та альфа-ліпону дозволило скоротити строки стаціонарного лікування хворих на ЧПЛ в середньому на 5,5 днів.

Нами відмічена добра переносимість пацієнтами таких препаратів як декамевіт, атоксіл та тіоктова кислота. Побічна дія та алергічні реакції на ці препарати у хворих не відмічались.

Аналіз віддалених наслідків лікування хворих на ЧПЛ наведено в таблиці 6.5. Виявлено, що після проведеного лікування в основній групі вдалось досягнути ремісії тривалістю протягом 3-х місяців у 3 (6,25 %) хворих, 3-6 місяців – у 5 (10,42 %) хворих, 6-12 місяців – у 10 (20,83 %) хворих, більше 12 місяців – у 30 (62,5 %) хворих. У хворих порівняльної групи вдалось досягнути ремісії тривалістю протягом 3-х місяців у 4 (8,5 %) хворих, 3-6 місяців – у 15 (31,9 %) хворих, 6-12 місяців – 18 (38,3 %) хворих, більше 12 місяців – 10 (21,3 %) хворих. Варто зазначити, що у хворих на ЧПЛ основної групи протягом одного року після лікування рецидиви виникали у 19 (39,5 %) хворих, а у хворих порівняльної групи – у 37 (78,7 %) хворих, тобто майже в 2 рази частіше.

Таблиця 6.5 - Віддалені наслідки лікування хворих на червоний плоский лишай в основній групі лікування та групі порівняння

| Тривалість ремісії | Хворі на ЧПЛ | | | |
|--------------------|-------------------------------|-------|------------------------|------|
| | Основна група лікування, n=48 | | Група порівняння, n=47 | |
| | Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % |
| 3 місяці | 3 | 6,25 | 4 | 8,5 |
| 3-6 місяців | 5 | 10,4 | 15 | 31,9 |
| 6-12 місяців | 10 | 20,8* | 18 | 38,3 |
| Більше 12 місяців | 30 | 62,5* | 10 | 21,3 |

Примітка: * - $p < 0,05$.

Таким чином, корекція гіпергомоцистеїнемії, ендотоксикозу та прооксидантного стану підвищує терапевтичну ефективність лікування ЧПЛ. Застосування декамевіту, атоксілу та тіоктової кислоти асоціюється з достовірним збільшення частки осіб, які досягли клінічного одужання та ремісії протягом року, а також зменшення частки осіб з частковим клінічним покращенням (47,9 %, 62,5 %, 16,7 % проти 27,7 %, 21,3 % та 42,5 % в групі

хворих, які отримували традиційну терапію, $p < 0,05$), скорочення тривалості висипки та свербезу шкіри ($p < 0,05$).

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [78], [79], [81], [82].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Хронічні дерматози залишаються актуальною проблемою сучасної клінічної медицини як в Україні, так і в світі, завдяки їх широкій поширеності та варіабельному перебігу [7, 16, 214, 272]. Серед них особливе місце посідає червоний плоский лишай [237, 258, 276]. Клініцисти відмічають зростання рівня захворюваності на ЧПЛ, постійну варіативність його клінічного перебігу, частий розвиток атипичних форм, резистентних до терапії, скорочення терміну ремісій [27, 255]. За даними різних науковців в загальній структурі дерматологічної захворюваності ЧПЛ складає від 0,78 % до 5 % усіх шкірних захворювань, серед хвороб слизової оболонки ротової порожнини – 35 % [21, 228, 247]. Дерматоз зустрічається у представників усіх рас, у різних вікових категоріях та у осіб обох статей, хоча слизова оболонка частіше вражається у жінок від 40 до 60 років [146]. Чоловіки хворіють частіше у молодому працездатному віці, тоді як у жінок ЧПЛ діагностується у віці старше 50 років, що може бути пов'язане з клімактеричними змінами в організмі таких пацієнок [57]. Захворюваність на червоний плоский лишай в Україні становить близько 5 %. Серед дорослого населення Вінницької області в 2017 поширеність ЧПЛ складала 20,94 на 100 тис. населення. Захворюваність на даний дерматоз частіше зустрічається у міського населення. На сучасному етапі поки що не з'ясовані етіологія та більшість ланок патогенезу ЧПЛ, що ускладнює розробку ефективних методів лікування даного хронічного дерматозу [68, 75, 164]. Серед тригерних факторів маніфестації ЧПЛ традиційно виділяють інфекційні, нейрогенні, токсико-алергічні, імунопатологічні [27, 44]. Значну роль у розвитку ЧПЛ вчені приділяють порушенням центральної нервової системи, психоемоційним розладам [45, 115, 136]. Всі ці аспекти визначають важливе медико-соціальне

значення проблеми червоного плоского лишая та обґрунтовують актуальність удосконалення способів лікування таких пацієнтів. Науковцями доведена роль гомоцистеїну як фактору токсичної дії на клітини організму [85, 99, 114, 143]. Проте дуже мало даних про вплив даного чинника на розвиток хронічних дерматозів. В Україні досліджували показники ГЦ лише у хворих на псоріаз та нейродерміт, опубліковані поодинокі роботи іноземних вчених про розвиток гіпергомоцистеїнемії у хворих на псоріаз в поєднанні з серцево-судинною патологією [4, 13, 18, 162, 270, 277]. Численні сучасні дослідження виявили істотну роль оксидативного стресу та ендотоксикозу у розвитку й перебігу хронічних дерматозів [147, 197, 226, 235], проте внесок цих патобіохімічних процесів у виникненні та прогресуванні ЧПЛ залишається до кінця невивченим. Тому метою нашого дослідження стало підвищення ефективності діагностики та лікування ЧПЛ на основі дослідження впливу гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних порушень (оксидативного стресу та ендотоксикозу) на розвиток та прогресування дерматозу.

Для вирішення поставленої мети були проведені клінічні дослідження, які дали змогу визначити роль підвищення рівня ГЦ у розвитку ЧПЛ та розкрити механізми реалізації патогенного впливу надлишку ГЦ. Обстежено та проліковано 95 хворих на червоний плоский лишай. Вік хворих коливався від 21 до 75 років та в середньому становив $49,8 \pm 1,5$ рік. В групі чоловіків середній вік становив $45,8 \pm 2,8$ років, а в групі жінок $52,5 \pm 1,7$. В цілому, серед обстежених хворих переважали дорослі пацієнти віком 51-60 років – 30 чоловік (31,6 %) та хворі віком 61-70 років – 23 особи (24,2 %). Хворі інших вікових груп розподілились наступним чином: 41-50 років – 16 осіб (16,8 %), 21-30 років – 15 осіб (15,8 %), 31-40 років – 9 осіб (9,5 %), 71-80 років – 2 особи (2,1 %).

Найбільш ранній початок ЧПЛ відмічався в 19-річному віці, найпізніший – у 70-річному. В групі чоловіків переважали хворі віком 21-30 (11 осіб – 11,58 %), а у групі жінок – пацієнтки віком 51-60 років (21 особа – 22,11 %).

Переважну більшість хворих становило міське населення – 57 хворих (60,0 %). У сільській місцевості проживало 38 хворих (40,0 %). В структурі обстежених хворих службовців було 8, робітників – 31, студентів – 11, працівників сільського господарства – 27, непрацюючих – 18.

Серед клінічних форм червоного плоского лишая розподіл серед хворих такий: типова (класична) – 69 пацієнти, верукозна – 14 хворих, пігментна форма – 8 пацієнтів, пемфігоїдна – 4 хворих. У 23 пацієнтів (24,2 %) площа ураження була в межах 10 %, у 12 пацієнтів (12,6 %) – в межах 11- 20 %, у 60 пацієнтів (63,2 %) – більше 20 %.

У хворих, які перебували під нашим наглядом, частіше спостерігалась прогресуюча стадія хвороби – 83 особи (87,4 %), стадія стабілізації – 10 осіб (10,5 %), регресу – 2 особи (2,1 %). У 69 (72,6 %) хворих зареєстрована типова форма; у 14 (14,7 %) – гіпертрофічна; у 8 (8,4 %) – пігментна; у 4 (4,2 %) – пемфігоїдна.

Хворі звертались до лікаря нерівномірно протягом року. Захворюваність збільшувалась в осінньо-зимовий період, зокрема, найбільше звернень пацієнтів було в жовтні – лютому (65 %). Рідше висипка з'являлась влітку (близько 15 %) і трохи частіше навесні (20 %). Серед причин захворювання пацієнти частіше всього вказували на перенесений стрес і нервові напруження 57 (60 %), захворювання шлунково-кишкового тракту 12 (12,6 %), перенесені гострі респіраторні захворювання 12 (12,6 %), 10 пацієнтів (10,5 %) не змогли назвати причину появи дерматозу, 4 пацієнти (4,3 %) вказували на застосування медикаментів та хімічних речовин.

З метою оцінки клінічної ефективності запропонованого комплексного методу лікування обстежені хворі були розподілені за важкістю перебігу на підгрупи з легким перебігом (32 хворих – 33,7 %) та середньої тяжкості (63 хворих – 66,3 %). Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб віком від 21 до 65 років, які звернулись з метою профілактичних оглядів до Вінницького обласного клінічного диспансеру в 2015-2018 рр.

Оцінка ендогенної інтоксикації організму проводилась за допомогою визначення показників гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси. У хворих на ЧПЛ до лікування вміст гомоцистеїну в 3,26 рази достовірно перевищував значення контрольної групи, вміст ПСММ – в 1,79 рази відповідно. Ми довели, що рівень показників Гц, ПСММ знаходиться у прямопропорційній залежності від тяжкості дерматозу, площі ураження шкіри, тривалості перебігу хвороби та віку хворих.

Більшість авторів класифікують важкість ГГЦ за наступними критеріями: легка ГГЦ – рівень ГЦ в сироватці крові 15-30 мкмоль/л, середньо важка – 31-100 мкмоль/л, важка – вище 100 мкмоль/л [99, 100, 101]. Отримані нами дані свідчать, що у переважної більшості пацієнтів з ЧПЛ були виявлені високі нормальні рівні ГЦ ($>10 - \leq 15$ мкмоль/л). Рівень ГЦ виявляв залежність від віку та статі хворих. Найвищі рівні ГЦ реєстрували в осіб з великою площею ураження шкіри, більш важким та тривалим перебігом ЧПЛ.

Роль ГЦ у патогенезі хронічних захворювань доведена численними науковими дослідженнями [26, 62, 85, 86, 114, 177]. Проте існує не так багато досліджень, які б вивчали рівні ГЦ при дерматозах. Так, при псоріазі виявили прямопропорційну залежність показника ГЦ в першу чергу від віку хворих [4].

В Україні рівень ГЦ вивчали також при нейродерміті та виявили прямопропорційну залежність від площі ураження та віку [97]. Така варіабельність може бути пов'язана із особливостями розвитку запальних елементів висипки при даних хронічних дерматозах та часовим діапазоном (дослідження при псоріазі проводилось в 2006 р., а при нейродерміті – в 2012 р.). Останні дослідження в Харкові та Харківській області за 2014 рік виявили, що у пацієнтів з псоріазом рівень ГЦ в сироватці крові становить $26,3 \pm 3,80$ мкмоль/л при рівні в контрольній групі $7,95 \pm 0,32$ мкмоль/л, що пов'язують з розвитком ендотеліальної дисфункції.

Токсична дія високих концентрацій гомоцистеїну в сироватці крові реалізується через різноманітні механізми, серед яких важливими є ініціація

оксидативного стресу та ендотоксикозу [5, 283]. В нашій роботі підтверджено, що у хворих на ЧПЛ високі концентрації гомоцистеїну в сироватці крові асоціюються з виснаженням ферментних та неферментних антиоксидантних систем, активацією вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів та розвитком ендотоксикозу. Встановлено, що у хворих на ЧПЛ відмічається достовірне підвищення в сироватці крові рівнів малонового діальдегіду в 1,66 рази, карбонільних груп протеїнів – в 2,6 рази, вмісту дієнових кон'югатів в плазмі крові в 1,78 рази порівняно із здоровими особами. Водночас відмічено достовірне зниження в сироватці крові активності каталази в 1,56 рази, супероксиддисмутази – в 1,42 рази, а також вмісту відновленого глутатіону в трихлороцтовому фільтраті крові – в 1,37 рази відносно групи контролю. Найбільш виразні метаболічні пертурбації та ендотоксикоз реєструвались у пацієнтів на ЧПЛ з більшим ступенем важкості захворювання та більшою тривалістю. Отримані результати не суперечать даним літератури [21], у яких також вказано на інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів та окисної деградації протеїнів у хворих на ЧПЛ. Проте, в нашій роботі проведені більш масштабні дослідження з оцінкою параметрів ендотоксикозу та оксидативного стресу залежно від віку, статі, площі ураження шкіри, тривалості захворювання.

Отримані результати стали підставою для розробки патогенетично обґрунтованого методу лікування із додатковим застосуванням декамевіту, атоксілу та альфа-ліпону. В літературі описані методики застосування інших антиоксидантів при хронічних дерматозах, проте вони не використовуються в комплексній терапії з урахуванням рівнів ендотоксикозу в організмі хворих [28, 40].

Лікування пацієнтів основної та порівняльної груп розпочинали з призначення лікування згідно Наказу МОЗ України № 312 від 08.05.2009 року “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на червоний плоский лишай”. Хворі отримували дієтичне харчування – стіл №5. Хворим з легким та середнім перебігом призначали антигістамінні, седативні

засоби, гепатопротектори та проводили місцеве лікування. Місцеве лікування проводилось із застосуванням топічних кортикостероїдів (мометазон), препаратів із сечовиною та саліциловою кислотою для хворих з верукозною формою ЧПЛ.

Комплексний метод лікування хворих на ЧПЛ основної групи: пацієнтам з ЧПЛ середнього ступеня важкості додатково до стандартного лікування (карсил по 1 таб. 3 рази на добу 1 місяць, левоцетиризин по 1 таб. 1 раз на добу 20 днів, седасен по 1 капсулі 2 рази на добу 20 днів) призначали α -ліпоєву кислоту по 300 мг 2 рази на добу, декамевіт по 1 таблетці 1 раз на добу після їжі протягом трьох тижнів та атоксіл у вигляді суспензії (1 ст. ложка атоксілу на одну третину склянки води) за 1,5 години до їжі 2 рази на добу протягом двох тижнів; пацієнтам із ЧПЛ легкого ступеня важкості призначали α -ліпоєву кислоту по 300 мг 1 раз на добу, декамевіт по 1 таблетці 1 раз на добу після їжі протягом трьох тижнів та атоксіл у вигляді суспензії (1 ст. ложка атоксілу на одну третину склянки води) за 1,5 години до їжі 2 рази на добу протягом 10 днів. Місцево пацієнти застосовували кортикостероїдний крем – мометазон та препарати з сечовиною та саліциловою кислотою (при верукозній формі ЧПЛ).

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних проявів ЧПЛ в процесі лікування диференційовано в кожній групі хворих за термінами повної або часткової ремісії. В основній групі клінічного одужання вдалось досягти в 23 хворих (47,9 %), значного покращення – у 15 (31,3 %) хворих, покращення – у 8 (16,7 %), у 2 (4,1 %) хворих відмічено відсутність суттєвого ефекту від проведеного лікування. Аналізуючи терміни тривалості лікування хворих на ЧПЛ встановлено, що більш ранній початок інволюції висипки та швидше покращення суб'єктивної симптоматики були у хворих основної групи, які отримували запропонований нами комплексний метод лікування, порівняно із групою порівняння, що отримувала традиційне лікування. В середньому різниця у зникненні клінічних симптомів становила 5-7 діб. Середня тривалість курсу лікування хворих на ЧПЛ основної групи запропонованим методом становила

17,2±0,4 доби. У порівняльній групі хворих, що лікувались за загальноприйнятою методикою вона становила 22,3±0,6 доби. Всі хворі добре переносили лікування, побічних реакцій на лікарські препарати не виявлено.

В результаті застосування комплексного методу лікування у хворих основної групи достовірно знизилась вміст ГЦ в сироватці крові майже в 2 (1,99) рази відносно показника до лікування, а у пацієнтів порівняльної групи - в 1,3 рази відповідно.

Запропоноване лікування супроводжувалось більш ефективним депримуєчим впливом на активність процесів ліпопероксидації та окисної деструкції білків в організмі хворих на ЧПЛ. Так, рівень в МДА сироватці крові у пацієнтів основної групи достовірно знизився у 1,5 рази відносно показника до лікування, а у пацієнтів порівняльної групи – в 1,25 рази відповідно; вміст ДК в плазмі крові у пацієнтів основної групи достовірно знизився у 1,7 рази, а у пацієнтів порівняльної групи – в 1,3 рази відповідно. Поряд з цим рівень КГБ в сироватці крові у пацієнтів основної групи знизився в 2 рази, а у пацієнтів порівняльної групи - в 1,3 рази відносно показника до лікування.

Запропонована нами терапія сприяла достовірно більшому зниженню інтенсивності ендотоксикозу, процесів вільнорадикального окиснення та мала більш виразний стимулюючий вплив на стан антиоксидантної системи. Виявлено, що після курсу комплексного лікування активність каталази в сироватці крові у пацієнтів основної групи достовірно підвищилася у 1,7 рази, а у пацієнтів порівняльної групи підвищилася в 1,2 рази відносно показника до лікування. Активність СОД в сироватці крові у пацієнтів основної групи достовірно підвищилася у 1,57 рази, а у пацієнтів порівняльної групи підвищилася в 1,12 рази відносно показника до лікування. Поряд з цим вміст відновленого глутатіону в крові у пацієнтів основної групи достовірно підвищився у 1,37 рази, а у пацієнтів порівняльної групи підвищився в 1,11 рази відносно показника до лікування.

Після курсу комплексного лікування рівень ПСММ у пацієнтів основної групи достовірно знизився в 1,4 раза, а у пацієнтів порівняльної групи знизився в 1,2 раза відносно показника до лікування. Таким чином, запропоноване лікування, яке додатково включало сорбент, антиоксидант та гіпогомоцистеїнемічний засіб, ефективно коригувало виявлені метаболічні пертурбації (ендотоксикоз, гомоцистеїнемію та оксидативний стрес) в організмі хворих на ЧПЛ.

Аналіз віддалених наслідків лікування хворих на ЧПЛ виявив, що після проведеного лікування в основній групі вдалось досягнути ремісії тривалістю протягом 3-х місяців у 3 (6,25 %) хворих, 3-6 місяців – у 5 (10,42 %) хворих, 6-12 місяців – 10 (20,83 %) хворих, більше 12 місяців – 30 (62,5 %) хворих. У хворих порівняльної групи вдалось досягнути ремісії тривалістю протягом 3-х місяців у 4 (8,5 %) хворих, 3-6 місяців – у 15 (31,9 %) хворих, 6-12 місяців – 18 (38,3 %) хворих, більше 12 місяців – 10 (21,3 %) хворих. Варто зазначити, що у хворих на ЧПЛ основної групи протягом одного року після лікування рецидиви виникали у 19 (39,5 %) хворих, а у хворих порівняльної групи – у 37 (78,7 %) хворих, тобто майже в 2 рази частіше.

За результатами нашого дослідження показано, що застосування традиційної терапії ЧПЛ у складі левоцетиризину, седасену, карсилу та місцевого кортикостероїду чинить незначний позитивний вплив на вміст гомоцистеїну, маркерів ендотоксикозу, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту. Додаткове призначення гіпогомоцистеїнемічного засобу декамевіту, антиоксиданту тіоктової кислоти та ентеросорбенту атоксілу сприяє достовірно більшому зниженню рівнів гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків та збільшенню вмісту відновленого глутатіону, активності каталази та супероксиддисмутази. Корекція гіпергомоцистеїнемії, ендотоксикозу та прооксидантного стану підвищує терапевтичну ефективність лікування ЧПЛ, що виявляється в достовірному збільшенні частки осіб, які досягли клінічного

одужання та ремісії протягом року, а також зменшенні частки осіб з частковим клінічним покращенням.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне розв'язання проблеми діагностики та лікування червоного плоского лишая: на основі дослідження впливу порушення обміну гомоцистеїну, ендотоксикозу та прооксидантного стану на важкість перебігу захворювання оптимізовані підходи до діагностики та лікування червоного плоского лишая.

1. Визначено, що червоний плоский лишай найчастіше діагностується у осіб віком 51 – 70 років (53,8 %) та жіночої статі (60,0 %). Найбільш поширеною є типова форма дерматозу (72,6 %), значно рідше виявляються атипові – гіпертрофічна, пігментна та пемфігоїдні форми (14,7 %, 8,4 % та 4,2 %, відповідно). У переважної більшості випадків типової, верукозної та пемфігоїдної форм (66,3 %) патологічний процес маніфестує дерматозом середнього ступеню важкості.

2. Встановлено, що у хворих на червоний плоский лишай реєструється суттєве, у 3,3 разів, зростання рівнів гомоцистеїну в сироватці крові, порівняно з практично здоровими особами. Гіпергомоцистеїнемія не була виявлена у жодного обстеженого, проте 83,2 % хворих мали високі нормальні ($>10 - \leq 15$ мкмоль/л) і лише 16,8 % – оптимальні (≤ 10 мкмоль/л) рівні гомоцистеїну. Найвищі рівні гомоцистеїну виявлялися у осіб з великою площею ураження шкіри, більш важким та тривалим перебігом дерматозу.

3. Досліджено, що у хворих на червоний плоский лишай формується несприятливий метаболічний патерн, який, крім підвищення рівнів гомоцистеїну, характеризується зростанням вмісту пептидів середньої молекулярної маси (у 1,8 раза), продуктів пероксидації ліпідів - малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів (у 2,0 та 2,2 рази), продуктів оксидативної модифікації білків – карбонільних груп білків (у 2,6 раза), виснаженням вмісту відновленого глутатіону, зменшенням активності антиоксидантних ензимів супероксиддисмутази та каталази крові (на 29,6 %, 44,2 % та 47,2 %, відповідно).

Найбільш виразні зміни реєструються у пацієнтів з більшою важкістю та тривалістю захворювання.

4. Визначено, що застосування традиційної терапії червоного плоского лишая у складі місцевого кортикостероїду, левоцетиризину, седасену та карсилу чинить незначний позитивний вплив на вміст гомоцистеїну, маркерів ендотоксикозу, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту: рівні гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків зменшилися, відповідно, на 25,7 %, 18,7 %, 20,2 %, 23,0 % та 23,6 %, а вміст відновленого глутатіону, активність каталази та супероксиддисмутази сироватки крові зросли, відповідно, на 11,2 %, 21,1 % та 11,9 % ($p < 0,05$).

5. Встановлено, що додаткове включення до комплексу лікування декамевіту, тіоктової кислоти та атоксілу сприяє достовірно більшому зниженню рівнів гомоцистеїну, пептидів середньої молекулярної маси, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків (на 49,7 %, 27,6 %, 33,1 %, 37,2 % та 50,1 %, відповідно) та збільшенню вмісту відновленого глутатіону, активності каталази та супероксиддисмутази сироватки крові (на 36,7 %, 67,4 % та 57,1 %, відповідно). Вказані зміни реєструються незалежно від площі ураження шкіри, важкості та тривалості перебігу захворювання.

6. Доведено, що корекція підвищеного рівня гомоцистеїну, ендотоксикозу та прооксидантного стану підвищує терапевтичну ефективність лікування червоного плоского лишая. Застосування декамевіту, атоксілу та тіоктової кислоти асоціюється з достовірним збільшенням частки осіб, які досягли клінічного одужання та ремісії протягом року, зменшенням частки осіб з частковим клінічним покращенням (47,9 %, 62,5 %, 16,7 % проти 27,7 %, 37,5 % та 42,5 % в групі хворих, які отримували традиційну терапію, $p < 0,05$), а також скорочення тривалості висипки та свербіжущої шкіри ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на червоний плоский лишай з метою оптимізації вибору діагностичної та лікувальної тактики рекомендується визначати рівень гомоцистеїну в сироватці крові. Рівень гомоцистеїну більше 10 мкмоль/л слід розцінювати як несприятливий метаболічний чинник більш важкого перебігу дерматозу.

2. В комплекс лікування хворих на червоний плоский лишай доцільно включати декамевіт 1 таб. на добу протягом 21 днів, атоксіл 4 г на добу протягом 10 – 14 днів, тіоктову кислоту 300 – 600 мг на добу протягом 21 днів, що дозволяє скоротити тривалість симптомів, досягти у більшості хворих клінічного одужання або значного покращення та ремісії протягом року.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айзятулов ЮФ. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии: Иллюстрированное руководство. Донецк: Каштан; 2010. 560 с.
2. Алиев АД, Михайловский ВМ, Перламутров ЮН, Кушлинский НЕ. Растворимый Fas-антиген в сыворотке крови женщин, больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007;143(6):672-674.
3. Анисимова ТВ, Бутов ЮС, Гусев ЕИ. Оценка показателей электроэнцефалографии, когнитивных функций и психологического статуса у больных красным плоским лишаем. *Рос. журн. кож. и вен. болезней.* 2004;6:22-28.
4. Анфілова МР, Ляшенко ІН, Бондар СА, Труніна ТІ. Роль гомоцистеїну в патогенезі псоріазу та його динаміка в залежності від віку хворих. *Дерматологія та венерологія.* 2006;4(34):17-20.
5. Анфілова МР. Дослідження залежності показників систем анти та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2007;1:48-51.
6. Афанасьев СИ. Ультразвуковая терапия и ультрафонофорез левзеи в лечении и профилактике при различных формах красного плоского лишая: автореф. дис.. канд. мед. наук : 14.00.51. М. 2004; 24.
7. Барбинов ВВ, Чирский ВС, Тарасенко ГН, Барбинов ДВ. Результаты изучения патоморфоза красного плоского лишая на основе определения его современных гистологических признаков. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;3:42-48.

8. Барбинов ДВ, Раводин РА. Критерии гистологической диагностики красного плоского лишая. Санкт-Петербургские дерматологические чтения: мат. IV Росс, науч.-практ. конф. Санкт-Петербург; 2010. 18 с.
9. Безсмертний ЮО, Заїчко НВ. Вплив гіпергомоцистеїнемії, її комбінації з інгібуванням синтезу оксиду азоту та корекції декамевітом на кістково-м'язову систему щурів. *Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2011;4(36):60-64.
10. Беловол АН, Ткаченко СГ, Татузян ЕГ. Современные тенденции в изучении коморбидности красного плоского лишая. *Дерматология та венерология*. 2018;2(80):8-11.
11. Бєленічев ІФ. Ефекти нового ендотеліопротектора "Лізіній" на систему глутатіону та NO-синтазну активність у головному мозку за умов гострої церебральної ішемії. *Фармакологія та лікар. токсикологія*. 2011;3:40-45.
12. Бишарова АС. Красный плоский лишай. *Лечащий врач*. 2012;5:44-48.
13. Болотна ЛА, Саріан ОІ. Клінічне значення гіпергомоцистеїнемії у хворих на псоріаз. *Дерматология та венерология*. 2014;1(63):29-35.
14. Болотная ЛА. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014;3:89-94.
15. Бондар СА. Використання комплексного методу ендоекологічної реабілітації у хворих на хронічні поширені дерматози. *Український журнал дерматології венерології косметології*. 2016; 4(63): 101-102.
16. Бондар СА. Сорбційна терапія тяжких та хронічних розповсюджених дерматозів: дис. доктора мед. наук : спец. 14.01.20. Вінниця. 2006; 458.
17. Бондарь СА, Ляшенко ИН, Псюк СК, Анфилова МР, Пичкур ОН, Налижитый АА, Мохамед Мисбах. Коррекция микробиологического равновесия желудочно-кишечного тракта в процессе комплексного

- лечения хронических дерматозов. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2008;1-2(11):273-274.
18. Бондарь СА, Налижитый АА, Пичкур ОН, Ахмед Саббах. Оптимизация лечения больных хроническими аллергодерматозами комплексным методом терапии. *Журнал дерматології та косметології ім. МО Торсуєва*. 2011;3-4:104-105.
 19. Боровский ЕВ., Машкиллейсон АЛ. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: МЕДпресс; 2001. 320 с.
 20. Бродовська НБ. Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на червоний плоский лишай при застосуванні різних методів лікування. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017;16(4):18-23.
 21. Бродовська НБ. Стан прооксидантної системи крові та ендогенної інтоксикації у хворих на червоний плоский лишай. *Буковинський медичний вісник*. 2017;4(84)17-22.
 22. Бутарева ММ, Жилова МБ. Красный плоский лишай, ассоциированный с вирусным гепатитом С, особенности терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;1:105-108.
 23. Бутов ЮС, Фролов АА, Смольяникова ВА. Клиническая и патогистоморфологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2000;6:11-18.
 24. Васильева ЕА, Ефанова ЕН, Русак ЮЭ, Улитина ИВ. Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение. *Лечащий врач*. 2017;2:86-88.
 25. Вишняк ГН, Заверная АМ, Головня ИА и др. Морфо-функциональные и клинические аспекты проблем стоматологии. *Материалы науч.-практ. конф. Донецк*. 1993;2:10.

26. Вовчук ІМ. Огляд сучасної літератури по темі: "Гомоцистеїн як предиктор розвитку ендотеліальної дисфункції". Матеріали III-ї міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Вінниця; 2012. 19-20.
27. Волкославская ВН. Красный плоский лишай (обзор некоторых научных исследований). *Дерматология та венерология*. 2018;1(79):13-15.
28. Володина ЕВ, Максимовский ЮМ, Лебедев КА. Комплексное лечение КПЛ слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 1997;76(2):28-32.
29. Габриэлян НИ, Липатова ВИ. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело* 1984;3:138-140.
30. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983;3:33-35.
31. Гаранян ЛГ, Авагян ДВ. Циклоспорин А в дерматологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;5:8-15.
32. Гінка МЯ, Сизон ОО. Комплексний підхід до діагностики метаболічного синдрому у хворих на псоріаз, червоний плоский лишай. *Журнал дерматовенерології та косметології ім. МО Торсуєва*. 2014;1-2:82-86.
33. Губський ЮІ, Беленічев ІФ, Коваленко СІ. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях. *Совр. пробл. токсикол*. 2004;2:8-15.
34. Губський ЮІ. Біологічна хімія : підручник. 2-е видання. Вінниця: К.: Нова книга; 2009. 664 с.
35. Гулей ЛО, Денисенко ОІ, Перепічка МП. фективність комбінованої фармакотерапії хворих на хронічні дерматози із супутньою патологією гепатобіліарної системи. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014;1:29-31.

36. Денисенко ОІ, Бродовська НБ. Комплексне лікування червоного плоского лишая із застосуванням антиоксидантного засобу. *Дерматологія та венерологія*. 2016;3(73):78-79.
37. Денисенко ОІ. Окисна модифікація білків як чинник патогенезу алергодерматозів. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*. 2004;1:23-26.
38. Димо ВМ. Грибкові ураження шкіри у хворих на червоний плоский лишай (За даними клініко-мікологічних досліджень). *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2005;2:60-62.
39. Довжанский СИ, Слесаренко НА. Генетические факторы в патогенезе красного плоского лишая. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1992;9:8-9.
40. Довжанский СИ, Слесаренко НА. Клиника, иммунопатогенез и терапия красного плоского лишая. *Русский медицинский журнал*. 1998;6:348-352.
41. Довжанский СИ, Слесаренко НА. Красный плоский лишай. Саратов: Саратовский университет, 1990. 176.
42. Довжанский СИ, Слесаренко НА. Случай склеродермоподобного серпигинирующего пигментного красного плоского лишая. *Вестник дерматологии*. 1995;1:52-53.
43. Дороженок ИЮ, Снарская ЕС, Шенберг ВГ. Коморбидные психические расстройства у больных красным плоским лишаем. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;5:38-41.
44. Дороженок ИЮ, Снарская ЕС, Шенберг ВГ. Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;4:27-32.
45. Дороженок ИЮ, Снарская ЕС, Шенберг ВГ. Психосоматические аспекты красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;6:43-49.

46. Дубнина ЕЕ, Морозова МГ, Гавровская СВ и др. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона. *Биохимия*. 2002;3(67):413-421.
47. Ежова МН, Миронова ОС, Иваненко ОА, Минакова МЭ. Атрофическая форма красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;6:10-15.
48. Елисеева ОВ, Соколова ИИ, Баглык ТВ, Днестранская НВ. Особенности клиники и лечения пациентов с хроническим генерализованным парадонтитом на фоне красного плоского лишая. *Стоматолог Инфо*. 2014;11:16-25.
49. Елькин ВД, Митрюковский ЛС, Седова ТГ. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь; 2004. 946 с.
50. Єлісеєва ОВ, Соколова ІІ, Кондакова ГК. Терапевтична ефективність комплексного лікування хворих на хронічний генералізований парадонтит на тлі червоного плоского лишая. *Дерматологія та венерологія*. 2014;2:41-44.
51. Єлісеєва ОВ. Лікування лізоцимовмісними засобами хворих на червоний плоский лишай при стоматологічній патології. *Медицина та клінічна хімія*. 2016;18(1):104-107.
52. Єлісеєва ОВ. Оцінка специфічного імунітету порожнини рота при комплексному лікуванні пацієнтів із генералізованим парадонтитом на тлі червоного плоского лишая. *Клінічна стоматологія*. 2016;2:24-26.
53. Заїчко НВ. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індометацином, німесулідом. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2003;7(2/2):664-666.

54. Заїчко НВ. Процеси метилування, транссульфування, метаболізму цистеїну та аденозину в печінці щурів за гострої метіонінової гіпергомоцистеїнемії та її корекції комплексом вітамінів В6, В9 В12. *Вісник проблем біології і медицини*. 2010;2:73-79.
55. Ибрагимов АФ. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в комплексной терапии красного плоского лишая. *Клин. дерматол. и венерол.* 2010;3:14-19.
56. Игнатъев ДВ. Клинические формы красного плоского лишая. *Consilium provisorum*, 2007;5(4):30-32.
57. Кадыгроб ИВ, Хитрина НВ, Гуцу НВ. Новые возможности лечения больных с красным плоским лишаем. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016;2(61):72-76.
58. Караков КГ, Оганян АВ, Власова ТН, Мхитарян АК, Алфимова ОА. Оценка отдаленных результатов лечения красного плоского лишая противомаларийным препаратом последнего поколения. *Медицинский алфавит*. 2014;7:42-43.
59. Каримова ИМ. Герпес вирусная инфекция. М.: «Медицинское информационное агентство», 2004; 118.
60. Карімов ІЗ, Лось-Яценко НГ, Одинець ОА та ін. Зміна окисної модифікації білків сироватки крові та ДНК лейкоцитів при гострих кишкових інфекціях. *Інфекційні хвороби*. 2004;3:44-48.
61. Карімов ІЗ. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології. *Лаб. Діагностика*. 2005;1(31):7-13.
62. Коваленко ВМ, Андрушко П, Талаєва ЕВ. Зв'язок гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця. *Український кардіологічний журнал*. 2011;6:66-70.

63. Колісник МІ, Колісник ГВ, Нідзюлка Є, Влізло ВВ. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин. *Біологія тварин*. 2009;11:59-70.
64. Колосова ЕЮ, Мельников ОФ. Состояние локального иммунитета у больных с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта при наличии сахарного диабета II типа. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2015;4:78-81.
65. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988;1:16-18.
66. Костюк ВА, Потапович АИ, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. химии*. 1990;2:88-91.
67. Кубанов АА, Иванова ЕВ, Сабанцева ЕГ, Абрамова ТВ. Диагностика буллезных дерматозов с поражением слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2015;4:49-52.
68. Кунгуров СВ, Прохоренков ВИ, Солнцев АС, Большаков ИН. Этиология, патогенез и терапия красного плоского лишая (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2003;5:59-64.
69. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Джораєва СК, Мангушева ВЮ. Ступінчаста ентеросорбція як оптимальний метод корекції мікробіоцинозу кишечника у хворих на алергодерматози. *Дерматологія і венерологія*, 2016;71(1):79-87.
70. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. М.: Морион; 2002. 160 с.
71. Левшин РН. Эффективные фармако-физио-терапевтические методы лечения больных красным плоским лишаем. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(2):92.

72. Луцюк МБ, Артемчук МА, Тертишна ОВ та ін. Харчування та синдром гіпергомоцистеїнемії. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2015;24:201-206.
73. Лыкова СГ, Ларионова МВ. Доброкачественные и злокачественные новообразования внутренних органов как фактор, осложняющий течение дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003;5:20-22.
74. Машкилейсон АЛ, Абрамова ЕИ, Абудуев НК. Поражение ногтей пластинок при красном плоском лишае. *Вестник дерматологии*. 1989;7:56-58.
75. Машкилейсон АЛ. Красный плоский лишай. В кн.: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М; 198. 190-204.
76. Машкилейсон ЛЛ, Голоусенко ИЮ, Абудуев НК, Абрамова ЕИ. Иммуноморфологические изменения при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1990;2:4-6.
77. Мельник Т.В., Бондар С.А., Гаврилюк А.О. Сучасні патогенетичні аспекти та методи лікування червоного плоского лишаю. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017;2(21):553-557.
78. Мельник Т.В., Бондар С.А., Наліжитий А.А., Гармаш Л.Л.. Комплексне лікування хворих на червоний плоский лишай. Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Чернівці, 1-2 червня 2017 року). м. Чернівці. 2017; 89.
79. Мельник Т.В., Бондар С.А., Наліжитий А.А., Мельник С.М.. Ефективність застосування комплексної терапії у лікуванні хворих з атипovими формами червоного плоского лишаю // Медична наука в практику охорони

- здоров'я: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 17 листопада 2017 р.). Полтава. 2017; 30-31.
80. Мельник Т.В., Бондар С.А., Наліжитий А.А. Дослідження рівня гомоцистеїну в крові хворих на червоний плоский лишай. *Дерматологія та венерологія*. 2019;3(85):62.
81. Мельник Т.В. Динаміка показників гомоцистеїну, перекисного окиснення ліпідів і маркерів ендотоксикозу у хворих на червоний плоский лишай різного віку під впливом комплексної терапії. *Дерматологія та венерологія*. 2020;1(87):32-38.
82. Мельник ТВ, Бондар СА. Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019;2(73):45-49.
83. Мельник ТВ, Бондар СА. Роль пероксидаційних процесів, як патогенетичних аспектів червоного плоского лишая. *Дерматовенерологія в розробках молодих науковців: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Київ, 22 листопада 2018 року) Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2018. с. 25-26.*
84. Мельник Т. В. Супутня патологія як чинник загострення хронічних дерматозів, зокрема червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2017. – № 4 (67). – С. 88-89.
85. Микитенко ДО, Тименко ОІ. Молекулярні основи виникнення вроджених вад розвитку плоду за умов гіпергомоцистеїнемії. *Гігієна населених місць. Збірник*. 2009;53:390-395.

86. Мирошниченко ИИ, Птицина СН, Кузнецова НН, Калмыков ЮМ. Гомоцистеин-предиктор патологических изменений в организме человека. *Русский медицинский журнал*, 2009;17(4):224-227.
87. Михеев ГН, Красносельских ТВ, Ястребов ВВ, Григорян АЭ. Редкая форма поражения ладоней и подошв при красном плоском лишае. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;6:136-143.
88. Михнева ЕН. Рубцевые алопеции (псевдопелада Брока, Дискоидная красная волчанка, красный плоский лишай). *Дерматологія та венерологія*. 2017;4(78):56-59.
89. Молоков ВД, Галченко ВМ. Патогенетические принципы лечения красного плоского лишая. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2006;2:175-177.
90. Молочков ВА, Молочков АВ, Переверзева ОЭ. К совершенствованию терапии красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011;2:7-9.
91. Молочков ВА, Молочкова ЮВ, Бобров МА. Дифференциальная диагностика бородавчатого акрокератоза Гопфа с гипертрофической формой красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;4:238-241.
92. Молочков ВА, Прокофьев АА, Бобров МА, Переверзева ОЭ. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2011;1:30-36.
93. Молочкова ЮВ, Селезнева ЕВ, Прокофьев АА, Куприянова АГ. Пемфигоидный красный лишай. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;6:19-22.
94. Молочкова ЮВ, Хлебникова АН. Клинико-патоморфологические ассоциации красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(5):286-290.

95. Молочкова ЮВ. Пигментный красный плоский лишай. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;3:34-35.
96. Нажмутдинова ДК. Клобетазол в терапии красного плоского лишая. *Вестник дерматол, венерол*. 2011;1:81-82.
97. Наліжитий АА, Бондар СА. Огляд напрямків вивчення процесів, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією при хронічних захворюваннях шкіри. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2013;17(1):251-257.
98. Овод АИ, Силина ЛВ, Ганзюк АВ. Лекарственный ресурс для лечения красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(2):110.
99. Пентюк Н О, Харченко НВ. Вплив гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних порушень на прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити. *Сучасна гастроентерологія*. 2010;5:26-32.
100. Пентюк ОО, Луцюк МБ, Андрушко П, Постовітенко КП. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології. *Укр. біохім. ж.* 2003;1:5-17.
101. Пентюк ОО, Луцюк МБ, Андрушко П, Шевчук СВ, Безсмертна ГВ, Оболенська МЮ. Гіпергомоцистеїнемія, поширеність серед здорових та хворих на судинні ураження, зв'язок зі станом вітамінів В₂, В₆, та В₁₂ та поліморфізмом за геном метилентетрагідрофолатредуктази. *Буковинський медичний вісник*. 2005;9(2):189-192.
102. Пентюк ОО. Вітаміни В₉, В₁₂ та В₆, поліморфізм ферментів їх обміну, зв'язок з метаболізмом гомоцистеїну, роль в патології. Ренесанс клінічної вітамінології. *Медична хімія*. 2007;9(1):126-131.
103. Перепічка МП. Застосування сучасного дезінтоксикаційного засобу у комплексному лікуванні гострозапальних дерматозів. *Дерматологія та венерологія*. 2019;3:83-83.

104. Петрова ЛВ, Ильина ЛВ. Местное применение циклоспорина А в терапии различных клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки рта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;2:29-31.
105. Пічкур ОМ, Бондар СА, Наліжитий АА, Луцюк МБ. Ентеросорбційна радіопротекторна комплексна терапія хворих на хронічні дерматози, що брали участь в ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. *Дерматологія та венерологія*. 2016;3(73):72-73.
106. Потекаев НС, Плиева ЛР, Шкребец СИ, Колодий АА, Бодренко МВ. Случай эксацербации красного плоского лишая на фоне иммуномодулирующей терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010;6:23-25.
107. Рабинович ОФ, Гусева АВ, Абрамова ЕС. Клинико-лабораторное обоснование применения фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая. *Стоматология*. 2015;2:40-46.
108. Рахматов ТП, Ирсалиев ХИ. О состоянии слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2001;3:31-33.
109. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера; 2006. с. 312.
110. Редькин ЮВ. Роль и место российского препарата Панавир в комплексном лечении больных с инфекциями, вызванными цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Бар. *Всеросс. журн. для врачей всех специальностей*. 2007;5:3-6.
111. Романенко ИМ, Кулага ВВ, Афонин СЛ. Наружное лечение в дерматовенерологии. Т. 1. В кн.: Лечение кожных и венерических болезней. М. 2006; 311-528.

112. Ронь ГИ, Акмалова ГМ, Емельянова ИВ. Оценка клинической эффективности новой композиции тизоля с триамцинолоном в комплексном лечении пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2015;2:13-15.
113. Свистунов ІВ. Біохімічні показники у хворих на червоний плоский лишай: значення для діагностики, лікування та прогнозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2004;1:11-14.
114. Свінцицький ІА, Лаврик ОА. Гомоцистеїн як один з ключових етіопатогенетичних чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2009;1:42-49.
115. Святенко ТВ, Белозерская ЮА. Важливість урахування психосоматичних розладів при лікуванні хворих на псоріаз та червоний плоский лишай. *Журнал дерматовенерологии и косметологии*. 2004;8(1-2)17-118.
116. Святенко ТВ, Титаренко ОС, Королева ІА, Точилина ЛГ. Сполучення червоного плоского лишая з патологією внутрішніх органів. *Журнал дерматовенерології та косметології ім. МО Торсуєва*. 2015;1-2:24-28
117. Святенко ТВ. Клінічне дослідження терапевтичної ефективності комплексної терапії червоного плоского лишая та інших дерматозів із включенням біофлавоноїдів. *Вісник наукових досліджень*. 2005;1:115-118.
118. Святенко ТВ. Комплексне лікування атипичних форм червоного плоского лишая: Автореферат дис. доктора мед. наук. Київ: МОЗ Укр. Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця; 2007. с. 36.
119. Седова ЛА, Перламутров ЮН, Терещенко АВ, Ольховская КБ. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;6:56-59.

120. Симонова АВ, Хамаганова ИВ, Нажмутдинова ДК. Красный плоский лишай: перспективы нового подхода к терапии и прогнозу. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;3:39-41.
121. Синицкая НС, Хавинсон ВХ. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма. *Успехи совр. Биологии*. 2002;122:557-568.
122. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС. Клиническая дерматовенерология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. с. 68-116.
123. Скрипко ВД. Дестабілізація клітинних мембран як фактор розвитку. *Архів клініч. медицини*. 2014;1:64-66.
124. Слесаренко НА, Малофеева ИС, Фатхулина ЛФ. Сравнительный анализ клинической эффективности общей ПУВА-терапии и средневолнового узкополосного ультрафиолетового облучения у больных красным плоским лишаем. Санкт-Петербургские дерматологические чтения : мат. IV Росс, науч.-практ. конф. Санкт- Петербург. 2010; 134-135.
125. Слесаренко НА, Утц СР, Артемина ЕМ, Штода ЮМ, Карпова ЕН. Коморбидность при красном плоском лишае. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;5:4-10.
126. Слесаренко НА, Утц СР, Бакулев АЛ и др. Случай сочетания шиповидного фоликулярного кератоза Кроккера-Адамсона, красного плоского лишая и синдрома Литтла-Лассюэра у юноши 17 лет. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;4:68-74.
127. Слободський ВА. Переваги комбінованого застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. *Здоров'я України.-тематичний номер*, вересень 2010.

128. Снарская ЕС, Проскурина МВ, Бобров МА, Молочкова ЮВ. Клинико-морфологические особенности пигментной формы красного плоского лишая *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;5:40-43.
129. Соколовский ЕВ, Михеев ГН, Резцова ПА. Редкие проявления фолликулярного красного плоского лишая, возникшие в процессе его эволюции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;1:63-68.
130. Степаненко ВІ. (ред.) Дерматологія, венерологія: підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV р. акр. Київ. : В-тво КІМ; 2013. 560 с.
131. Тарасенко СВ, Шатохин АИ, Умбетова КТ, Степанов МА. Т-клеточное звено иммунитета в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2014;1:60-63.
132. Тимирбулатова РА, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. *Лабораторное дело*. 1981;1:209-211.
133. Тихонова ЕВ. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая: Автореферат дис. кандидата мед. наук. Новосибирск: ГОУВПО НГМУ; 2000. 20 с.
134. Уджуху ВЮ, Короткий НГ, Васильева ЕС и др. Клинико-иммунологические аспекты развития красного плоского лишая *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;1:18-21.
135. Филимонкова НН, Летаева ОВ. Патогенетические аспекты развития тяжелых форм красного плоского лишая и методы терапии. *Лечащий врач*. 2013;10:20-23.
136. Хайретдинова КФ, Юсупова ЛА. Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий. *Лечащий врач*. 2016;11:34-37.

137. Халдин АА, Баскакова ДВ, Маркова ЮА. Бальнеотерапия в комплексном лечении и реабилитации больных дерматозами, сопровождающимися сухостью кожи и зудом. *Рос. жур. кож. и вен. бол.* 2008;1:34-38.
138. Халдин АА, Комратова ОН, Гетия ТБ. Возможности индивидуального назначения индукторов интерферона при вторичной профилактике рецидивов простого герпеса (клинико-иммунологическое исследование). *Вестн. последипломн. мед. образования.* 2009;1:68-70.
139. Шевчук СВ, Пентюк ОО, Мусін РА, Заїчко НВ. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові. Деклараційний патент на винахід Й58110А, Україна, МПК 7 А61К35/16. № заявки 2002107890; Заявл. 04.10.2002; Опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7.
140. Шенберг ВГ, Снарская ЕС, Дооженок ИЮ. Красный плоский лишай и психосоматические расстройства. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;2:125.
141. Шумский АВ, Трунина ЛП. Красный плоский лишай полости рта. Самара: ООО «Офорт», Самарский, мед. институт «РЕАВИЗ», 2004; 162.
142. Щеглова МГ. Клинические проявления красного плоского лишая при непереносимости металлических включений в полости рта. *Дерматологія та венерологія.* 2015;4:89-95.
143. Юрченко ПО, Мельник АВ, Заїчко НВ, Йолтухівський ММ. Особливості обміну гомоцистеїну та гідроген сульфїду в центральній нервовій системі. *Медична хімія.* 2014;16(3):90-96.
144. Юсупова ЛА, Ильясова ЭИ. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии. *Практическая медицина.* 2013;1-4(73):13-17.
145. Юсупова ЛА, Хайретдинова КФ. Изучение активности биаминов на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных. *Лечащий врач.* 2017;11:11-13.

146. Юсупова ЛА, Хайретдинова КФ. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая. *Лечащий врач*. 2015;7:61-65.
147. Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(3):356-362.
148. Agrawal A, Shenoï SD. Lichen planus secondary to hepatitis B vaccination. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2004;70:234-235.
149. Akdeniz S, Harman M. The management of lichen planus with low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1268-1271.
150. Akram Z, Abduljabbar T, Vohra F, Javed F. Efficacy of low-level laser therapy compared to steroid therapy in the treatment of oral lichen planus: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2018;47(1):11-17.
151. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Australian Dental Journal*. 2016;61:282–7.
152. Aldana PC, Ramay FH, Steinweg SA, Driscoll MS. Lichen planus: five variants presenting in one patient. *JAAD Case Reports*. 2019;5(6):555-557.
153. Ali AA, Basharat P, Lovegrove F. A dermatomyositis/lichen planus overlap syndrome presenting with erythroderma: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2019;7:2050313X19845174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6498764/> (Accessed on July 7, 2019).
154. Al-Mohaya MA, Al-Harhi F, Arfin M, Al-Asmari A. TNF- α , TNF- β and IL-10 gene polymorphism and association with oral lichen planus risk in Saudi patients. *J Appl Oral Sci*. 2015 May-Jun;23(3):295-301.
155. Al-Mohaya MA, Al-Otaibi L, Al-Harhi F, Al Bakr E, Arfin M, Al-Asmari A. Association of genetic polymorphisms in interferon- γ , interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 gene with oral lichen planus susceptibility. *BMC Oral Health*. 2016 Aug 20;16(1):76.

156. Aly DG, Shahin RS. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2010;1:3-11.
157. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado V. G., Naranjo-Sintes R. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med.* 2011;6:543-548.
158. Arpa MG, Flores-Terry MÁ, González-Ruiz L, Villasanti-Rivas N. Linear facial lichen planus pigmentosus. *An Bras Dermatol.* 2019 Jul 29;94(3):378-379.
159. Babu A, Chellaswamy S, Muthukumar S, Pandey B, Jayaraj M, Francis S. Bullous lichen planus: case report and review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2019;11(Suppl 2):499–506.
160. Batu Ş, Ofluoğlu D, Ergun S, Warnakulasuriya S, Uslu E, Güven Y, et al. Evaluation of prolidase activity and oxidative stress in patients with oral lichen planus and oral lichenoid contact reactions. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(4):281-288.
161. Bauza A. Sulfasalazine is better than mesalamine in lichen planus. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):780.
162. Beranek M, Malkova A, Fiala Z, et al. Goeckerman therapy of psoriasis: genotoxicity, dietary micronutrients, homocysteine, and *MTHFR* gene polymorphisms. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(8):1908.
163. Bicina-Lukenda D, Cekic-Arambasin A, Markeljevic J, Bukovic D. Serum immunoglobulins IgG, IgA, and IgM in patients with oral lichen ruber. *Coll Antropol.* 2008;32(1):161-163.
164. Brănişteanu DE, Pintilie A, Andreş LE, Dimitriu A, Oanţă A, Stoleriu G, Brănişteanu DC. Etiopatogenic hypotheses in lichen planus. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi.* 2016;120:760–767.

165. Brănișteanu DE, Pintilie A, Dimitriu A, Cerbu A, Ciobanu D, Oanță A, Tatu AL. Clinical, laboratory and therapeutic profile of lichen planus. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2017;121:25–32.
166. Braun RP, Barua D, Masouye I. Zosteriform lichen planus after Lichen planus. *Dermatology*.1998;1:87-88.
167. Brodovska NB, Denysenko OI. A study of cytokine content in the blood serum of patients with lichen ruber planus. *Arch Balk Med Union* 2018;53(3):349-354.
168. Calista D, Landi G. Lichen Planus, Erythema Nodosum, and Erythema Multiforme in a Patient with Chronic Hepatitis C. *Cutis*. 2001;67:454-456.
169. Carbonari APC, Imada RR, Nakamura R, et al. Esophageal lichen planus: An unusual cause of dysphagia in the elderly. *Rev Assoc Med Bras*. 2018 Mar;64(3):214-216.
170. Carbone T, Nasorri F, Pennino D, Donnarumma M, Garcovich S, Eyerich K, Bergamo F, Cavani A. CD56 highCD16 - NK cell involvement in cutaneous lichen planus. *Eur J Dermatol*. 2010;6:724-730.
171. Ceballos-Salobrena A, Aguirre-Urizar JM, Bagan-Sebastian JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med*. 1996;10:523-526.
172. Chaitanya NC, Chintada S, Kandi P, Kanikella S, Kammari A, Waghmare RS. Zinc therapy in treatment of symptomatic oral lichen planus. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019 Mar-Apr;10(2):174–177.
173. Chang JY, Chen IC, Wang YP, Wu YH, Chen HM, Sun A. Anemia and hematinic deficiencies in gastric parietal cell antibody-positive and antibody-negative erosive oral lichen planus patients with thyroid antibody positivity. *J Formos Med Assoc*. 2016 Nov;115(11):1004-1011.

174. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:48-54.
175. Chao TJ. Adalimumab in the Management of Cutaneous and Oral Lichen Planus. *Cutis.* 2009;84:325-328.
176. Chen HM, Wang YP, Chang JY, Wu YC, Cheng SJ, Sun A. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, folic acid, and vitamin B₁₂ and high homocysteine level with oral lichen planus. *Journal of the Formosan Medical Association* 2015;114(2):124-129.
177. Chen Y, Zhao S, Wang Y, et al. Homocysteine reduces protein S-nitrosylation in endothelium. *International Journal of Molecular Medicine* 2014;34(5):1277-1285.
178. Criado PR, Ramos De Oliveira R, Vasconcellos C, Jardim Criado RF. Two case reports of cutaneous adverse reactions following hepatitis B vaccine: lichen planus and granuloma annulare. *JEADV.* 2004;18:603- 606.
179. Crosby MB, Crosby CV, Wojno TH, Grossniklaus HE. Conjunctival lichen planus in a patient with herpes simplex virus keratitis. *Cornea.* 2009;28(8):936-937.
180. De Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, Picavet D, Comelissen M. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Archives of Dermatological Research.* 2007;299(4):213-219.
181. De Vries HJ, van Marie J, Teunissen MB, Picavet D, Zorgdrager F, Bos JD, Weel J, Comelissen M. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):361-364.

182. Dinu L, Trifu ER, Georgescu SR, Anghel AE. Graham-Little-Piccardi-Lasseur syndrome associating hepatitis B virus. 18th Congress of the EADV: Abstracts. Berlin. 2009; 1357.
183. Drago F, Rebora A. Cutaneous immunologic reactions to hepatitis B virus vaccine. *Ann Intern. Med.* 2002;136:780.
184. Duarte AF, Morais P, Nogueira A, Lisboa C, Canelhas A, Azevedo F. Lichen planus-discoid lupus overlap induced by allopurinol. 18th Congress of the EADV : Abstracts. Berlin. 2009; 593.
185. Ebrahimi M, Nyander E, Backlund B, Wahlin YB, Coates PJ, Nylande K. The use of a novel ELISA method for detection of antibodies against p63 in sera from patients diagnosed with oral and/or genital and skin lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:486-490.
186. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;2:207-214.
187. Ellman GL. Tissue Sulfhydryl groups. *Arch of Biochem and Biophys.* 1956;82:70-77.
188. Emadi SN, Akhavan-Mogaddam J, Yousefi M, Sobhani B, Moshkforoush A, Emadi SE. Extensive hypertrophic lichen planus in an HIV positive patient. *Dermatol Online J.* 2010;6:8.
189. Fahy CMR, Torgerson RR, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1053-1059.
190. Feily A, Yaghoobi R, Nilforoushzadeh MA. Treatment modalities of palmoplantar lichen planus: a brief review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016 Dec;33(6):411-415.
191. Floristan U, Feltes R, Ramirez-Marin P, Herranz-Pinto P. Interferon-alpha and hepatitis C virus: the skin matters. *Rev Clin Esp.* 2011;211(2):92-97.

192. Georgescu SR, Tampa M, Mitran MI, et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp Ther Med*. 2019 Feb;17(2):1045-1051.
193. Ghorpade A. Wolf's isotopic response-lichen planus at the site of healed Lichen planus in an Indian woman. *Int J Dermatol*. 2010;2:234-235.
194. Gimenez-Garcia R, Perez-Castrillon JL. Lichen planus and hepatitis C virus infectio. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:291-295.
195. Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, Cannavò SP, Benvenga S. Thyroid autoimmunity and lichen. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2017;8:146.
196. Hantash B. M., Kanzler M. H. The efficacy of tetracycline antibiotics for treatment of lichen planus: an open-label clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2007;4:758-760.
197. Hashba H, Bifi J, Thyvalappil A, Sridharan R, Sreenivasan A, Mathew P. Prevalence of metabolic syndrome in patients with lichen planus: A cross-sectional study from a tertiary care center. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018;9:304–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137655/> (Accessed on July 7, 2019).
198. Herrero-González JE, Parera Amer E, Segura S, Mas Bosch V, Pujol RM, Martínez Escala ME. Epithelial antigenic specificities of circulating autoantibodies in mucosal lichen planus. *Int J Dermatol*. 2016;55:634–9.
199. Houriet C, Haneke E. Nail Lichen Planus in a Patient with Cogan Syndrome: Report of a Case and Discussion. *Case Rep Dermatol*. 2019 Jun 26;11(2):175-179.
200. Hsu HJ, Yang YH, Shieh TY, et al. Role of cytokine gene (interferon- γ , transforming growth factor- β 1, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10) polymorphisms in the risk of oral precancerous lesions in Taiwanese. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014 Nov;30(11):551-558.

201. Huang C, Chen S, Liu Z, Tao J, Wang C, Zhou Y. Familial bullous lichen planus (FBLP): Padigree analysis and clinical characteristics. *J Cutan Surg.* 2005;9(5):217-222.
202. Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Front Immunol.* 2019 Jul 2;10:1389.
203. Humberto JSM, Pavanin JV, Rocha MJAD, Motta ACF. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Brazilian Oral Research.* 2018;32:e82. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242018000100403&lng=en&nrm=iso&tlng=en (Accessed on July 7, 2019).
204. Iijima W, Ohtani H, Nakayama T, et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP- 10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol.* 2003;163:261-268.
205. Irla N, Schneiter T, Haneke E, Yawalkar N. Nail Lichen Planus: Successful Treatment with Etanercept. *Case Rep Dermatol.* 2010;2(3):173-176.
206. Jautova J, Zelenkova H, Baloghova J. Immunological aspects of lichen rubber planus. 9th Congress of the EADV : Abstracts. Geneva. 2000; 136.
207. Jose S, Mukundan JV, Johny J, Tom A, Mohan SP, Sreenivasan A. Estimation of serum cortisol levels in oral lichen planus patients with electrochemiluminescence. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences.* 2019;11(Suppl 2):265–268.
208. Kabuto M, Fujimoto N, Yamaguchi A, Tanaka T. Evaluation of mononuclear cells in lichen planus pemphigoides. *Acta Dermato-Venereologica.* 2016;96:276–8.

209. Kastelan M, Prpic Massari L, Gruber F, et al. The role of perforin-mediated apoptosis in lichen planus lesions. *Arch Dermatol Res.* 2004;296(5):226-230.
210. Katta R. Lichen planus. *Am Fam Physicians.* 2000;61:3319-3328.
211. Kiyani A, Sohail K, Saeed MHB. Efficacy of 0.1 % tacrolimus in long-term management of erosive lichen planus. *J Dermatolog Treat.* 2019 Aug 8:1-16.
212. Komori T, Honda T, Irie H, Otsuka A, Kabashima K. Lichen Planus in Irradiated Skin During Nivolumab Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2017 Mar 10;97(3):391-392.
213. Kurkcuoglu N, Oz G. Lichen planus after genital herpes simplex virus type 2 infection. *Dermatology.* 1995;191 (1):72-73.
214. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head Face Med.* 2016;12:18.
215. Lavaee F, Majd M. Evaluation of the association between oral lichen planus and hypothyroidism: a retrospective comparative study. *Journal of Dentistry.* 2016;17:38–42.
216. Lodi G., Pellicano R., Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;7:601-612.
217. Lu R, Zhang J, Sun W, Du G, Zhou G. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: an overview. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2015;44:1–14.
218. Lutz ME, Pemiciaro C, Lim KK. Zosteriform lichen planus without evidence of herpes simplex virus or varicella-zoster virus by polymerase chain reaction. Report of two cases. *Acta Derm Venereol.* 1997;6:491-492.
219. Maarouf M., Alexander C., Shi V. Y. Nivolumab reactivation of hypertrophic lichen planus, a case report and review of published literature. *Dermatology Online Journal.* 2018;24(1):p. 9.

220. Masod D, Fowell D. T-cell subsets in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 1992;4:728-732.
221. Massone C, Talhari C, Talhari S, et al. Study of T regulatory cells and plasmacytoid dendritic cells in leprosy. 18th Congress of the EADV : Abstracts. Berlin. 2009; 1528.
222. Matos-Pires E, Campos S, Lencastre A, João A, Mendes-Bastos P. Lichen planus pemphigoides. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol.* 2018;16:335–7.
223. Melnyk TV, Bondar SA. The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Archives of the balkan medical union.* 2019;54(3):503-507.
224. Mohrenschlager M, Engst R, Hein R, et al. Primary manifestation of a zosteriform lichen planus: isotopic response following Lichen planus sine herpete? *Br. J. Dermatol.* 2008;5:1145-1146.
225. Mozaffari HR, Sharifi R, Mirbahari S, Montazerian S, Sadeghi M, Rostami S. A systematic review and meta-analysis study of salivary and serum interleukin-8 levels in oral lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018 Dec;35(6):599-604.
226. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral lichen planus - known and unknown: a review. *Folia Medica* 2018;60(4):528-535.
227. Németh CG, Röcken C, Siebert R, Wiltfang J, Ammerpohl O, Gassling V. Recurrent chromosomal and epigenetic alterations in oral squamous cell carcinoma and its putative premalignant condition oral lichen planus. *PLoS One.* 2019;14(4).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456184/> (Accessed on July 7, 2019).

228. Neville JA, Hancox JG, Williford PM, Yosipovitch G. Treatment of severe cutaneous ulcerative lichen planus with low molecular weight heparin in a patient with hepatitis C. *Cutis*, 2007;79(1):37-40.
229. Nicolae I, Mitran CI, Mitran MI, Ene CD, Tampa M, Georgescu SR. Ascorbic acid deficiency in patients with lichen planus. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(4):430-437.
230. Norris DA. Cytokine modulation of adhesion molecules in the regulation of immunologic cytotoxicity of epidermal targets. *J Invest Dermatol*. 1990;95(6):111-120.
231. Nosratzahi T, Raiesi M, Shahryari B. Lack of Association between Oral Lichen Planus and Hepatitis B and C Virus Infection - a Report from Southeast Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19(6):1633-1637.
232. Nwabudike LC, Miulescu M, Tatu AL. Case series of an alternative therapy for generalised lichen planus: Four case studies. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;18(2):943-948.
233. Ockenfels HM, Schultewolter T, Oskenfels G, Funk R, Goos M. The antipsoriatic agent dimethylfumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol*. 1998;139(3):390-395.
234. Ozlu E, Teberik K. Evaluation of ocular findings in patients with lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019 Jun;36(3):267-271.
235. Panchal FH, Ray S, Munshi RP, Bhalerao SS, Nayak CS. Alterations in Lipid Metabolism and Antioxidant Status in Lichen Planus. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):439-444.
236. Panta P, Andhavarapu A, Sarode SC, Sarode G, Patil S. Reverse Koebnerization in a linear oral lichenoid lesion: A case report. *Clinics and practice*. 2019 Jun 24;9(2):1144.

237. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol.* 2013;58(9):1057-1069.
238. Pereira T, Aswathy J, Shetty S, Tamgadge A, Tamgadge S, Gotmare S. Quantitative and Qualitative Analysis of Mast Cells in Oral Lichen Planus and Its Effect on Basement Membrane Using Special Stains. *Indian Dermatol Online J.* 2019 Jul-Aug;10(4):431-436.
239. Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, et al. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):131-134.
240. Poppek D, Grune T. Proteasomal defense of oxidative protein modifications. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2006;8(1-2):173-184.
241. Powell FC, Rogers RS, Dickson ER, Moor SB. An association HLA DR1 and lichen planus. *Br J Dermatol.* 1986;114(4):473-478.
242. Prpić Massari L, Kastelan M, Gruber F, et al. Perforin expression in peripheral blood lymphocytes and skin-infiltrating cells in patients with lichen planus. *Br J of Dermatol.* 2004;151(2):433-439.
243. Raj AT, Patil S. Diagnostic flaws in oral lichen planus and related lesions. *Oral Oncol* 2017;74:190-191.
244. Rasi A, Behzadi AH, Davoudi S, et al. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(10):1186-1190.
245. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology.* 2002;205(3):245-248.
246. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, Ortiz S, Schaller J, Rohwedder A. Cutaneous reactions at sites of Lichen planus scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):161-168.

247. Rezazadeh F, Salehi S, Rezaee M. Salivary Level of Trace Element in Oral Lichen Planus, A Premalignant Condition. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(7):2009-2013.
248. Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Filipsson Nyström H, et al. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. *Oral Dis.* 2018;24(6):1001–1011.
249. Rodríguez-Núñez I, Blanco-Carrión A, García AG, Rey JG. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 2001;91(2):180-188.
250. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today.* 1997;18(6):263-266.
251. Rosmaninho A, Sanches M, Oliveira A, Alves R, Selores M. Lichen planus pemphigoides induced by a weight reduction drug. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(4):306-308.
252. Rüksam K, Schroll A, Weisenseel P, Multhaupt S, Ruzicka T, Prinz JC. Lichen planus and hepatitis virus infections: causal association? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(6):464-468.
253. Salgame P, Abrams JS, Clayberger G, et al. Differing lymphokine profiles and functional subsets of human CD4 and CD8 cell clones. *Science.* 1991;254(5029):279-282.
254. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, et al. Cytotoxic molecule expression and epithelial cell apoptosis in oral and cutaneous lichen planus. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(5):758-764.
255. Sato NA, Kano Y, Shiohara T. Lichen planus occurring after influenza vaccination: report of three cases and review of the literature. *Dermatology.* 2010;221(4):296-299.
256. Schilling L, Vogt T. Lichen ruber planus. *Der Hautarzt* 2018;69(2):100-108.

257. Schmidgen MI, Butsch F, Schadmand-Fischer S, et al. . Pembrolizumab-induced lichen planus pemphigoides in a patient with metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol*. 2017; 15:742–5
258. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol*. 1985;14(6):431-458.
259. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB 1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):98-113.
260. Shariati M, Mokhtari M, Masoudifar A. Association between oral lichen planus and Epstein-Barr virus in Iranian patients. *J Res Med Sci*. 2018 Mar 27;23:24.
261. Shemer A, Weiss G, Trau H. Wolf's isotopic response: a case of zosteriform lichen planus on the site of healed Lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;5:445-447.
262. Sher A, Coffman RL. Regulation immunity to parasites by T-cells and T-cell-derived cytokines. *Ann Rev Immunol*. 1992;10:385-409.
263. Shi G, Sohn KC, Choi DK, et al. Brn2 is a transcription factor regulating keratinocyte differentiation with a possible role in the pathogenesis of lichen planus. *PLoS One*. 2010;5(10):e13216 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953493/> (Accessed on July 7, 2019).
264. Shimada K, Ochiai T, Hasegawa H. Ectopic transglutaminase 1 and 3 expression accelerating keratinization in oral lichen planus. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(11):4722-4730.
265. Sklavounou-Andrikopoulou A, Chrysomali E, Iakovou M. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF-alpha, Fas/Apo-1 and Bcl-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol*. 2004;33(7):386-390.

266. Syzon OO, Rudnyk TI, Dashko MO. Combined differentiated therapy in patients with urticaria. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019; 72(4):589-594.
267. Tasanen K, Renko M, Kandelberg P, Herva R, Oikarinen A. Childhood lichen planus after simultaneous measles-mumps-rubella and diphtheria-tetanus-pertussis-polio vaccinations. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):646-648.
268. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, Miulescu M, Nwabudike LC. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;18(2):955-959.
269. Tavangar A, Ghalayani P, Boroujeni MA, Ghoreishian FS. Salivary levels of interleukin-8 in oral lichen planus and diabetic patients: A biochemical study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2017 May-Jun;14(3):209-214.
270. Tobin A, Hughes R, Hand B, et al. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology* 2011;36(1): 19-23.
271. Trinity JD, Broxterman RM, Richardson RS. Regulation of exercise blood flow: role of free radicals. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;98:90-102.
272. Tziotzios C, Lee JY, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Nov;79(5):789–804.
273. Vachiramon V, Suchonwanit P, Thadanipon K. Bilateral Linear Lichen Planus Pigmentosus Associated with Hepatitis C Virus Infection. *Case Rep Dermatol*. 2010;2(3):169-172.
274. Vergilis-Kalner IJ, Sharma V, Sethi A. Lichen planus arising in radiation therapy treatment sites. *Cutis*. 2008;82(5):353-355.
275. Waked I, Ibrahim Z, Elgohary HMI. Does transcutaneous electrical nerve stimulation have an antipruritic effect in lichen planus? A randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(3):252-256.

276. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(9):389-396.
277. Wang WM, Jin HZ. Homocysteine: a potential common route for cardiovascular risk and DNA methylation in psoriasis. *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2017;130(16):1980-1986.
278. Wenzel J, Tüting T. An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in "interface dermatitis". *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2392-2402.
279. Xian D, Song J, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Emerging roles of redox-mediated angiogenesis and oxidative stress in dermatoses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:2304018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501144/> (Accessed on July 7, 2019).
280. Yasar S, Serdar ZA, Goktay F, et al. The successful treatment of palmoplantar hyperkeratotic lichen planus with enoxaparin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(1):64-66.
281. Yildirim B, Senguven B, Demir C. Prevalence of Herpes simplex, Epstein Barr and Human papilloma viruses in oral lichen planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(2):170-174.
282. Yin M, Li G, Song H, Lin S. Identifying the association between interleukin-6 and lichen planus: A meta-analysis. *Biomed Rep*. 2017 May;6(5):571-575.
283. Zaichko NV, Nekrut DO, Lutsyuk MB, Artemchuk MA. Analysis of some homocysteine contradictions. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2018;22(1):233-237.
284. Zalewska A, Kaya G, Saurat JH, et al. Fas and Fas ligand expression in lichen planus. 9th Congress of the EADV : Abstracts. Geneva. 2000; 145.

285. Zamani F, Haghighi M, Roshani M, Sohrabi M. Esophageal lichen planus stricture. *Middle East Journal Digestive Diseases*. 2019;11(1):52–54.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мельник, Т. В. Сучасні патогенетичні аспекти та методи лікування червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. О. Гаврилюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – № 2 (21). – С. 553-557.
2. Мельник, Т. В. Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2019. – № 2 (73). – С. 45-49.
3. Melnyk, T. V. The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus / T. V. Melnyk, S. A. Bondar // Archives of the Balkan Medical Union. – 2019. – № 3 (54). – P. 503-507.
4. Мельник, Т. В. Динаміка показників гомоцистеїну, перекисного окиснення ліпідів і маркерів ендотоксикозу у хворих на червоний плоский лишай різного віку під впливом комплексної терапії / Т. В. Мельник // Дерматологія та венерологія. – 2020. – № 1 (87). – С. 32-38.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

5. Мельник, Т. В. Комплексне лікування хворих на червоний плоский лишай / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. А. Наліжитий, Л. Л. Гармаш // Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Чернівці, 1-2 червня 2017 року). – Чернівці: БДМУ, 2017. – С. 89.
6. Мельник, Т. В. Ефективність застосування комплексної терапії у лікуванні хворих з атиповими формами червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. А. Наліжитий, С. М. Мельник // Медична наука в практику охорони здоров'я: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 17 листопада 2017 року). – Полтава: ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", 2017. – С. 30-31.
7. Мельник, Т. В. Супутня патологія як чинник загострення хронічних дерматозів, зокрема червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2017. – № 4 (67). – С. 88-89
8. Мельник, Т. В. Роль пероксидаційних процесів, як патогенетичних аспектів червоного плоского лишая / Т. В. Мельник, С. А. Бондар // Дерматовенерологія в розробках молодих науковців: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Київ, 22 листопада 2018 року). – Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 2018. – С. 25-26.
9. Мельник, Т. В. Дослідження рівня гомоцистеїну в крові хворих на червоний плоский лишай / Т. В. Мельник, С. А. Бондар, А. А. Наліжитий // Дерматологія та венерологія. – 2019. – № 3 (85). – С. 62.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини» (м. Чернівці, 1-2 червня 2017 року) – публікація та стендова доповідь;
- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 17 листопада 2017 року) – публікація;
- III (X) З'їзд української асоціації лікарів – дерматовенерологів та косметологів (Львів, 22-23 листопада 2017р) – публікація;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців» до 100-річчя заснування НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ, 22 листопада 2018 року) – публікація та стендова доповідь;
- V (XII) З'їзд української асоціації лікарів – дерматовенерологів та косметологів (Вінниця, 27 травня 2019 р.) – доповідь;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики». (м. Харків, 21-22 листопада 2019 року) – публікація та стендова доповідь;
- Міжнародна науково-практична конференція з клінічної косметології (м. Харків, 11 березня 2020 року) – доповідь;

Додаток Б

Акти впровадженнь

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного медичного
університету
д.мед.н., професор Марковський В.Д.

« 17 » 01 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення лікування хворих на червоний плоский лишай.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018;
Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного, стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2(73), 45-49.
 - 3.2 Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union.* 3(54), 503-507.
4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес на кафедрі дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри дерматології,
венерології і СНІДу Харківського
національного медичного університету
д.мед.н., професор

 Дашук А.М.

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор Власенко О.В.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення діагностики та лікування хворих на червоний плоский лишай.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018;

Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49.
 - 3.2 Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри шкірних та
венеричних хвороб Вінницького
національного медичного університету
ім. М.І.Пирогова д.мед.н., професор

С.А. Бондар

Додаток БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Дніпропетровської медичної академії
д.мед.н., професор Науменко Л. Ю.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення лікування хворих на червоний плоский лишай.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018;
Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49.
 - 3.2 Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Дніпропетровської медичної академії МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри шкірних та
венеричних хвороб Дніпропетровської
медичної академії, д.мед.н., професор

Дюдюн А.Д.

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з науково-педагогічної роботи
Вищого державного
навчального закладу України
“Буковинський державний
медичний університет”,
доц. І.В. Перуш



«23» _____ 2020 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

- Пропозиція для впровадження:** удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на червоний плоский лишай.
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. ПИРОГОВА, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018; Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
- Джерела інформації:** 1) Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49. 2) Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
- Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес на кафедрі дерматовенерології Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет” МОЗ України.
- Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
- Форма впровадження:** у навчальний процес зі студентами медичних факультетів при викладанні дисципліни “Дерматологія, венерологія” та лікарями-інтернами і слухачами зі спеціальності “Дерматовенерологія” при викладанні питань патогенезу і лікування червоного плоского лишая.
- Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмін студентів, лікарів-інтернів та лікарів-слухачів зі спеціальності “Дерматовенерологія” з питань етіопатогенезу та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри дерматовенерології
Вищого державного навчального
закладу України “Буковинський
державний медичний університет”,
доктор медичних наук, професор

«23» _____ 01 _____ 2020 р.

 О.І. Денисенко

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. Генерального директора
ОКНП «Чернівецький обласний
шкірно-венерологічний диспансер»

Бойко В.В.


2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** оптимізація діагностики та комплексного лікування червоного плоского лишая.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018; Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49.
 - 2) Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в практичну охорону здоров'я в ОКНП «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер».
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** удосконалення діагностики та підвищення ефективності комплексного лікування хворих на червоний плоский лишай.
7. **Зауваження, пропозиції:** Розроблені рекомендації щодо діагностики та комплексного лікування червоного плоского лишая рекомендуються до впровадження у медичну практику.

« 24 » 01 2020 р.

Відповідальна за впровадження
 Бродовська Н.Б.

Додаток Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП «Обласний шкірно-
венерологічний диспансер» ДОР»
Дніпропетровської обласної ради
Франкенберг А. А.



« 18 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення лікування хворих на червоний плоский лишай.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018;

Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - a. Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49.
 - b. Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в практичну охорону здоров'я у комунальному підприємстві "Обласний шкірно-венерологічний диспансер" дніпропетровської обласної ради.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження: _____



Гуцуляк М.А.
зав.відділенням лікар-дерматовенеролог

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
д.мед.н., професор Шутьгай А.Г.

« 29 » _____ 2020 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення лікування хворих на червоний плоский лишай.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018;
Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49.
 - 3.2 Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач курсу дерматовенерології
кафедри інфекційних хвороб з
епідеміологією, шкірними та
венеричними хворобами
д.мед.н., професор

Галнікіна С.О.

Додаток Б8

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Тернопільського
обласного шкірно-венерологічного
диспансеру
Семеніна Р.О.



« 29 » січня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

7. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення лікування хворих на червоний плоский лишай.
8. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018;
Мельник Тетяна Вікторівна, Бондар Сергій Анатолійович.
9. **Джерело інформації:**
 - 9.1 Мельник Т.В., Бондар С.А. (2019) Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2(73), 45-49.
 - 9.2 Melnyk T.V., Bondar S.A. (September 2019) The role of homocysteine and other endogenous intoxication markers in pathogenesis of lichen planus. *Arch Balk Med Union*. 3(54), 503-507.
10. **Де впроваджено:** впроваджено в практичну охорону здоров'я у Тернопільському обласному шкірно-венерологічному диспансері.
11. **Термін впровадження:** вересень 2019 р. – січень 2020 р.
12. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування червоного плоского лишая.

Відповідальний за впровадження: Голяченко Г.Б.


лікар-дерматовенеролог