

В.П. Федотов, В.А. Літвінов  
Запорізький державний медичний університет

## Новий етапний підхід до лікування акантолітичної пухирчатки

**Мета роботи** — підвищити ефективність лікування хворих на акантолітичну пухирчатку (АП) шляхом призначення коригувальної терапії та профілактики ускладнень унаслідок тривалого застосування глюкокортикостероїдних препаратів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено з участю 30 хворих на АП віком від 51 до 72 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради. Тривалість клінічного загострення захворювання до госпіталізації становила від 3 тиж до 3 міс. Пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, добове моніторування артеріального тиску, кардіоінтервалометрію за допомогою апарата «Кардіолаб». Вивчали окисну модифікацію білків, метаболізм оксиду азоту. Дослідження проводили 4 рази: до лікування, через 2–3 тиж прийому великих доз глюкокортикостероїдів (I етап), 1,5–2,0 міс терапії, на етапі зменшення дози гормонів (II етап), 3–4 міс після виписки зі стаціонару, коли хворий отримував терапію підтримувальними дозами гормонів (III етап). На I етапі терапії, окрім глюкокортикостероїдів, призначали прийом двох гіпотензивних препаратів, внутрішньовенно крапельно «Реамберин», інгібітори агрегації тромбоцитів, пробіотики, гепатопротектори («Ессенціале Н»), АТФ і кокарбоксілазу внутрішньом'язово, розчин хлориду натрію внутрішньовенно, антибіотики, препарати калію, кальцію, антациди, на II етапі — аналогічні препарати, але в дещо знижених дозах, один гіпотензивний препарат, «Гепабене», на III етапі — гіпотензивні («Амлодипін»), сечогінні («Трифас»), гепатопротектори, протизгортальні засоби, вітаміни, препарати калію, статини («Роксера®»).

**Результати та обговорення.** У хворих на АП до лікування визначено статистично значуще підвищення середнього вмісту глюкози в крові, трансаміназ, холестерину, особливо ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, та зниження рівня загального білка. На всіх етапах лікування відзначено тенденцію до нормалізації показників, але на III етапі нормального рівня досягли лише тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, глюкоза в крові, загальний білок. При вивченні варіабельності серцевого ритму виявлено патогенетичні зміни вегетативного балансу, які свідчили про наявність симпатикотонії. Ці зміни були різноспрямовані на етапах лікування. При проведенні добового моніторування артеріального тиску до лікування встановлено збільшення кількості пацієнтів з недостатнім нічним зниженням тиску *non dippers* за систолічним артеріальним тиском і *non dippers* та *night peakers*. Зафіксовано високий рівень ендогенної інтоксикації у хворих на АП, навіть на III етапі лікування. До лікування вміст NO-синтази був великим, що зумовило патологічну дію NO. Під впливом лікування рівень NO-синтази різко знизився, особливо на III етапі.

**Висновки.** Проведена терапія дала змогу досягти стійкої ремісії без ускладнень. Лікування хворих на АП необхідно проводити в три етапи залежно від доз системних глюкокортикостероїдів з використанням як традиційних препаратів, так і нових, з урахуванням даних дослідження функції печінки, біохімічних показників, варіабельності серцевого ритму, моніторингу артеріального добового тиску, метаболізму NO, окисної модифікації білків. Не рекомендовано використання анаболічних стероїдів — і седативних засобів.

### Ключові слова

Пухирчатка, біохімія, білок, NO-синтаза, лікування, препарати, глюкокортикостероїди, етапи.

Акантолітична пухирчатка (АП) — системний дерматоз з тяжким перебігом. За даними літератури, його частка становить близько 1 % у структурі дерматологічної патології. Основною патоморфологічною ознакою є акантолізіс [14, 17, 19].

Незважаючи на те, що частота захворюваності на АП становить 0,6 на 100 тис. населення на

рік, тяжкість перебігу дерматозу та його наслідок зумовлюють актуальність вивчення патогенезу дерматозу і пошук ефективних методів терапії. Етіологія АП досі залишається не з'ясованою. Патогенез захворювання пов'язаний з розвитком автоагресії проти міжклітинної субстанції, білків десмосом, клітин шипуватого шару епідермісу та багат шарового плоского

епітелію слизових оболонок різної локалізації [7, 11, 16].

До введення в практику лікування АП глюкокортикостероїдних гормонів смертність при цьому захворюванні дорівнювала 100 %. Використання глюкокортикостероїдів дало змогу значно знизити смертність [1, 20]. Однак ці препарати мають побічну дію, яка порушує багато функцій, а також роботу різних систем організму (надниркова недостатність, остеопороз, стероїдний діабет, виразка шлунка, піодермія, катаракта, глаукома, міопатія) тощо. Зокрема глюкокортикостероїди чинять негативну дію на серцево-судинну систему (порушення ліпідного обміну, гіперкоагуляція, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, аритмії, ішемічна хвороба серця) з розвитком інсультів, інфарктів, які є основною причиною смертності хворих на АП [2, 12, 13]. Комбіновані методики терапії було запропоновано 30–40 років тому. Вони практично не зазнали змін останніми роками, що не дає змоги зменшити кількість ускладнень та летальних наслідків [6, 15]. Необхідно продовжити пошук нових діагностичних процедур і коригувальних препаратів, які б дали змогу знизити ризик ускладнень глюкокортикостероїдної терапії та смертності.

Останніми роки суттєву роль в механізмах розвитку багатьох захворювань відводять синдрому ендогенної інтоксикації. Як відомо, ендогенна оксидація — це стан, спричинений деструктивними процесами, які призводять до накопичення в рідинах і тканинах організму в нефізіологічних концентраціях проміжних та кінцевих продуктів нормального обміну речовин і порушеного метаболізму. Вони володіють токсичним потенціалом та спричиняють дисфункцію різних органів і систем [3, 5, 21]. При хронічних захворюваннях з в'ялим перебігом, до яких належить АП, ендогенна інтоксикація не виявляється чіткими клінічними ознаками. У зв'язку з цим актуальним є пошук інформативніших лабораторних критеріїв оцінки. Слід урахувати, що тривалий прийом глюкокортикостероїдів може бути причиною зростання або зниження ендогенної інтоксикації. Це питання недостатньо висвітлене в літературі та потребує подальших досліджень.

Нашу увагу привернув оксид азоту (NO), оскільки його біосинтез і метаболізм в організмі є актуальною проблемою теоретичної та практичної медицини. Нині NO визнано найважливішим медіатором, який впливає на широкий діапазон фізіологічних і патофізіологічних процесів, зокрема він регулює тонус дрібних і середніх кровоносних судин, сприяючи розслабленню гладенької мускулатури, володіє антикоагуля-

ційними властивостями, пригнічуючи активацію тромбоцитів, опосередковує імунну відповідь. Недостатня продукція NO асоціюється з розвитком порушень у серцево-судинній та інших системах організму, а надлишкова продукція, яка забезпечує антимікробний ефект при запаленні, може перетворитися з ланки адаптації на ланку патогенезу і стати таким самим небезпечним чинником, як дефіцит [8, 19]. Тому становить інтерес вивчення рівня NO у хворих на АП і його роль у патогенезі, а також зміна рівня NO під час терапії глюкокортикостероїдами, які можуть бути його інгібіторами.

Мета роботи — підвищити ефективність лікування хворих на акантолітичну пухирчатку шляхом призначення коригувальної терапії та профілактики ускладнень унаслідок тривалого застосування глюкокортикостероїдних препаратів.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено з участю 30 хворих на АП віком від 51 до 72 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради. Тривалість клінічного загострення захворювання до госпіталізації становила від 3 тиж до 3 міс. Діагноз встановлено в клініці на підставі клінічних виявів, перебігу, загальних симптомів, виявлення акантолітичних клітин та даних гістоморфологічних досліджень. Хворі лікувались амбулаторно без суттєвих позитивних змін. Жоден з них не приймав глюкокортикостероїди.

За результатами обстеження було виявлено супутню патологію: атеросклероз, стенокардію, серцево-судинну недостатність — у 8 хворих, порушення функції шлунково-кишкового тракту — у 12, гіпертонічну хворобу — у 6, нервово-психічну патологію — у 7, варикоз — у 5.

Дослідження проводили 4 рази: до лікування, через 2–3 тиж прийому великих доз глюкокортикостероїдів (I етап), 1,5–2,0 міс терапії, на етапі зменшення дози гормонів (II етап), 3–4 міс після виписки зі стаціонару, коли хворий отримував терапію підтримувальними дозами гормонів (III етап).

Пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження (загальний аналіз крові, дослідження сечі, рівень глюкози у крові, загальний білок, аланін-амінотрансфераза (АлТ), аспартатамінотрансфераза (АсТ), загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВШ) щільності, тригліцериди).

Здійснювали біфункціональне добове моніторування артеріального тиску (АТ) за допомогою системи Cardio Tens (Mediteca, Угорщина).

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників у хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймали глюкокортикостероїди

Показник	Норма	Здорові особи (n = 34)	До лікування (n = 30)	I етап лікування (n = 30)	II етап лікування (n = 28)	III етап лікування (n = 24)
Загальний білок, г/л	65–83	54,3 ± 0,32	52,6 ± 0,35	42,8 ± 0,4**	45,6 ± 0,3*	54,1 ± 0,25
Глюкоза, ммоль/л	3–6	5,2 ± 0,4	6,3 ± 0,3*	6,4 ± 0,2*	5,8 ± 2,1	5,4 ± 1,1
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	3–42	24,5 ± 2,3	43,2 ± 3,4*	46,1 ± 1,0*	32,1 ± 2,2**	37,4 ± 2,1**
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	8–37	17,3 ± 3,6	35,3 ± 3,2*	35,2 ± 2,8*	32,1 ± 1,0*	26,4 ± 1,8**
Загальний холестерин, ммоль/л	3,9–6,2	4,52 ± 0,3	6,1 ± 0,2*	6,81 ± 0,4*	4,91 ± 0,5	4,64 ± 0,6
Холестерин ЛПВЩ, мкмоль/л	1,04–1,28	1,27 ± 0,4	1,25 ± 0,4	1,26 ± 0,3	1,29 ± 0,4	1,32 ± 0,3
Холестерин ЛПНЩ, мкмоль/л	0–2,59	2,52 ± 0,2	4,83 ± 0,4*	5,2 ± 0,3*	3,82 ± 0,4**	3,2 ± 0,2**
Тригліцериди, ммоль/л	0–1,7	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,1*	1,9 ± 0,3**	1,4 ± 0,05	1,32 ± 0,2

Примітка. Відмінність є статистично значущою (p < 0,05): \* між показниками до лікування та показниками контрольної групи; # щодо показника до лікування.

Комп'ютерна програма дала змогу виконати програмування (ініціалізацію) реєстратора. Для оцінки результатів моніторингу розраховували середні величини систолічного, діастолічного, середнього АТ і частоти пульсу.

Математичний аналіз серцевого ритму (кардіоінтервалометрія) проводили за допомогою системи комп'ютерної кардіографії «Кардіолаб» комплектації НТЦ ХАІ-«Medicum» (Харків). Варіабельність серцевого ритму (ВСР) оцінювали за допомогою спектрального аналізу [1]. Визначали такі показники: потужність спектра високочастотних коливань (HF), низькочастотних коливань (LF), спектра гуморальних систем (VLF), показник вегетативного балансу (LF/HF), загальна потужність (TP), SDNW.

Стан ендогенної інтоксикації оцінювали за показниками окисної модифікації білків за методикою В. Halliwell [23]. При спектрофотометричному аналізі досліджували α-дегідфенілгідрозони (АФГ), кетондинітрофенілгідрозони (КФГ). Вивчали окисну модифікацію білків, яка характеризує початкові зміни білкових молекул, та метил-каталізовану, котра визначає резервно-адаптаційні можливості організму, зокрема стан антиоксидантної системи [22].

Метаболіти NO визначали за Грісом [10] у біологічному матеріалі-сироватці крові. Проводили спектрофотометрію зразків за довжини хвилі 540 нм. Контроль – дистильована вода і реактив Гріса. Концентрацію NO розраховували за калібрувальною кривою з перерахунком на загальний білок у ммоль/(г білка · хв) [9].

Отримані дані оброблювали з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel. Порівняння середніх показників проводили за

допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Відмінність між показниками вважали статистично значущою за умови p < 0,05.

### Результати та обговорення

У хворих на АП до лікування виявлено статистично значуще підвищення середнього вмісту глюкози в крові, АлТ, АсТ, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, зниження рівня загального білка (табл. 1), що свідчило про серйозні порушення обмінних процесів, функції печінки. На I етапі лікування значно погіршувалися біохімічні показники, що ми пов'язуємо з негативним впливом великих доз глюкокортикостероїдів. На II і III етапах рівень глюкози нормалізувався. Вміст АлТ, АсТ, загального холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів поступово знижувався, але був підвищеним порівняно з контролем. Лише рівень загального холестерину і тригліцеридів на III етапі лікування наблизився до нормальних показників. Вміст загального білка поступово збільшувався порівняно з вихідним значенням, але не досягав показника здорових осіб на I та II етапах лікування. Лише на III етапі він нормалізувався.

Таким чином, біохімічні показники на етапах терапії змінювалися по-різному, що слід враховувати при призначенні коригувальних препаратів.

У хворих до лікування виявлено дисбаланс основних параметрів нейрогуморальної регуляції у вигляді змін загальної потужності часових та спектральних показників (табл. 2).

Середнє значення показників SDNN і TP до лікування було статистично значущо нижчим, ніж у контрольної групи. На I етапі ці показники спочатку статистично значущо знижувалися, а

Таблиця 2. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на акантолітичну пухирчатку в динаміці глюкокортикостероїдної терапії

Показник	Здорові особи (n = 34)	До лікування (n = 30)	I етап лікування (n = 30)	II етап лікування (n = 28)	III етап лікування (n = 24)
SDNN, мс <sup>2</sup>	54,6 ± 3,7	32,4 ± 2,4*	28,4 ± 2,2**	33,6 ± 2,8*	48,4 ± 4,8**
TP, мс <sup>2</sup>	2634,2 ± 424,6	1423,4 ± 211,6*	1202,6 ± 205,4**	1804,5 ± 201,4**	2,344,5 ± 314,4**
VLF	764,4 ± 264,6	310,4 ± 212,5*	301,4 ± 186,4**	569,4 ± 202,4**	652,4 ± 184,5#
LF, мс <sup>2</sup>	598,4 ± 121,3	298,2 ± 124,5*	241,4 ± 102,4**	492,8 ± 134,1#	584,4 ± 118,2#
HF, мс <sup>2</sup>	1022,4 ± 258,5	453,7 ± 254,2*	648,7 ± 204,2**	842,4 ± 242,4**	968,6 ± 224,6#
LF/HF, %	1,52 ± 0,16	2,24 ± 0,12*	3,2 ± 0,8**	1,89 ± 0,14**	1,42 ± 0,12#

Примітка. Відмінність є статистично значущою (p < 0,05): \* між показниками до лікування та показниками контрольної групи; # щодо показника до лікування.

Таблиця 3. Показники окисної модифікації білків під впливом терапії, у.о./г білка

Показник	Здорові особи (n = 34)	До лікування (n = 30)	I етап лікування (n = 30)	II етап лікування (n = 28)	III етап лікування (n = 24)
АФГ спонтанна	4,493 ± 0,293	5,526 ± 0,311*	5,949 ± 0,318*	5,814 ± 0,213*	4,928 ± 0,214
АФГ стимульована	7,207 ± 0,933	13,394 ± 0,796*	12,428 ± 0,612*	10,231 ± 0,418**	9,372 ± 0,432*
КФГ спонтанна	3,088 ± 0,201	3,690 ± 0,340*	4,298 ± 0,438*	3,823 ± 0,291*	3,791 ± 0,035*
КФГ стимульована	5,540 ± 0,356	10,405 ± 0,616*	8,721 ± 0,441**	7,320 ± 0,315**	6,620 ± 0,413*

Примітка. Відмінність є статистично значущою (p < 0,05): \* між показниками до лікування та показниками контрольної групи; # щодо показника до лікування.

на II і III — зростали, але не досягали рівня здорових осіб.

Значення показника VLF і маркера активності симпатичного відділу ВНС (LF) до лікування було статистично значущо нижчим порівняно з групою контролю. На I етапі ці показники статистично значущо знижувались, а на II та III — зростали, наближаючись до значень у здорових осіб.

Показник HF, якій відображує зміни парасимпатичної регуляції, до лікування був статистично значущо нижчим порівняно з групою контролю. Після прийому великих доз глюкокортикостероїдів він різко знижувався. На II і III етапах лікування його значення зростало, досягаючи рівня здорових осіб.

Статистично значуще підвищення порівняно з групою контролю показника вегетативного балансу LF/HF відзначено в усіх хворих. На I етапі його величина зростала, а у подальшому цей показник мав тенденцію до зниження, досягаючи значення здорових осіб.

Таким чином, виявлено значні патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які були різноспрямованими на етапах лікування, що слід урахувати при виборі тактики диференційованого лікування АП для профілактики ускладнень гормональної терапії.

Добове біфункціональне моніторування АТ показало, що до початку терапії глюкокортикостероїдами частка *dippers* за систолічним та діастолічним АТ становила 10 % за відсутності *non dippers* та *night peakers* у цих пацієнтів. На I етапі лікування підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) виявили у (73,3 ± 0,5) % осіб (p ≤ 0,05), ДАТ — у (93,3 ± 1,2) % (p < 0,05).

Встановлено статистично значуще збільшення кількості пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ (*non dippers*) за САТ — 53,3 % (p < 0,05), тоді як у групі контролю таких було 10 % (p < 0,05). За ДАТ, крім збільшення частки *non dippers*, спостерігали значне збільшення частки *night peakers* — 40 % (p < 0,05). На II і III етапах лікування САТ і ДАТ мали тенденцію до поліпшення, але не досягали нормальних значень.

Аналіз показників окисної модифікації білків виявив суттєві відмінності за інтенсивністю ендогенної інтоксикації між хворими і групою контролю (табл. 3). У хворих до лікування зареєстровано статистично значуще збільшення спонтанної та стимульованої АФГ, а також КФГ, що у разі спонтанної окисної модифікації білків свідчить про збільшення ступеня окисної деструкції білкової молекули, а при стимульова-

ній — про потенційні резервні можливості організму до значного нівелювання виявів оксидативного стану.

На I етапі лікування величина спонтанної та стимульованої АФГ і спонтанної КФГ були стабільними, статистично значущо зростала величина лише стимульованої КФГ, на II етапі зменшувалося значення АФГ і КФГ стимульованих, але вони статистично значущо перевищували показники контрольної групи, на III етапі показники окисної модифікації білків були підвищеними порівняно з контрольною групою, але мали тенденцію до зниження.

Таким чином, наявність ендогенної інтоксикації маніфестується значним підвищенням усіх карбонільних похідних. Це призводить до накопичення і циркуляції в крові патологічних ендотоксинів, необхідності призначення препаратів дезінтоксикаційного впливу. Ендогенна інтоксикація була високою у хворих на АП навіть на III етапі на тлі невеликих доз глюкокортикостероїдів, що обґрунтовує необхідність прийому коригувальних препаратів для усунення порушень гомеостазу організму на весь період лікування гормональними засобами.

Посилення процесів метаболізму NO-синтази виявлялось у вигляді значного підвищення її рівня у хворих до початку лікування ( $(12,6 \pm 0,68)$  нмоль/(г білка · хв),  $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою ( $(0,41 \pm 0,08)$  нмоль/(г білка · хв)). На I етапі лікування вміст NO-синтази різко знижувався ( $(7,5 \pm 0,4)$  нмоль/(г білка · хв)), але був високим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Звертає увагу, що при прийомі гормонів у підтримувальних дозах цей показник різко зменшувався до величин, які були нижчими, ніж у здорових осіб ( $(0,32 \pm 0,06)$  нмоль/(г білка · хв),  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на АП виявлено високий рівень NO-синтази, що спричиняє патологічну дію NO, а при лікуванні глюкокортикостероїдами її вміст різко знижується, особливо при прийомі підтримувальних доз гормонів. Регульним чинником є діяльність NO-синтази, що свідчить про те, що при АП відсутній однозначний позитивний або негативний вплив NO при його відповідній концентрації. Тому для зменшення патологічної дії NO доцільно призначати адекватні дози глюкокортикостероїдів. Однак при подальшій стаціонарно-амбулаторній терапії, яка триває роками, при різкому зниженні NO, що зумовлює негативний вплив на організм, необхідний постійний контроль рівня NO-синтази. Це дасть змогу при його значному зниженні призначити статини, які підвищують вміст NO-синтази.

З огляду на дані, отримані при проведенні клініко-лабораторних та функціональних досліджень, і власний досвід курації хворих на АП, вважаємо доцільним, поряд з традиційною терапією, застосовувати нові адекватні терапевтичні засоби за показаннями залежно від характеру терапії — прийом різних доз глюкокортикостероїдів і профілактика можливих ускладнень унаслідок їх прийому. Так, на I етапі лікування після детального обстеження хворого слід призначати високі (ударні) дози (від 60—100 до 150—300 мг/добу преднізолонового еквівалента) залежно від віку, статі, маси тіла, супутньої та перенесеної патології тощо. Після регресу шкірних виявів дозу гормона поступово знижувати до мінімальної підтримувальної ефективної дози, яка забезпечує ремісію захворювання протягом тривалого часу (1—2 таблетки на добу). Іноді при розвитку повної ремісії можлива відміна гормонів.

При появі перших ознак підвищення АТ, після вивчення добового тиску і консультації кардіолога призначати «Мікардіс» чи «Мікопрес» по 80 мг вранці та амлодипін («Стамло», «Аген») по 5 мг увечері.

На першому етапі рекомендуємо використовувати 1 % розчин реамберину (добре збалансований поліонний розчин з додаванням янтарної кислоти). Дія препарату зумовлена здатністю підсилювати комплексну активацію аеробного гліколізу, знижувати рівень пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, ліквідувати ендогенну інтоксикацію. «Реамберин» вводять внутрішньовенно крапельно у дозі 200—400 мл, через добу — 2 інфузії, а потім двічі на тиждень 8—10 інфузій.

Для боротьби з ендогенною інтоксикацією і нормалізації АТ, профілактики набряків та недостатності серцево-судинної системи призначали сечогінні засоби — «Трифас» по 5 мг натще вранці 1 раз на 1—2 тиж. Також призначали «Елімінальгель» по 1 пакету тричі на добу протягом 12 діб.

Для зниження зсідання крові та запобігання виникненню емболії і тромбоутворення призначали інгібітори агрегації тромбоцитів — «Зілт» у дозі 75 мг чи «Плагрил» («Д-р Реддіс») у дозі 75 мг вранці 1 раз на добу.

Для регуляції мікрофлори кишечника рекомендовано прийом пробіотиків («Ентерожерміна» по 1—2 флакони 1 раз на добу протягом 14—28 днів, а також гепатопротектори — «Ессенціале Н» по 1 капсулі тричі на добу.

На I етапі показано АТФ внутрішньом'язово по 1 флакону (10 мг), що поліпшує метаболізм та енергозабезпечення тканин, підсилює мозковий і коронарний кровообіг. Прийом АТФ до-

цільно чергувати через добу з кокарбоксілазою внутрішньом'язово по 3,0 (0,05 г кооферменту), яка нормалізує діяльність серцево-судинної системи, коронарний кровообіг, а також показана при ацидозі та стероїдному діабеті.

Ізотонічний розчин натрію хлориду вводили внутрішньовенно крапельно по 400 мл для стимуляції функції наднирників, а також для дезінтоксикації, нормалізації нервової системи і кровообігу. Препарат застосовували у другій половині I етапу, оскільки його недоцільно використовувати, коли хворий отримує великі дози глюкокортикостероїдів.

На I етапі доцільно призначати антибіотики (азитроміцин, цефалоспорины, макроліди), а також антимиотики (ітроконазоли) за наявності вогнищ інфекцій, які можуть активізуватись на тлі прийому глюкокортикостероїдів.

Обов'язково рекомендовано прийом препаратів калію («Панангін»), кальцію (глюконат кальція), антациди («Маалокс»), вітаміни.

На II етапі лікування, коли поступово знижують дози кортикостероїдів, недоцільно використовувати антибіотики, антимиотики, антациди, АТФ і кокарбоксілазу. Решту препаратів призначають у дещо знижених дозах, із гіпотензивних засобів залишають лише один препарат, з гепатопротекторів призначають «Гепабене» по 1 капсулі тричі на добу.

На III етапі, коли проводиться амбулаторна терапія підтримувальними дозами глюкокортикостероїдів, необхідно використовувати гіпотензивні («Амлодипін» по 5 мг увечері), сечогінні препарати («Трифас», 1–2 рази на місяць), гепатопротектори («Гепабене» по 1 капсулі двічі на

добу), протизапальні засоби, вітаміни, препарати калію. Рекомендуємо на цьому етапі призначати статини, оскільки під впливом глюкокортикостероїдів різко знижується активність NO-синтази. Прийом статинів («Роксера®» у дозі 10 мг увечері), за нашими даними, підвищує рівень NO-синтази, що позитивно впливає на відновлення низки важливих функцій організму, а також нормалізує вміст холестерину, особливо ЛПНЩ, знижує частоту інфарктів та інсультів, зменшує запалення в судинах.

За результатами наших досліджень, вважаємо недоцільним у хворих на АП використовувати препарати анаболічних стероїдів, седативні, заспокійливі, антидепресанти.

Під час лікування важливо проводити регулярний контроль АТ, рівня глюкози у крові та сечі, калу на приховану кров, загальний аналіз крові, дослідження сечі, за можливості — визначити вміст NO-синтази, досліджувати окисну модифікацію білкових молекул, біохімічні показники, функцію печінки, електрокардіограму або ультразвукове дослідження серця.

## Висновки

Проведена терапія дала змогу досягти стійкої ремісії без ускладнень.

Лікування хворих на АП необхідно проводити в три етапи залежно від доз системних глюкокортикостероїдів з використанням як традиційних препаратів, так і нових, з урахуванням даних дослідження функції печінки, біохімічних показників, варіабельності серцевого ритму, моніторингу артеріального добового тиску, метаболізму NO, окисної модифікації білків.

## Список літератури

1. Дерматологія. Венерологія: Підручник / За ред. проф. В.І. Степаненка. — К., 2012. — 848 с.
2. Дерматовенерологія / Под ред. В.П. Федотова, А.Д. Дюдюна, В.И. Степаненко. — Днепропетровск—Киев: Изд-во «Свидлер А.Л.», 2011. — 652 с.
3. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. — СПб: Мед. пресса, 2006. — 397 с.
4. Исаев А.П., Личагина С.Г., Потапов Т.В. Стратегии адаптации человека: Учебное пособие. — Тюмень: Изд-во «ТГУ», 2003. — 248 с.
5. Конитова Т.В., Абапкина Е.П., Щелчнова Н.А. Значение перекисного окисления липидов в биологических субстратах для оценки обменных процессов при псориазе // Клин. и лаб. диагностика. — 2007. — № 11. — С. 20–23.
6. Конитова Т.В., Дмитриева О.Н., Химкина Л.Н., Пинтелева Г.А. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации // Фундаментальные исследования. — 2009 — № 6. — С. 25–31.
7. Матушевская Е.В. Иммунохимический анализ антигенов эпидермиса и дермы в дифференциальной диагностике и оценке эффективности лечения больных истинной акантолитической пузырчаткой: Автореф. дис ...д-ра мед. наук. — М., 1996. — 28 с.
8. Меньшиков Е.Б., Зеньков Н.К., Ланкина В.З. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АрТА, 2008. — 284 с.
9. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лаб. мед. — 2005. — № 7. — С. 19–24.
10. Охотникова Е.Н., Калужная Л.Д., Гладуш Ю.И. и др. Тяжелое течение акантолитической пузырчатки в практике врача педиатра, детского дерматолога, аллерголога, пульмонолога // Клин. алергол., інфектолог. — 2010. — № 8. — С. 50–60.
11. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.Н. и др. Терапевтическая тактика при стероидорезистентной вульгарной пузырчатке // Рос. журн. кожн. и венерол. болезней. — 2003. — № 2. — С. 11–15.
12. Практическая дерматология: Учебное пособие / Под общ. ред. проф. Л.А. Болотной. — Харьков: ХМАПО, 2015. — 278 с.
13. Рощенко Л.В., Владика А.С., Міненко С.В. та ін. Про-

- філактика ускладнень, зумовлених побічною дією кортико-костероїдної терапії, у хворих на пухирчатку // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2014. — № 4 (55). — С. 56–60.
14. Рыжко В.П., Владыка А.С., Воронцов В.М. и др. К проблеме инфузионной терапии в дерматовенерологии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 1. — С. 97–100.
  15. Самцов В.И., Подвысоцкая И.И. Пузырчатка. — Л.: Лен. ГИДУВ имени С.М. Кирова, 1985. — 18 с.
  16. Суздальцева И.В., Пантелеева Г.А., Копыткова Т.В. К вопросу о патогенезе акантолитической пузырьчатки // Сучасні проблеми дерматовенерологічної і косметологічної допомоги в умовах реформування охорони здоров'я: Зб. наук. пр. (дод. до Вісника ХНУ імені В.Н. Каразіна. Сер. Медицина). — Х., 2009. — Вип. 6. — С. 139–143.
  17. Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д., Романенко В.Н. Буллезные дерматозы. — М.: Медицина, 1979. — 296 с.
  18. Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И. и др. NO-Синтазная активность в головном мозге спонтанно гипертенизированных крыс: модулирующие действия нового препарата «МТ» // Патол. — 2012. — № 3 (26). — С. 125.
  19. Цераидис Г.С., Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Туманский В.А. Гистология и клиническая характеристика дерматозов. — Днепропетровск—Харьков—Запорожье: Изд-во «Свидлер А.Л.», 2004. — 536 с.
  20. Hallivell B., Yutteringe M.C. Free radical in biology and medicine. — Oxford: Clarendon Press, 1999. — 320 p.
  21. Rahman J., Adcoche J.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 219–242.
  22. Vizir V.A., Makurina G.Y. State of free — radical processes and antioxidant defence of patients with psoriasis and concomitant essential hypertension // Запорож. мед. журн. — 2016. — № 4 (97). — С. 21–28.
  23. Well S.B., Oh I.Y., Diers A.R., Landar A. Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling // Frontiers in Physiology. — 2012. — Vol. 3 — P. 369–378.

В.П. Федотов, В.А. Литвинов

Запорожский государственный медицинский университет

## НОВЫЙ ЭТАПНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

**Цель работы** — повысить эффективность лечения больных акантолитической пузырьчаткой (АП) путем назначения корригирующей терапии и профилактики осложнений вследствие длительного применения глюкокортикостероидных препаратов.

**Материалы и методы.** Исследование проведено с участием 30 больных АП в возрасте от 51 до 72 лет, которые находились на стационарном лечении в КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» Запорожского областного совета. Длительность клинического обострения заболевания до госпитализации составляла от 3 нед до 3 мес. Пациентам проводили общеклиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления, кардиоинтервалографию с помощью аппарата «Кардиолаб». Изучали окислительную модификацию белков, метаболизм оксида азота. Исследование проводили 4 раза: до лечения, через 2–3 нед приема больших доз глюкокортикостероидов (I этап), 1,5–2,0 мес терапии, на этапе уменьшения дозы гормонов (II этап), 3–4 мес после выписки из стационара, когда больной получал терапию поддерживающими дозами гормонов (III этап). На I этапе терапии, кроме глюкокортикостероидов, назначали прием двух гипотензивных препаратов, внутривенно капельно «Реамберин», ингибиторы агрегации тромбоцитов, пробиотики, гепатопротекторы («Эссенциале Н»), АТФ и кокарбоксилазу внутримышечно, раствор хлорида натрия внутривенно, антибиотики, препараты калия, кальция, антациды, на II этапе — те же препараты, но в несколько сниженных дозах, один гипотензивный препарат, «Гепабене», на III третьем этапе — гипотензивные («Амлодипин»), мочегонные («Трифас»), гепатопротекторы, противосвертывающие средства, витамины, препараты калия, статина («Роксера®»).

**Результаты и обсуждение.** У больных АП до лечения отмечено статистически значимое повышение среднего содержания глюкозы в крови, трансаминаз, холестерина, особенно липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижение уровня общего белка. На всех этапах лечения отмечена тенденция к нормализации, но на III этапе нормального уровня достигли лишь триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, глюкоза в крови, общий белок. При изучении вариабельности сердечного ритма выявили патологические изменения вегетативного баланса в сторону симпатотонии. Эти изменения были разнонаправлены на этапах лечения. При проведении суточного мониторирования артериального давления до лечения установлено увеличение количества пациентов с недостаточным ночным снижением давления *non dippers* по систолическому артериальному давлению и *non dippers* и *night peakers*. Зафиксирован высокий уровень эндогенной интоксикации у больных на ПА, даже на III этапе лечения. До лечения содержание NO-синтазы было высоким, что обусловило патологическое действие NO. Под влиянием лечения уровень NO-синтазы резко снизился, особенно на III этапе.

**Выводы.** Проведенная терапия позволила получить стойкую ремиссию без осложнений. Терапию больных АП необходимо проводить в три этапа в зависимости от доз системных глюкокортикостероидов с использованием как традиционных препаратов, так и новых, с учетом данных изучения функции печени, биохимических показателей, вариабельности сердечного ритма, мониторинга артериального суточного давления, метаболизма NO, окислительной модификации белков. Не рекомендовано использование анаболических стероидов и седативных средств.

**Ключевые слова:** пузырьчатка, биохимия, белок, NO-синтаза, лечение, препараты, глюкокортикостероиды, этапы.

V.P. Fedotov, V.A. Lytvinov

Zaporizhzhya State Medical University

## New phased approaches in the therapy of acantholytic pemphigus

**Objective** – to increase the effectiveness of acantholytic pemphigus treatment taking into account the data of modern diagnostic methods, the use of cortisone therapy and prevention of complications after longterm use of glucocorticosteroid medications.

**Materials and methods.** 30 patients with acantholytic pemphigus aged from 51 till 72 years were under the observation; the duration of the disease was from 3 weeks to 3 months. Methods of investigation: general clinical, daily monitoring of arterial pressure, cardiointervalmetry with the device Cardiolab, oxidative modification of proteins, metabolism of nitric oxide. Fourtime study was conducted: before the treatment, after 2–3 weeks of taking high doses of glucocorticosteroids (stage I), after 1.5–2 months of the therapy, when hormone doses were reduced (stage II) and 3–4 months after discharge from the hospital, when the patient received therapy with maintenance doses of hormones (Stage III). At the first stage of therapy, in addition to glucocorticosteroids, the use of two antihypertensive drugs, intravenous drip of rehambyrin, platelet aggregation inhibitors, probiotics, hepatoprotectors (*Essentiale-H*), ATP and cocarboxylase as intramuscular injection, sodium chloride solution iv, antibiotics, potassium preparations, calcium, antacids. At the second stage, patients received the same drugs, but in slightly reduced doses, one antihypertensive drug, hepabene was prescribed from hepatoprotectors. At the third stage, it is necessary to use antihypertensives (*Amlodipine*), diuretics (*Triphas*), hepatoprotectors, anticoagulants, vitamins, potassium preparations. At this stage, we recommend taking statins (*Roxera*).

**Results and discussion.** Patients with acantholytic pemphigus had a statistically significant increase of glucose values, AlAt, AsAt, cholesterol, especially LNSH, triglycerides, a decrease in total protein. In the future, at all stages of treatment, the tendency to normalization was noted, but only triglycerides, LDL cholesterol, glucose, total protein demonstrated full correction at the third stage. When studying the variability of the heart rate, we revealed pathological changes in the vegetative balance towards sympathotonia, which were multidirectional at different stages of treatment. During the 24-hour monitoring of arterial pressure, an increase of patients with an insufficient nightly fall of non dippers pressure over CAT was found, and an increase in patients with non dippers and night peakers before treatment. The study of oxidative modification of proteins has established a high level of endogenous intoxication in patients with AP, even at the third stage of treatment. While studying the metabolism of NO in patients with AP before the treatment, a high level of NO synthase was established, which caused pathological effects of NO, and during the treatment with hormones its level dropped sharply, especially at the third stage.

**Conclusions.** Therapy of patients with AP should be performed in 3 stages depending on the doses of glucocorticosteroids using both traditional drugs and some new ones, based on the study of liver function, biochemical parameters, heart rate variability, monitoring of blood pressure, metabolism of NO, oxidative modification of proteins. The administration of anabolic and sedatives is not recommended.

**Key words:** pemphigus, biochemistry, protein, NO-synthase, treatment, preparations, glucocorticosteroids, stages.

---

### Дані про авторів:

**Федотов Валерій Павлович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

69063, м. Запоріжжя, вул. Академіка Амосова, 67

Тел. (0612)764-12-44. E-mail: ad900@ua.fm

**Літвінов Володимир Анатолійович** – аспірант кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету