

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ С – РЕАКТИВНОГО БІЛКА В РОТОВІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ МІХУРНИЦЮ ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ ВАЖКОСТІ АКАНТОЛІТИЧНОГО ПРОЦЕСУ НА СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Богдан Генник

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ С - РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ АКАНТОЛИТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Богдан Генник

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE CHANGE IN THE CONCENTRATION OF C–REACTIVE PROTEIN IN THE ORAL LIQUID OF PATIENTS WITH ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS, IN VARYING DEGREES OF THE ACANTHOLYTIC PROCESS SEVERITY ON THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY

Bogdan Genyk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. У статті описується взаємозв'язок зміни концентрації С – реактивного білка з ступенем важкості акантолітичного процесу на СОПР у хворих на акантолітичну міхурницю.

Мета роботи – встановити взаємозв'язок рівня концентрації С – реактивного білка в ротовій рідині хворих на акантолітичну міхурницю з ступенем важкості акантолітичного процесу в період загострення захворювання з метою прогностичної оцінки загальної та місцевої терапії, а також динаміки перебігу патологічних процесів на слизовій оболонці ротової порожнини.

Матеріали та методи. Проводився комплекс обстежень, участь в якому взяли 56 хворих на акантолітичну міхурницю віком від 45 до 63 років, що включав у себе забір ротової рідини для визначення рівня СРБ та встановлення ступеня важкості акантолітичного процесу на СОПР (патент на корисну модель №101844).

Результати та обговорення. Спостерігалась чітка кореляція рівня концентрації СРБ у ротовій рідині хворих на акантолітичну міхурницю із ступенем важкості акантолітичного процесу на СОПР, в різні періоди загострення захворювання. Станом на першу добу загострення рівень СРБ становив 384 (мг/мл), або вище в 41 особи, з третім (ІІІ) ступенем важкості акантолітичного процесу на СОПР, що складало 73,21% від загальної кількості обстежених. На 7 добу рівень знижувався до значень ≥ 24 і ≥ 48 (мг/мл), а на 14 добу - до значень ≥ 12 і ≥ 24 (мг/мл).

Висновки. Отримані результати засвідчили, що зміна рівня концентрації СРБ у ротовій рідині хворих на акантолітичну міхурницю має достовірне прогностичне значення і є важливою характеристикою діагностики місцевих та загальних параметрів перебігу захворювання.

Ключові слова: акантолітична міхурниця, діагностика, С-реактивний білок, акантоліз, ступінь важкості.

Резюме. В статье описывается взаимосвязь изменения концентрации С - реактивного белка со степенью тяжести акантолитического процесса на СОПР у больных акантолитической пузырчаткой.

Цель работы - установить взаимосвязь уровня концентрации С - реактивного белка в ротовой жидкости больных акантолитической пузырчаткой со степенью тяжести акантолитического процесса в период обострения заболевания с целью прогностической оценки общей и местной терапии, а также динамики течения патологических процессов на слизистой оболочке полости рта.

Материалы и методы. Проводился комплекс обследований, участие в котором приняли 56 больных акантолитической пузырчаткой в возрасте от 45 до 63, включавший в себя забор ротовой жидкости для определения уровня СРБ, и установления степени тяжести акантолитического процесса на СОПР (патент на полезную модель №101844).

Результаты и обсуждение. Наблюдалась четкая корреляция концентрации СРБ в ротовой жидкости больных акантолитической пузырчаткой со степенью тяжести акантолитического процесса на СОПР, в разные периоды обострения заболевания. По состоянию на первые сутки обострения, уровень СРБ составлял 384 (мг / мл), или выше в 41 человека, с третьим (ІІІ) ступенем тяжести акантолитического процесса на СОПР, что составляло 73,21% от общего количества обследованных. На 7 сутки уровень снижался до значений ≥ 24 и ≥ 48 (мг / мл), а на 14 сутки - до значений ≥ 12 и ≥ 24 (мг / мл).

Выводы. Полученные результаты показали, что изменение концентрации СРБ в ротовой жидкости больных акантолитической пузырчаткой имеет достоверное прогностическое значение и является важной характеристикой диагностики местных и общих параметров течения заболевания.

Ключевые слова: акантолитическая пузырчатка, диагностика, С-реактивный белок, акантолиз, степень тяжести.

Abstract. The article describes the interconnection of changes in the concentration of С - reactive protein with the severity degree of the acantholytic process on the oral mucosa in patients suffering acantholytic pemphigus.

Objective - to establish the correlation between the concentration of С - reactive protein in the oral liquid of patients with acantholytic pemphigus with the severity degree of the acantholytic process during the period of exacerbation of the disease in order to predict the assessment of general and local therapy, as well as the dynamics of the course of pathological processes on the oral mucosa.

Materials and methods. A set of surveys was carried out with acantholytic pemphigus patients, aged from 45 to 63 years, which

included an oral liquid examine in order to determine CRP level, and oral mucosa acantholytic process severity degree determination.

Results and discussion. A clear correlation between the level of CRP concentration in the oral liquid of patients with acantholytic vesicularis with the severity degree of acantholytic process on oral mucosa, at different periods of exacerbation of the disease was observed. As of the first day of exacerbation, the level of CRP was 384 (mg / ml), or higher in 41 individuals, with the third (III) severity degree of the acantholytic process on oral mucosa, which was a 73.21% of the total number of patients surveyed. At the day 7, the CRP concentration level decreased to values ≥ 24 and ≥ 48 (mg / ml), and at the day 14 - to values ≥ 12 and ≥ 24 (mg / ml).

Conclusions. Obtained results showed, that the change in the concentration of CRP in the oral liquid of patients with acantholytic pemphigus has a reliable prognostic value and it is an important characteristic of local and general diagnostic parameters of the disease.

Key words: *acantholytic pemphigus, diagnostics, C-reactive protein, acantholysis, severity degree.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Акантолітична міхурниця – це група захворювань з ураженням шкіри та слизової оболонки, які мають злоякісний перебіг. Лікування хворих на міхурницю – одна з найскладніших проблем дерматології. Смертність вже в перші 2 роки від початку захворювання сягає 30% [1]. Без застосування глюкокортикостероїдних препаратів смерть у ці терміни практично неминуча. Ремісії нестійкі, навіть при проведенні тривалої перманентної підтримуючої терапії з використанням глюкокортикостероїдних препаратів.

Ураження слизової може бути єдиним симптомом захворювання тривалий час від 1 місяця до 2-3 років. Найчастіше ураження локалізуються на м'якому піднебінні, у ретромолярній ділянці щік, на дні порожнини рота, губах, яснах (десквамативний гінгівіт) та глотці [6]. Акантолітичний процес на слизовій оболонці ротової порожнини (СОРП) може зумовити виникнення віддаленого симптому Нікольського (відшарування поверхневих шарів епітелію з утворенням ерозій) внаслідок механічного впливу базису протезу на тканини протезного ложа. Це зі свого боку унеможливає користування знімними конструкціями протезів у період загострення міхурчастих дерматозів [4].

Акантолітичний процес різних ступенів важкості, залежить від тривалості захворювання і від інтенсивності глюкокортикостероїдної терапії. Збільшення ступеня важкості акантолітичного процесу на СОРП потребує збільшення добової дози глюкокортикостероїдів. Збільшення добової дози гормональних препаратів негативно вплине на стан тканин протезного ложа та пародонта зокрема. Ось чому своєчасні діагностика та моніторинг лабораторних показників є важливими в ретельному призначенні препаратів і частково заміна їх на засоби зовнішнього застосування, а також застосування різних методів місцевої терапії уражень СОРП для регуляції ступеня важкості акантолітичного процесу.

С-реактивний білок (англ. C-reactive protein, crp) належить до так званих білків гострої фази, чутливий індикатор ушкодження тканин при некрозі, запаленні, травмі. СРБ, пов'язаний у комплекс із молекулами фосфатидилхоліну на поверхні багатьох бактерій, є потужним опсоніном для моноцитів, стимулюючи перетравлення залучених організмів, також бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує класичний шлях комплементу [6,7]. Цей неспецифічний білок синтезується в основному в печінці й наявний у багатьох біологічних рідинах (плевральній, перитонеальній, перикардальній, синовіальній, ротовій). Дані про рівень СРБ можна трактувати як показник динаміки лікування аутоімунних захворювань. [2] З огляду на загальну біологічну функцію СРБ, потрібно вважати закономірним виявлення цього білка безпосередньо у «вогнищах ураження»[3]. Враховуючи напрямок роботи, нами було прийнято рішення

вимірювати вміст СРБ безпосередньо в ротовій рідині хворих на акантолітичну міхурницю, так як вміст СРБ у сироватці крові може «маскуватися» внаслідок прийому значних доз глюкокортикостероїдів (ГКС) у період загострення захворювання та наявності значного травматичного ураження тканин СОРП внаслідок акантолітичних змін.

Матеріал і методи

У процесі дослідження нами було обстежено 56 хворих на акантолітичну міхурницю віком від 45 до 63 років, що користуються знімними конструкціями зубних протезів. Комплекс обстеження, що включав у себе забір ротової рідини для визначення рівня СРБ та встановлення ступеня важкості акантолітичного процесу на СОРП (патент на корисну модель №101844), проводився тричі за період загострення акантолітичної міхурниці та її проявах на слизовій: на 1, 7, 14 добу.

Вміст С-реактивного білка в ротовій рідині визначали за допомогою Експрес-тесту для визначення рівня СРБ.

Методика полягає в наступному: у кожну з 10 пробірок додавали по 0,1 мл фізіологічного розчину. У пробірку №1 додавали 0,1 мл ротової рідини. Розведення у даній пробірці становило 1:1 і концентрація СРБ ≤ 6 мг/мл. У пробірку №2 із пробірки №1 піпеткою переливали 0,1 мл розчину, змінюючи розведення таким чином до 1:2 і концентрація СРБ = 12 мг/мл. Так само переливали 0,1 мл розчину з пробірки №2 у пробірку №3, зі зміною концентрації СРБ до рівня 24 мг/мл і т.д. Концентрацію СРБ (мг/мл) визначали



Рис.1. Експрес-тест для визначення рівня СРБ

Таблиця 1.

| Розведення | 1:1 | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 | 1:64 |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| Ротова рідина, мл | 0,1 | - | - | - | - | - | - |
| Diluent, або фізрозчин, мл | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Концентрація CRP (мг/мл) у зразку | 6 | 12 | 24 | 48 | 96 | 192 | 384 |

згідно з таблицею 1. Тоді з кожної із 10 пробірок набирали по 0,1 мл розчину і капали на круг слайду. Сюди ж додавали 0,1 мл «CRP-Reagent». Шпателем перемішували реагенти і спостерігали, на якому останньому розведенні почався процес преципітації. Це значення відповідає величині СРБ ротової рідини.

Визначення та встановлення ступеня важкості акантолітичного процесу на слизовій оболонці ротової порожнини у хворих на акантолітичну міхурницю за запропонованим нами способом.

Суть методу полягає у визначенні віддаленого симптому Нікольського почергово робочими поверхнями шпательів від першого до третього, робочі поверхні яких мають різний рельєф. Робоча частина шпателя № 1 має гладку робочу поверхню, шпателя № 2 - горбистий рельєф робочої поверхні, шпатель № 3 - має злегка загострений, найбільш агресивний рельєф. При появі позитивного симптому після подразнення шпателем № 1, ми пропонували вважати ступінь важкості акантолітичного процесу як важкий або третій (III). Якщо не спостерігається відшарування епітелію при подразненні шпателем №1, ми використовували шпатель № 2. При позитивному симптомі в цьому випадку ми пропонуємо вважати акантолітичний процес середнього ступеня важкості або другого (II). Якщо порушення цілісності епітелію не спостерігається при використанні шпателя № 2, використовували шпатель № 3, з найбільш агресивною робочою поверхнею. При позитивному симптомі у цьому випадку слід вважати ступінь важкості акантолітичного процесу як легкий або перший (I).

Якщо віддалений симптом Нікольського був негативним в усіх трьох випадках, ми констатували відсутність акантолітичного процесу у хворих у даний момент перебігу захворювання. Для достовірності результатів обстеження симптом визначають у різних ділянках СОРП.



Рис. 2. Набір шпательів для визначення ступеня важкості симптому Нікольського

Таблиця 2.

| К-сть хворих | Концентрація СРБ (≥) | | | | | | |
|--|----------------------|----|----|----|-----|-----|----|
| | 12 | 24 | 48 | 96 | 192 | 384 | |
| Ступені важкості акантолітичного процесу | I | - | - | - | - | - | |
| | II | - | - | 2 | 3 | 4 | 2 |
| | III | - | - | - | - | 4 | 41 |

Результати та їх обговорення

Проаналізувавши результати дослідження, ми отримали наступні дані. Згідно з експрес-тестом концентрації СРБ та визначенням ступеня важкості акантолітичного процесу у хворих на акантолітичну міхурницю, станом на першу добу загострення, рівень СРБ становив 384 (мг/мл), або вище в 41 особи, з третім (III) ступенем важкості акантолітичного процесу на СОРП, що складало 73,21% від загальної кількості обстежених. Інші значення концентрації СРБ відносно ступеня важкості акантолітичного процесу наведено в таблиці 2.

Наведені результати чітко вказують на різке підвищення значень концентрації СРБ у ротовій рідині хворих у першу добу загострення акантолітичної міхурниці. Причиною цього є різке погіршення місцевого травматичного статусу внаслідок ускладнення акантолітичного процесу на СОРП. Згідно з даними, наведеними в таблиці, бачимо, що в деяких хворих відзначали рівень СРБ 192 (мг/мл), що відповідав ступеню важкості акантолітичного процесу II та III. Через низьку кількість таких показників можемо стверджувати про статистичну недостовірність таких даних, що може бути викликано низкою причин.

Показники рівня концентрації СРБ відносно ступеня важкості акантолітичного процесу станом на 2 і 14 добу наведені в таблицях № 3 і 4 відповідно.

Згідно з наведеними результатами бачимо, що станом на 7 добу рівень концентрації СРБ стрімко знижується до значень ≥ 24 і ≥ 48 (мг/мл), а на 14 добу - до значень ≥ 12 і ≥ 24 (мг/мл). Ступінь важкості акантолітичного процесу знижується більш плавно. Станом на 7 добу в 75,00% хворих

Таблиця 3.

| К-сть хворих | Концентрація СРБ (≥) | | | | | | |
|--|----------------------|----|----|----|-----|-----|---|
| | 12 | 24 | 48 | 96 | 192 | 384 | |
| Ступені важкості акантолітичного процесу | I | - | - | 6 | - | 5 | - |
| | II | - | 24 | 12 | 3 | 3 | - |
| | III | - | - | - | 1 | 2 | - |

Таблиця 4.

| К-сть хворих | Концентрація СРБ (≥) | | | | | | |
|--|----------------------|----|----|----|-----|-----|---|
| | 12 | 24 | 48 | 96 | 192 | 384 | |
| Ступені важкості акантолітичного процесу | I | 36 | 12 | 3 | 2 | - | - |
| | II | - | - | 2 | 1 | - | - |
| | III | - | - | - | - | - | - |

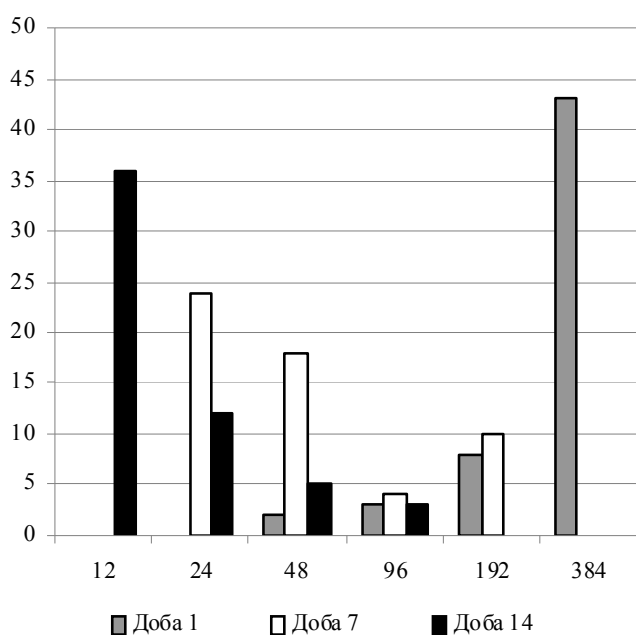


Рис. 3. Зміни рівня концентрації СРБ

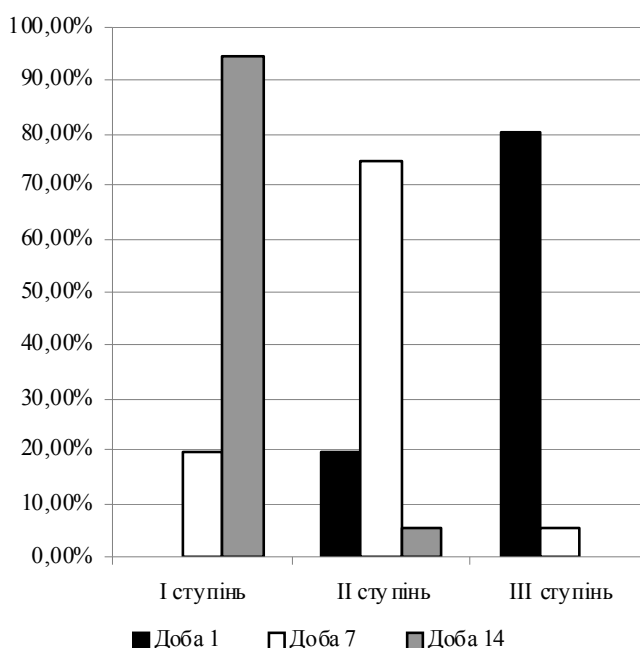


Рис. 4. Зміни ступеня важкості акантолітичного процесу на СОПІ

діагностували II ступінь важкості, з них у 21,23% рівень СРБ становив ≥ 48 (мг/мл), а в 42,85% - ≥ 24 (мг/мл). Станом на 14 добу в 85,71% хворих на акантолітичну міхурницю діагностували перший (I) ступінь важкості акантолітичного процесу і зниження концентрації СРБ до ≥ 24 і 12 (мг/мл).

Співвідношення ступеня важкості акантолітичного процесу і рівня концентрації СРБ згідно з часовими проміжками і статистичною достовірністю, спостерігаємо на діаграмах (рис. № 3 та № 4).

Висновки

Отримані результати засвідчили, що зміна рівня концентрації СРБ у ротовій рідині хворих на акантолітичну міхурницю корелює зі змінами ступеня важкості акантолітичного процесу на СОПІ, що дає змогу моніторити ефективність як системної, так і місцевої терапії захворювання, шляхом експрес-тестування, що має важливе прогностичне значення. Стрімке зниження рівня СРБ зумовлене насамперед ГКС терапією і свідчить про швидке завершення гострої фази перебігу захворювання, з подальшою стабілізацією процесу і переходу до рівнів, близьких до норми. Ступінь важкості акантолітичного процесу зменшується поступово, через вплив на СОПІ зовнішніх факторів, що призводить до ускладнення епітелізації уражень. На швидкість зміни ступеня важкості акантолітичного процесу на СОПІ значною мірою впливає саме місцева терапія уражень, разом з коригуванням алгоритмів системного лікування.

Зменшення рівня СРБ без видимого зниження ступеня важкості акантолізу свідчить про «маскування» його концентрації на фоні ГКС терапії, а не про позитивну динаміку лікування. Тому важливою є комплексна діагностика місцевих та загальних діагностичних параметрів.

Література

1. Гасюк НВ, Іваницький ІЮ, Попович ІЮ. Поширеність та аспекти діагностики акантолітичної пухирчатки в практиці лікаря-стоматолога. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013;3:16-18.
2. Глухенький БТ, Грандо СА. Імунозалежні дерматози. Київ: Здоров'я. 1990;476.
3. Гольдштейн ЛМ, Ткач ВС. Діагностика пухирчатки. Методи и методики обследования больных кожными и венерическими заболеваниями. Київ: Здоров'я. 1987;164-166.
4. Кишкун АА. Руководство по лабораторным методам диагностики. Москва. 2010;704.
5. Amagai M. The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story. Vet Dermatol. 2009;20:308-12
6. Pasceri V, Willerson GT. Direct proinflammatory affect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000;102:2165-2168.
7. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. N Eng J Med. 2006;355:1800-10.

Надійшла: 09.10.2018

Завершено рецензування: 30.11.2018

Прийнята до друку: 10.12.2018