

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АЛ-ОМАРІ ОБАДЕХ МАХМУД ВАНАС

УДК: 616.5-004.1-08: [577.612.017.4+577.121]

ДИСЕРТАЦІЯ

**КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ВОГНИЩЕВОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ
З КОРЕКЦІЄЮ РІВНІВ ТОКСИЧНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
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
_____(підписано ЕП)_____ Ал-Омарі Обадех Махмуд Ванас

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

Вінниця–2022

АНОТАЦІЯ

Ал-Омарі Обадех Махмуд Ванас. Комплексна терапія вогнищевої склеродермії з корекцією рівнів токсично-метаболических процесів 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, Вінниця, 2022.

Метою роботи було підвищити ефективність діагностики та лікування вогнищевої склеродермії на основі вивчення ендотеліальних, ендотоксичних та прооксидантних метаболических порушень у пацієнтів, їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

Вогнищева склеродермія (ВС) є одним з поширених захворювань у структурі шкірної патології зі значним збільшенням числа випадків в останні десятиліття. За даними МОЗ України, тільки за останні 4 роки захворюваність на ВС у середньому збільшилася на 25,0%. В той же час, при ретельному аналізі літературних джерел, було виявлено, що невирішеними питаннями дерматології є причини виникнення ВС. На думку науковців, зміни шкіри, наявні при склеродермії, розвиваються у пацієнтів в результаті впливу різних хімічних речовин і медикаментів. У перебігу захворювання відзначають порушення метаболізму сполучної тканини з розвитком гіперпродукції колагену фібробластами, причому, однією з причин даного стану є порушення співвідношення оксидантів та антиоксидантів.

З точки зору практичного лікаря, відзначається різний ступінь ураження кровоносних судин дерми в основному – мікроциркуляторного русла з розвитком дисфункції ендотелію, що має місце вже в дебюті захворювання. Ці напрями виділені нами як пріоритетні в нашій науковій роботі. У зв'язку з не до кінця вивченою етіологією та багатогранністю патогенезу ВС, традиційні методи лікування даного захворювання призводять до недостатньої клінічної ефективності, нетривалої ремісії, викликають ряд побічних ефектів і ускладнень, що зумовлює необхідність диференційованого лікування цього хронічного дерматозу, що також було однією із задач дисертаційної роботи.

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження та лікування 78 хворих на ВС віком від 18 до 75 років (в середньому – 43,2 роки) з них 27 чоловіків та 51 жінка. Чоловіки частіше страждали у молодому віці (до 20 років, 22,2%), а у віці 55-70 років та серед пацієнтів старше 70 років переважали жінки (жінки 56,8% та 11,8%; чоловіки 18,5% та 3,7%; жінки).

У 70,5% хворих було діагностовано бляшкову форму ВС, у 15,4% – лінійну, у 9,0% - склероатрофічний ліхен та у 5,1% осіб – ідіопатичну атрофодермію Пазіні-Періні дерматозу. За стадіями розвитку патологічного процесу 61,0% пацієнтів мали стадію ущільнення, 31,0% - плями чи набряку, 8,0% - стадію атрофії. У 64,2% пацієнтів встановлено прогресуючу стадію ВС, у 25,6% - стадію стабілізації, у 10,2% - стадію регресу дерматозу.

Доведено, що у хворих на ВС формується несприятливий токсично-метаболічний патерн, який характеризується порушенням судиннорухової функції ендотелію (підвищення рівня ендотеліну-1 – у 2,44 рази); проліферативної функції ендотелію (підвищення вмісту VEGF-A - у 4,6 рази); адгезивної функції ендотелію (підвищення вмісту VCAM-1 – у 2,01 рази); продуктів ліпопероксидації ліпідів – гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду (в 1,21; 2,16 та 1.73 рази, відповідно); продуктів окисної модифікації білків карбонільних груп (у 2,0 рази) на тлі зменшення активності антиоксидантних ензимів крові – супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, підвищення активності каталази та зниження вмісту відновленого глутатіону (на 12,6%, в 2,11 рази, в 2,17 рази та 51,0% відповідно). Найбільш виразні зміни цих показників встановлено у пацієнтів з віком, більшою важкістю та тривалістю захворювання.

На підставі отриманих результатів дослідження розроблено удосконалений спосіб комплексного лікування хворих ВС з урахуванням виявлених у пацієнтів токсично-метаболічних порушень, а саме: на тлі стандартної терапії пацієнти основної групи додатково отримували ендотеліопротекторний препарат L-аргініну, а також сорбент – кремнію діоксид колоїдний, препарат з антиоксидантною дією – тіоктову кислоту та ультрафонофорез з гіалуронідазою.

Встановлено, що додаткове призначення хворим на ВС основної групи L-аргініну, сорбенту – кремнію діоксиду колоїдного, препарату з антиоксидантною дією – тіоктову кислоту та ультрафонофорезу з гіалуронідазою сприяє достовірно більшому, порівняно з пацієнтами порівняльної групи які отримали стандартну терапію, зниженню рівнів ендотеліну-1, VEGF-A, VCAM-1, карбонільних груп білків, дієнових кон'югатів, гідроперекисів ліпідів, малонового діальдегіду та каталази (на 128,0%, 185,3%, 89,5%, 72,0%, 52,7%, 14,6%, 45,9% та 68,2% відповідно) та збільшенню активності супероксиддисмутази, глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону (на 15,4%, 64,3%, 36,3% відповідно). Вказані зміни реєстрували незалежно від площі ураження шкіри, віку пацієнтів, важкості та тривалості перебігу захворювання.

Доведено, що корекція аберантних рівнів ендотеліальних маркерів, ендотоксикозу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу підвищує терапевтичну ефективність лікування ВС. Застосування L-аргініну, сорбенту – кремнію діоксиду колоїдного, препарату з антиоксидантною дією – тіоктову кислоту та ультрафонофорезу з гіалуронідазою сприяє достовірному збільшенню частини осіб, які досягли значного покращення до 80,7% (проти 46,3% у групі, що отримувала стандартну терапію), ремісії впродовж року до 70,0% (проти 50,0% у групі, що отримувала стандартну терапію).

Доведено виражену клінічну ефективність комплексного диференційованого лікування ВС – впродовж всього періоду контрольованого спостереження зменшення числа вогнищ склеродермічного ураження становило 78.3% - в основній групі проти 12,9% в групі порівняння. Ефективність лікування за величиною індексу mLoSSI 106,2% проти 31,1%, за динамікою PhysGA-A– 80,7% проти 46,3%.

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

Ключові слова: вогнищева склеродермія, ендотеліальна дисфункція, ендотоксикоз, прооксидантно-антиоксидантна система, хронічний дерматоз, ендотеліопротектори, антиоксиданти, дезінтоксикаційні засоби.

ANNOTATION

Al-Omary Obadeh Mahmoud Wanas. Complex therapy of localized scleroderma with correction of levels of toxic-metabolic processes in the organism of patients. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for conferring the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty 222 – "Medicine" (22 – "Public Healthcare"). - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2022.

The dissertation is devoted to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of localized scleroderma (LS) on the basis of study of endothelial, endotoxic and prooxidant metabolic disorders, their connection with the severity of disease and effectiveness of pharmacotherapy.

Localized scleroderma is one of the most common diseases in the structure of skin pathology with a significant increase in the number of cases in recent decades. In accordance with data of Ministry of Health of Ukraine, only for the last 4 years the incidence of LS has increased to 25.0% on average. At the same time, during the thorough analysis of literary sources it was established that the cause of LS belongs to the unresolved issue of dermatology. According to researchers, changes of skin in the course of scleroderma develop in patients as a result of influence of various chemicals and medications. During the disease, there are disorders of connective tissue metabolism including the hyperproduction of collagen of fibroblastoma hyperproduction, moreover, one of the reasons for such disorder is violation of ratio between oxidants and antioxidants.

From the medical practitioner's point of view, there is a different stages of disorders of the blood vessels of dermis, mostly those of microcirculatory tract with the development of endothelial dysfunction that already exists in the onset of the disease. These directions have been chosen as the priority issues for our research. Due to the fact that etiology and multifaceted pathogenesis of LS have not been fully studied yet, traditional treatment methods of this disease can cause insufficient clinical effectiveness, short-term remission can lead to a number of side-effects and complications which makes

it necessary to administer differentiated therapy for this chronic dermatosis which also was one of the objectives of our thesis work.

For that purpose, there was carried out a comprehensive examination and treatment of 78 patients diagnosed with LS aged from 18 to 75 years old (on average – 43.2 years old) out of them 27 were men and 51 women. The young men suffered more often (under 20 years old 22.2%), and women prevailed among the patients aged from 55 to 70 years old and those who were above 70 years old (women 56.8% vs. men 18.5%; women 11.8% vs. men 3.7%).

70,5% of patients were diagnosed with a plaque form of LS, 15.4% with linear form, 9.0% with scleroatrophic lichen and 5.1% with idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini. According to the developmental stages of pathological process, 61.0% of patients were diagnosed with the induration phase, 31,0% - spots or swelling, 8.0% - with the atrophy stage. 64.2% of patients were diagnosed with the progressive phase of LS, 25.6% - with stabilization phase, 10.2% - with the phase of regression of dermatosis.

It was proved that an unfavourable toxic and metabolic pattern develops in patients with LS that can be characterized with the endothelium vasomotion disorder (increase of endotheline-1 level by 2.44 times); proliferative function of endothelium (increase of VEGF-A level by 4,6 times); adhesion function of endothelium (increase of VCAM-1 level by 2.01 times); products of lipid peroxidation – lipid hydroperoxide, diene conjugates and malonic dialdehyde (by 1.21; 2.16 and 1.73 times, correspondingly); products of oxidative modification of protein carbonyl groups (by 2.0 times) against a background of decreased activity of blood antioxidant enzymes – superoxide dismutase, glutathione reductase, increase of catalase activity and reduction of reduced glutathione level (by 12.6%, by 2.11 times, by 2.17 times and by 51.0% correspondingly). The most expressive changes of these indices were found in patients with greater severity of the disease, age and disease duration.

Based on the findings of the study, an improved method of comprehensive treatment of the patients with LS have been developed by taking into account their toxic and metabolic disorders, namely: against the background of standard therapy, the participants of the main group also receive the endothelial protection medicine which

contains L-arginine, absorbent – colloidal silicon dioxide, a medicine having antioxydant effect – thioctic acid and ultraphonophoresis with hyaluronidase.

It has been found that the additional administration of L-arginine, absorbent – colloidal silicon dioxide, a medicine having antioxydant effect – thioctic acid and ultraphonophoresis with hyaluronidase contributes more significantly for the patients with LS of the main group than for patients of the comparative group, reducing levels of endothelin-1, VEGF-A, VCAM-1, protein carbonyl groups, of diene conjugates, lipid hydroperoxides, malonic dialdehyde and catalase (by 128.0%, 185.3%, 89.5%, 72.0%, 52.7%, 14.6%, 45.9% and 68.2% correspondingly) and increasing activity of superoxide dismutase, glutathione reductase and reduced glutathione level (by 15.4%, 64.3%, 36.3% correspondingly). Above mentioned changes were registered regardless of affected area, age, severity and duration of disease.

It has been proved that correction of aberrant levels of endothelial markers, endotoxiosis and prooxidant-antioxidant homeostasis increases treatment efficiency of LS. The use of L-arginine, absorbent – colloidal silicon dioxide, a medicine having antioxydant effect – thioctic acid and ultraphonophoresis with hyaluronidase promotes reliable increase in the number of persons who achieved significant improvement by 80.7% (against 46.3% in the group receiving the standard therapy), remission during the year by 70.0% (against 50.0% in the group receiving the standard therapy).

The significant clinical efficiency of the comprehensive differentiated treatment of LS has been proved that is during the whole period of supervision of patients there was a reduction in number of scleroderma lesions 78.3% - in the main group against 12.9% in the comparative group. The effectiveness of treatment on the value of the index of mLoSSI 106.2% against 31.1%, on the dynamics of PhysGA-A - 80.7% against 46.3%.

The results of the thesis work can be used in the clinical practice of dermatovenereologists and in the pedagogical process at the educational institutions.

Key words: localized scleroderma, endothelial dysfunction, endotoxiosis, prooxidant-antioxidant system, chronic dermatosis, endothelial protectors, antioxidants, detoxifiers.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ал-Омарі О. М. Патогенетична роль оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії / Ал-Омарі О. М. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – № 4 (27). – С. 714-719.
2. Ал-Омарі О. М. Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання / Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2021. – № 2 (81). – С. 25-33.
3. Al-Omary O. M. Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma / Al-Omary O. M., Bondar S. A. // Georgian medical news. – 2021. – № 10 (319). – P. 102-108.
4. Ал-Омарі О. М. Стан системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в процесі комплексної терапії у хворих на вогнищеву склеродермію / Ал-Омарі О. М. // Дерматологія та венерологія. – 2021. – № 3 (93). – С. 22-27.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Ал-Омарі О. М. Судинна, адгезивна та проліферативна дисфункції ендотелію при вогнищевій склеродермії / Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. // XI Всеукраїнська науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021 р.). – Вінниця: ВНМУ, 2021. – С. 84.
6. Ал-Омарі О. М. Ендотеліальна дисфункція та патогенетичні фенотипи вогнищевої склеродермії / Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. // XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», (м. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р.). – Вінниця: ВНМУ, 2021. – С. 51.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	11
ВСТУП	12
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	19
1.1. Епідеміологічні аспекти та етіологія вогнищевих форм склеродермії.....	19
1.2. Діагностика та клінічні особливості вогнищевих форм склеродермії.....	35
1.3. Сучасні принципи терапії вогнищевих форм склеродермії.	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Дизайн дослідження	52
2.2. Клінічна характеристика груп обстежених хворих	53
2.3. Методи обстеження хворих на вогнищеву склеродермію	59
2.4. Методи лікування хворих на вогнищеву склеродермію.	64
2.5. Методи статистичного аналізу	69
2.6. Забезпечення вимог біоетики.....	70
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ВОГНИЩЕВУ СКЛЕРОДЕРМІЮ	71
РОЗДІЛ 4. РОЛЬ РІВНІВ ТОКСИЧНО – МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ВОГНИЩЕВУ СКЛЕРОДЕРМІЮ	88
4.1. Вміст ендотеліну-1, судинного ендотеліального фактора росту, молекул адгезії, рівень оксидативного стресу та параметри системи антиоксидантного захисту у хворих з вогнищевою склеродермією	88

4.2. Регресійні взаємозв'язки між параметрами ендотеліальної дисфункції, показниками ендогенної інтоксикації та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при вогнищевій склеродермії.	114
---	-----

**РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ВОГНИЩЕВОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ
З КОРЕКЦІЄЮ РІВНІВ ТОКСИЧНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ 131**

5.1. Зміни показників ендотеліальної дисфункції, ендогенної інтоксикації та стану системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в процесі комплексної терапії у хворих на вогнищеву склеродермію.....	131
---	-----

5.2. Клінічна оцінка ефективності застосування комплексного методу лікування хворих на вогнищеву склеродермію	150
---	-----

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 167

ВИСНОВКИ 190

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 193

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 194

ДОДАТКИ 219

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AR	– абсолютний ризик
OR	– відношення шансів
RR	– відносний ризик
VCAM	– молекула адгезії судинного ендотелію
VEGF-A	– фактор росту ендотелію судин А
AE	– абсолютна ефективність
АКМ	– активні кисневі метаболіти
АОЗ	– антиоксидантний захист
АФК	– активні форми кисню
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
BE	– відносна ефективність
BC	–вогнищева склеродермія
ГВ	– глутатіон відновлений
ГП	– гідроперекиси
ГР	– глутатіонредуктаза
ДК	– дієнові кон'югати
ЕТ-1	– ендотелін-1
ІІ-1	– інтерлейкін-1
ІІ-6	– інтерлейкін-6
КТ	– каталаза
МДА	– малоновий діальдегід
ОМБ-КГ	– окисна модифікація білків карбонільних груп
С370	– динітрофенілгідразони нейтрального характеру
С430	– динітрофенілгідразони основного характеру
СОД	– супероксиддисмутаза
ФНП	– фактор некрозу пухлини
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Вогнищева склеродермія (ВС) — поширене хронічне захворювання шкіри, за останні 30-40 років відзначається зростанням числа випадків дерматозу (Careta M. F., et al., 2015). Дані МОЗ України свідчать про те, що тільки за останні 4 роки захворюваність на вогнищеву склеродермію в середньому збільшилася з 405,2 до 460,3 хворих на 100000 населення (Кутасевич Я. Ф., 2010; Ата М. А., 2018). Незважаючи на зростання кількості досліджень даної патології, питання патогенезу, діагностики та лікування хворих на ВС досі залишаються до кінця не вченими (Jackson C. T., 2014; Lee J. J., et al. 2016; Moreno-Ajona D., et al. 2019).

З огляду на значну кількість робіт, присвячених вогнищевій склеродермії, багато аспектів цієї складної і багатогранної проблеми так і не отримали достатнього вирішення, включаючи питання діагностики та лікування хворих з цим захворюванням, що дозволяє вважати актуальним пошук нових методів комплексної терапії (Jordan S., et al. 2013; Schioppo T., et al. 2017; van Saam A., et al. 2018).

Останнім часом вогнищева склеродермія розглядається як автоімунне захворювання, в патогенезі якого згодом провідним компонентом стає імунна відповідь, як вважають на антиген(и) власних клітин або проміжної речовини (Dhaliwal C., 2014; Hadj Said M., et al. 2016).

У патогенезі вогнищевої склеродермії основне значення мають імунологічні (Bhattacharyya S., et al. 2015), ендокринні (Dhaliwal C., et al. 2014) і метаболічні (Shimizu M., et al. 2006) порушення. У роботах вітчизняних і зарубіжних авторів показані різноманітні зміни в більшій мірі, що стосується клітинної ланки імунітету у хворих на склеродермію (Bosello S. L., et al. 2015).

Важливим фактором патогенезу вогнищевої склеродермії є порушення мікроциркуляції, які передують або поєднуються з дезорганізацією сполучної тканини (Lepri G., et al. 2016). Уражаються стінки дрібних артерій, артеріол, капілярів, що призводить до проліферації і деструкції ендотелію, гіперплазії

інтими, склерозу (Dhaliwal C., et al. 2014). Всі ці зміни виникають в процесі дії перицитів і гладком'язових клітин, васкулярних медіаторів (ендотеліну, оксид азоту, цитокінів, нітратів, нітритів і факторів росту TGF) на тлі специфічного ендovasкулярного фенотипу судин і реалізуються в складній взаємодії ендотеліальних клітин, лімфоцитів, макрофагів, фібробластів (Tardieu M., et al. 2013; Shenavandeha S. et al., 2017). Характерне для вогнищевої склеродермії порушення метаболізму сполучної тканини, проявляється гіперпродукцією фібробластами колагену (I, III, IV і VII типів) та інших складових екстрацелюлярного матриксу фібробластами, які відкладаються в шкірі та підлеглих тканинах (Furuzawa-Carballeda J., et al. 2012).

Своєчасна діагностика хворих на вогнищеву склеродермію дозволить не тільки розширити уявлення про патогенез, а й отримати практичні дані в плані тактики лікування вже на ранніх етапах розвитку хвороби і прогнозу захворювання. Таким чином, розробка і клініко-лабораторне патогенетичне обґрунтування нових перспективних методів діагностики і лікування хворих на вогнищеву склеродермію, що базуються на алгоритмах вибору раціональної тактики лікування, що дозволяють здійснити індивідуалізований вибір терапевтичних впливів при мінімізації побічних ефектів є актуальною науковою проблемою. Оптимізація і підвищення ефективності лікування хворих даної категорії можуть бути досягнуті лише при комплексному підході до вибору лікувальної тактики, орієнтованої на клініко-патогенетичні дані з використанням нових схем комбінованої терапії (Кутасевич Я. Ф., 2010).

Вищенаведене обґрунтовує необхідність подальшого поглибленого вивчення механізмів розвитку вогнищевої склеродермії, а саме токсико-метаболічних процесів в патогенезі захворювання та удосконалення методів комплексної терапії хворих.

В зв'язку з недостатньо вивченим патогенезом вогнищевої склеродермії, на сьогодні не існує чітких критеріїв ефективності лікування захворювання, що робить актуальним вивчення патогенезу цього дерматозу, з подальшою розробкою методів його терапії. За останніми даними, виникнення змін

прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та ендотеліальної дисфункції можуть сприяти ускладненню перебігу хвороби, тому ці показники можуть використовуватись як критерії діагностики та ефективності лікування даного дерматозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Новітні аспекти діагностики, перебігу та розробка і впровадження у практику сучасних методів комплексного лікування хронічних дерматозів та ПСШ» (державний реєстраційний номер 0119U000712). Дисертант виконував фрагмент роботи «Корекція рівнів токсично-метаболических процесів у хворих на вогнищеву склеродермію із застосуванням комплексного методу лікування».

Мета роботи – підвищити ефективність діагностики та лікування вогнищеві склеродермії на основі вивчення ендотеліальних, ендотоксичних та прооксидантних метаболических порушень у пацієнтів, їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

Задачі дослідження:

1. Провести клінічне та лабораторне обстеження хворих на вогнищеву склеродермію різного ступеня важкості та тривалості дерматозу.
2. Оцінити вміст ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM) в сироватці крові хворих на вогнищеву склеродермію залежно від тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу, статі та віку хворих.
3. Оцінити вміст карбонільних груп білків, гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази в сироватці крові хворих на вогнищеву склеродермію залежно від тяжкості перебігу хвороби, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу, статі та віку хворих.
4. Дослідити вплив стандартної терапії вогнищеві склеродермії на

вміст маркерів ендотеліальних порушень, ендотоксикозу, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в сироватці крові хворих.

5. Дослідити вплив комплексної терапії (призначення L-аргініну, препарату антиоксидантної дії - тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного, ультрафонофорезу з гіалуронідазою) на рівень ендотеліальних маркерів, ступінь ендотоксикозу, стан антиоксидантних систем та активність процесів пероксидації ліпідів і протеїнів у хворих на вогнищеву склеродермію.

6. Оцінити клінічну ефективність комплексного методу лікування вогнищевої склеродермії з включенням L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою.

Об'єкт дослідження. Вогнищева склеродермія із різними клінічними формами перебігу (бляшкова склеродермія, ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрїні, склероатрофічний ліхен.

Предмет дослідження. Клінічні особливості вогнищевої склеродермії, показники ендотеліальної функції, ендотоксикозу, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на вогнищеву склеродермію та їх динаміка в процесі комплексної терапії, клінічні результати лікування.

Методи дослідження:

- клінічні: анамнестичний, безпосереднього клінічного спостереження та динамічного нагляду, контролю ефективності лікування;
- біохімічні: визначення рівня малонового діальдегіду, гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів, карбонільних груп білків, глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіон-редуктази;
- імуноферментні: визначення рівнів ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM);
- статистичний: заснований на аналізі кількісних та якісних ознак, а також оцінці вірогідності настання несприятливої події з врахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, відношення шансів (OR), а також абсолютної ефективності (AE) та відносної ефективності (BE) з розрахунком довірчих інтервалів.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше досліджено роль ендотеліальних порушень, оксидативного стресу та ендотоксикозу в патогенезі вогнищевої склеродермії. Встановлено, що високі концентрації ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM) в крові, гіперактивація процесів перекисного окиснення ліпідів та білків на тлі дефіциту ендogenous антиоксиданту глутатіону та низької активності ферментативної антиоксидантної ланки (супероксиддисмутази та глутатіонредуктази) інтегровані в розвиток дерматозу. Виявлено зв'язок окремих метаболічних порушень зі ступенем важкості захворювання, клінічних форм дерматозу площі ураження шкіри, тривалості дерматозу, статі, та віку пацієнтів.

Вперше виявлено, що застосування комплексної терапії, яка включала призначення L-аргініну, препарату антиоксидантної дії - тіоктова кислота, кремнію діоксиду колоїдного, ультрафонофорезу з гіалуронідазою коригувало метаболічні порушення в організмі хворих на вогнищеву склеродермію, зменшувало рівні ендотеліальних маркерів, прояви ендотоксикозу, відновлювало баланс в системі про- та антиоксидантів, зменшувало інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення та покращувало клінічну ефективність лікування дерматозу.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами досліджень патогенетично обґрунтовано включення L-аргініну, препарату антиоксидантної дії - тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного, ультрафонофорезу з гіалуронідазою в комплексну терапію хворих на ВС. Запропонована комплексна терапія дерматозу виявляє високу клінічну ефективність, скорочує строки лікування та продовжує клінічну ремісію дерматозу.

Встановлено патогенетичні ланки розвитку ВС, які дозволяють виділити нові біохімічні маркери ступеня важкості перебігу хвороби: ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM), карбонільних груп білків.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну охорону

здоров'я у КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр», у КНП «Тернопільський клінічний шкірно-венерологічний диспансер», в ОКНП «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер» та в КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер».

Наукові положення і практичні рекомендації впроваджено в навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету МОЗ України, на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського 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 хворих на ВС. 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 сформулював висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень висвітлено та обговорено на науково-практичній конференції «ХІ Всеукраїнська науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології» (Вінниця, 2021), на «ХVІІІ Науковій конференції студентів та молодих вчених, перший крок в науку» (Вінниця, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць (серед яких 2 – самостійні). 3 статті за матеріалами дисертації опубліковано в фахових виданнях України, 1 стаття – у виданні, яке індексується в наукометричних базах Scopus і Web of Science. Серед друкованих робіт є 1 теза.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 227 сторінках (з них 193 сторінки основного тексту), складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 248 найменувань: 68 кирилицею та 180 латиницею. У роботі представлено 65 таблиці та 58 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологічні аспекти та етіологія вогнищевих форм склеродермії.

Склеродермія друге за частотою, після червоного вовчака, захворювання з групи дифузних хвороб сполучної тканини. Її поширеність становить 32-45 випадків на 100000 населення [38, 182].

Окремі відомості про характерні для склеродермії зміни шкіри зустрічалися в роботах лікарів давно Zacutus Zusitanus (1634), Diemerbroeck (1660), Helvetius (1678). Тривалий час страждання входило в спектр захворювань, що перебігають з вогнищевим або універсальним ущільненням шкіри. Найбільш ранній, повний і характерний опис зробив в 1817 р Aliber, а термін «склеродермія» вперше в 1847 р ввів в обіг Gintrac [77].

Згідно МКХ-10 (ВООЗ), розрізняють дві основні форми склеродермії: обмежену та системну. При обмеженій склеродермії спостерігається вогнищеве або розповсюджене ураження шкіри та підшкірної клітковини різного ступеня вираженості [1, 194]. Обмежену та системну склеродермію розглядають з точки зору єдиного аутоімунного патологічного процесу [74]. Це підтверджується односпрямованістю метаболічних, патогістологічних та імуногістохімічних змін шкіри, а також відомими випадками трансформації локалізованого процесу в системний [151, 168, 170].

Вогнищева склеродермія (ВС) має прогресуючий, інвалідизуючий перебіг та складні патогенетичні механізми. За останні 30-40 років відзначається зростання числа хворих з ВС [47, 211]. За даними МОЗ України, лише за останні 4 роки захворюваність на ВС збільшилася, в середньому, з 405,2 до 460,3 хворих на 100000 населення [8].

Тобто, ВС є одним з найбільш поширених захворювань в структурі шкірної патології зі значним збільшенням числа випадків в останні

десятиліття. Патологія частіше діагностується в осіб жіночої статі. У дівчаток захворювання зустрічається втричі частіше, ніж у хлопчиків (співвідношення жінки:чоловіки становить 2,6-6:1) [122]. Серед дорослих пацієнтів також переважають жінки віком 40-55 років та близько 75% всіх випадків склеродермії. Окрім того, існує припущення, що ВС більш часто уражає осіб європеїдної раси, але також може зустрічатися у представників будь-якої іншої раси. Початок захворювання може припадати на будь-який вік, але, залежно від клінічної форми склеродермії пік захворюваності істотно відрізняється. Найбільш поширена форма ВС бляшкова склеродермія, зазвичай, виникає у дорослих пацієнтів (від 40 до 50 років), в той час як лінійна склеродермія розвивається переважно у дітей (90% випадків – це пацієнти віком 2-14 років) [175,176]. При інших, більш рідкісних формах локальної склеродермії пік захворюваності припадає на 3-є та 4-е десятиліття життя [14, 20].

З плином часу, вогнищева склеродермія характерним чином змінює зовнішній вигляд пацієнтів. У деяких хворих відзначається щільний набряк шкіри з локалізацією на обличчі, тулубі або кінцівках [131, 135, 137, 140]. Визначається досить виражене ущільнення шкіри, що поєднується у деяких пацієнтів з ущільненням підшкірних м'яких тканин. З часом вогнища зазнають виразної трансформації з формуванням залишкових змін у вигляді атрофії шкіри [180]. У інших пацієнтів мають місце інші ознаки, типові для склеродермії: склеродактилія з ущільнення шкіри кистей та прогресуючим обмеженням рухів і розвитком контрактур, або вираженою атрофією шкіри живота, що властиво вже II і III стадіям захворювання [185]. Найбільш характерним є формування склеродермічних вогнищ бляшкової або смугоподібної форми на кінцівках і тулубі [177]. Осередки гіпо/гіперпігментовані з жовтуватим або коричневим відтінком. У деяких хворих є поєднання різних шкірних змін [155, 156]. При системному процесі спостерігається «Маскоподібне обличчя» за рахунок щільного набряку, а потім індурації та часткової атрофії тканин; «кисетний рот» – кисетоподібні зморшки навколо рота, ущільнення і натягнення шкіри з подальшим звуженням

ротового отвору, «пташині лапи». Також зустрічаються телеангіектазії з локалізацією на обличчі, слизовій губ, язика, на спині, грудях, кінцівках; дигітальні рубчики (ділянки западання шкіри на кінчиках пальців або втрата речовини подушечками пальців) [49].

Захворювання характеризується тривалим, хронічним, прогресивним перебігом з послідовним чергуванням стадій запалення, фіброзу та атрофії [236].

Етіологія захворювання невідома. При ВС поєднуються мікроангіопатія, порушення імунітету та надмірне відкладення колагену в тканинах. Патологія відноситься до хронічних аутоімунних дерматозів і характеризується появою на різних ділянках тіла вогнищ локального запалення (еритеми, набряку) з подальшим формуванням в них склерозу та/або атрофії шкіри й підлеглих тканин. На відміну від системної склеродермії, патологічний процес не уражає внутрішні органи. Серед тригерних факторів відзначається взаємозв'язок розвитку захворювання з травмою, раніше проведеною вакцинацією, ішемічним пошкодженням тканин і впливом радіації [78]. Ці тригери можуть провокувати розвиток запальної реакції і "небезпечних" молекулярних сигналів, які активують імунну систему та ініціюють фіброз [56].

Інші автори вважають, що процес часто розвивається на тлі ендокринної патології, в постменопаузальному періоді [57, 66]. Окрім генетичної схильності важливу роль відіграють порушення синтезу та обміну колагену, глікопротеїнів, патологія мікроциркуляторного русла, наявність дефектів гуморального і клітинного імунітету, що сприяє утворенню аутоантитіл [47, 48].

В цілому, у патогенезі захворювання ведуча роль відводиться патологічній активації фібробластів, що призводить до диспозиції колагену [231]. Паралельно з цим розвивається запалення, вазоконстрикція і секреція факторів росту [181]. Фіброз спочатку має периваскулярний характер, поширюється і викликає пошкодження органів-мішеней [125]. Як наслідок, ВС характеризується запаленням, відкладенням колагену в дермі, й, іноді, в

підлеглих тканинах, потовщенням шкіри, що приводить до функціональних і косметичних дефектів [133, 183]. Ураження шкіри при ВС проходить в своєму розвитку 3 стадії: запальний набряк, ущільнення (індурація) та атрофія.

Існують дослідження, в яких виявлено взаємозв'язок розвитку ВС з перенесеною вірусною або бактеріальною інфекцією, наприклад з інфекцією, спричиненою *Borrelia burgdorferi* (бактерія, що викликає Лайм-бореліоз). У ряді досліджень, в якості можливої причини розвитку захворювання розглядається наявність в анамнезі хвороби Лайма, однак ця гіпотеза не була в подальшому підтверджена при дослідженні уражених тканин у хворих склеродермією методом полімеразної ланцюгової реакції [98, 124, 125].

Серед патогенних мікроорганізмів, виділених з гнійно-некротичних вогнищ у пацієнтів зі склеродермією, на думку Giuggioli D. та співав., найчастіше зустрічаються *Staphylococcus aureus*, кишкові мікроорганізми: *Escherihia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* [125]. Окрім того, ураження м'яких тканин може призводити до розвитку контактного остеомієліту, значно погіршуючи перебіг і прогноз захворювання [30, 123].

Згідно теорії клітинного мікрохімеризму, що пропонується рядом дослідників, розвиток хвороби розглядається як реакція трансплантат проти господаря [228, 238]. В ініціації патологічного процесу можливу роль відіграють віруси (ретровіруси, герпесвіруси), які мають здатність будувати структурну послідовність власних рецепторів аналогічну рецепторам клітин господаря – макроорганізму (молекулярна мімікрія) [11, 82].

У ряді клінічних спостережень виявлено сімейний характер розвитку вогнищевої склеродермії. Захворювання виникає у 4,7% близнюків і в 1,6% випадків у родичів першої лінії спорідненості [200, 237]. Підвищена частота розвитку інших аутоімунних захворювань (таких, наприклад, як тиреоїдит Хашимото, вогнищева алопеція, вітіліго і цукровий діабет 1-го типу) вказує на генетично детерміновану основу розвитку захворювання, але тим не менш, на відміну від системної склеродермії, гени-детермінанти у хворих вогнищевою склеродермією, як і раніше, не визначені [161, 162, 213].

Асоціація вогнищевої склеродермії з певними антигенами системи гістосумісності, алелями HLA – II класу, що відрізняються в різних популяціях, зокрема HLA – D R 3, HLA– D R 5 у європейців і білих американців, HLA – D R 2 у японців свідчить про спадкову схильність до захворювання [169]. Також більшістю дослідників визнається єдність патогенезу шкірної та системної склеродермії, ураження при яких можуть порушувати якість життя пацієнта, призводити до обмеження працездатності та інвалідизації [14, 94].

На думку С. Л. Ганковської та співав. (2015) при бляшковій формі склеродермії в осередку патологічних змін існує дисбаланс показників вродженого імунітету на рівні експресії генів TLR2, HBD-1 і TNF-, що проявляється у зниженні TLR2, збільшення експресії генів HBD1 і TNF-. у порівнянні з шкірою здорових донорів. Можна припустити, що зниження експресії гена TLR2 є наслідком патологічного процесу, що відбувається в шкірі хворих на вогнищеву склеродермію, і свідчить про виражені порушення процесів розпізнавання патогенів та ендогенних лігандів [16].

Присутність TNF в сироватці хворих з шкірною формою склеродермії позитивно корелює з рівнем антитіл до гістонів, до одноланцюгової ДНК (ssDNA). Тому TNF розглядають в ролі маркера, що свідчить про важкість перебігу бляшкової склеродермії [129]. Однак, збільшення експресії гена TNF безпосередньо не опосередковано TLR2-залежними механізмами, так як при шкірній склеродермії спостерігається значне зниження експресії гена TLR2 в шкірі. Як відомо, протимікробний пептид HBD-1, поряд з імунорегуляторною активністю та протимікробною дією, бере участь в процесах репарації [126]. Можна припустити, що гіперекспресія гена HBD-1 в шкірі хворих з шкірною формою склеродермії змінює синтез колагену і сприяє формуванню фіброзу [103, 113]. Збільшення експресії гена HBD-1 можна розглядати як один з можливих маркерів розвитку бляшкової форми. При таких формах шкірної склеродермії, як ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрїні, обмежена форма в поєднанні зі склероатрофічним ліхеном виявляється достовірно збільшення

експресії цього гена саме в неуражених ділянках шкіри [16].

Цими ж авторами для дослідження були обрані наступні маркери: TLR2, протимікробний пептид HBD-1 та TNF. Вибір цих молекул обумовлений їх важливою функцією в механізмах вродженого імунітету шкіри. TLR2, як відомо, є рецептором, що розпізнає широкий спектр патогенів та ендогенних лігандів. Взаємодія TLR2 з лігандами індукує експресію генів протимікробних пептидів і прозапальних цитокінів, в тому числі і TNF. HBD-1-дефенсин здійснює захист від різних вірусів, бактерій і грибів. Поряд з протимікробною активністю HBD-1 впливає на процеси рубцювання тканин, регулюючи функцію фібробластів. Відома провідна роль TNF в індукції запалення та процесах репарації тканин [16].

Інші автори вказують, що одним з головних і характерних для вогнищевої склеродермії ознак вважається підвищена продукція та депонування в шкірі і підлеглих тканинах колагену та інших компонентів екстрацелюлярного матриксу [244, 245]. Вважають, що активація фібробластів обумовлена цитокінами, які вивільняються лімфоцитами, макрофагами й ендотеліальними клітинами. Профіброгенною активністю дією володіють трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), фактор росту фібробластів (FGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF), фактор росту сполучної тканини (CTGF), ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 [243]. Залученню в патологічний осередок лімфоцитів і клітин мієлоїдного походження з подальшою продукцією цитокінів сприяють так звані розпізнаючі рецептори вродженого імунітету Toll-подібні рецептори (TLR) [68]. Існує думка, що періодично виникаючі хімічні, інфекційні, механічні або аутоімунні пошкодження у генетично схильних осіб викликають активацію фібробластів. Розпізнаючі рецептори вродженого імунітету все частіше визнають ключовим фактором у розвитку фіброзу при склеродермії [82].

Горбунцов В. В та співав. (2015) вказують, що активація TLR призводить не тільки до експресії цитокінів, але й індукує продукцію протимікробних пептидів — β -дефенсинів [18, 19]. Окрім протимікробної активності, дефенсини також беруть участь у процесах, пов'язаних з пошкодженням,

рубцюванням і відновленням тканин. Людські β -дефенсини (hBD) продукуються багатьма типами епітеліальних клітин [167]. Gomes Pde S. et al. вважають, що hBD-1 експресуються в епітелії шкіри, нирках, епітелії дихального і жіночого репродуктивного тракту [126]. Людські дефенсини hBD-2, hBD-3 експресуються в запаленій шкірі і вперше були виявлені при псоріазі [82].

Імунні порушення, вироблення специфічних антицентромерних (АЦА) та антитопоізомерних антитіл (АТА), антинуклеарних антитіл і антитіл до колагену, запускаючи патологічний процес ініціюють ремоделювання сполучної тканини, порушення метаболізму колагену I – III типу, фіброзоутворення, гіперфункцію фібробластів, дефектність мембранної рецепції, збільшення концентрації компонентів міжклітинного матриксу [163, 164]. Надмірна кількість синтезованого колагену депонується в шкірі і підлеглих тканинах, в стромі внутрішніх органів, обумовлюючи розвиток клінічних проявів хвороби, склерозування тканин [86, 96].

Окрім стадійності, склеродермічний процес при різних клінічних формах захворювання уражає різні шари шкіри і підлеглих тканин, що є причиною різноманітності шкірних проявів хвороби. Патологія супроводжується каскадом імунних реакцій, порушенням обмінних процесів позаклітинного матриксу, а також пошкодженням ендотеліальних клітин [100, 148, 149, 240]. Механізм аутоімунного руйнування клітин і тканин при шкірній формі склеродермії ідентичний тому, який діє в умовах норми при адаптивному імунітеті і включає як специфічні антитіла різних класів, так і субпопуляції Т-клітин, здатних реагувати на власні антигени [143, 153].

Клітинний інфільтрат на ранніх стадіях захворювання складається, головним чином, з Т і В-клітин, макрофагів. Т-клітини представлені, переважно, лімфоцитами CD4⁺ 2-го типу (Th2), що підтверджується підвищеним рівнем відповідних цитокінів, які відіграють важливу роль у розвитку склеродермії [12, 158, 237].

Проведені дослідження показали, що у хворих вогнищевою склеродермією в усіх групах спостереження підвищується TNF- α , який спричиняє активацію макрофагів, моноцитів, посилює цитотоксичну дію та індукцію секреції цитокінів [184]. У ряді випадків дія TNF- α призводить до посилення проліферації та диференціювання нейтрофілів, фібробластів, Т і В-лімфоцитів, а також посилення транскрипції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-1 β [9, 241].

На думку інших дослідників, фактор некрозу пухлини (ФНП) основний, але далеко не єдиний медіатор запальної реакції. При наростанні цієї реакції в ній починають брати участь інтерлейкін (ІЛ)-1, схожий з ФНП за своєю біологічною активністю, інтерферон гамма (ІНФ- γ) та інші цитокіни. Всі вони взаємодіють між собою, підсилюють дію один одного і викликають синтез і секрецію додаткових медіаторів запалення. Так, ІЛ-1 індукуює синтез ІЛ-2 і ІЛ-4 ростових факторів, які секретуються Т-хелперами. Окрім того, ІЛ-1 підсилює експресію рецепторів до ІЛ-2 та ІЛ-4, що створює умови для аутокринної регуляції проліферації Т-хелперів. Підвищений рівень ІЛ-2 і вільних рецепторів ІЛ-2 на ранніх стадіях склеродермії ознака прогресування захворювання. Продукція ІЛ-4 активованими Т-хелперами та тучними клітинами стимулює проліферацію фібробластів і синтез колагену, а також підсилює адгезію Т-лімфоцитів до ендотелію. Біологічні ефекти ІЛ-6 схожі з ефектами ІЛ-1 і ФНП. За різноманіттю клітинних джерел продукції і мішеней біологічної дії одним з найбільш активних цитокінів є ІЛ-6, який бере участь в реалізації запальної та імунної реакцій. Вираженим імуносупресорним ефектом володіє ІЛ-10, який знижує продукцію прозапальних цитокінів, підсилює вироблення антагоніста рецептора ІЛ-1 і зменшує адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Широко обговорюється роль ІЛ-17 в розвитку аутоімунних захворювань за рахунок його здатності запускати велику тканинну реакцію, що призводить до міграції нейтрофілів в зону запалення [119, 174].

Існують дані про важливу роль порушень клітинного імунітету в

розвитку фіброзу при ВС. Так, у хворих з вогнищевою формою склеродермії при біопсії здорової на вигляд шкіри навколо вогнищ склерозу виявляють її периваскулярну й дифузну інфільтрацію переважно Т-лімфоцитами і макрофагами [141]. Ще одне підтвердження важливої ролі клітинного імунітету в патогенезі даного захворювання — схожість шкірних проявів та хронічної реакції «трансплантат проти господаря», яка, як відомо, опосередкована активованими Т-лімфоцитами. Імунорегуляторний індекс (співвідношення лімфоцитів CD4 і CD8) у крові хворих на вогнищеву склеродермію, зазвичай, підвищений за рахунок одночасного зниження числа лімфоцитів CD8 й підвищення числа лімфоцитів CD4 [221].

За даними М. А. Ата (2019), достовірне підвищення прозапальних цитокінів при вогнищевій склеродермії вказує на активацію клітин-продуцентів прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-1 β): моноцитів, макрофагів, Т-лімфоцитів вторинного типу (Th2 клітин), нейтрофілів, фібробластів, кератиноцитів, хондроцитів та епітеліальних клітин. Такі зміни здатні посилювати ко-стимуляцію В-клітин, Т-клітин, НК-клітин, підвищувати експресію міжклітинних адгезивних молекул ендотеліальними клітинами (PECAM) і адгезивні властивості макрофагів, нейтрофілів, прискорювати диференціювання проліферуючих В-клітин в плазматичні, стимулювати ними антитілопродукцію, а також стимулювати проліферацію тимоцитів і перетворення Т-лімфоцитів в цитотоксичні лімфоцити [9].

На думку R. A. Gupta (2007), підвищення ІЛ-8 у сироватці крові хворих з вогнищевою склеродермією вказує на посилення активності широкого спектру імунокомпетентних клітин (моноцитів, макрофагів, нейтрофілів, фібробластів, ендотеліальних клітин та ін.), яка супроводжується стимуляцією хемотаксису нейтрофілів, субпопуляцій Т-лімфоцитів і базофілів. ІЛ-8 активує нейтрофіли до викиду ферментів лизосомами і дегрануляцію, підвищує спорідненість нейтрофілів до ендотеліальних клітин, індукуючи вихід лейкотрієну В4 (ЛТ-В4) з нейтрофілів, підвищує спорідненість моноцитів до клітин ендотелію. Це створює метаболічні передумови для руйнування клітин шкіри [127].

М. А. Ата (2019) пов'язує підвищення вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10 у хворих на ВС з активацією NK-клітин і Th2-клітин з наступним посиленням функції Т-хелперів, розмноженням активних В-клітин, тучних та гемопоетичних клітин, пригніченням цитокінової продукції, в тому числі Т-лімфоцитів первинного типу (Th1-клітинами), інгібуванням активності макрофагів, продукції моноцитами й макрофагами прозапальних цитокінів, на тлі підвищення проліферації В-лімфоцитів і секреції імуноглобулінів. Це свідчить про те, що у хворих з ВС порушені центральні механізми розвитку і реалізації імунних реакцій, пов'язаних з пригніченням клітинної та гуморальної ланок імунної системи [9].

На думку інших авторів, імунозапальні процеси, що супроводжуються активацією Т і В-клітин та фіброзом, призводять також до васкулопатії [117]. При цьому Т-клітини активуються за Th2-фенотипом, який відрізняється продукцією профіброзних цитокінів, особливо (ІЛ-4 та ІЛ-13), індукцією прискореного дозрівання дендритних клітин, що, в свою чергу, посилює Th2-відповідь лімфоцитів. В-клітини беруть участь в регуляції багатьох процесів імунної системи; при склеродермії вони перебувають у гіперактивному стані, що, зокрема, проявляється підвищенням експресії CD19 у 30-50% хворих. В той же час, спостерігається ослаблення пригнічувальної функції рецептора CD22. У багатьох хворих на склеродермію виявляються аутоантитіла до цього рецептора, які функціонально активні і блокують CD22-інгібіторні сигнали. В-клітини потенційно можуть посилювати фіброз за рахунок вироблення різних аутоантитіл, які активують фібробласти або гальмують деградацію екстрацелюлярного матриксу. Окрім того, деякі аутоантитіла можуть посилювати вазоконстрикцію і прогресування облітеруючої васкулопатії. В-клітини також посилюють фіброз шляхом прямих міжклітинних контактів з фібробластами та дендритними клітинами. Діючи як антигенпрезентуючі клітини, В-клітини підтримують активацію Т-клітин, а також можуть посилювати фіброз через цитокіни, зокрема ІЛ-6. В той же час, кількість імуnoreгуляторних В-клітин, що продукують ІЛ-10, при склеродермії

зменшено, а саме цей інтерлейкін має супресивний вплив на розвиток аутоімунних і запальних реакцій. На моделях тварин вивчено виникнення різних імунорегуляторних порушень з боку В-клітин, зокрема, підвищений синтез аутоантитіл, при цьому деплеція CD19 В-клітин призводить до гальмування продукції аутоантитіл і зменшення фіброзу. У сукупності ці факти свідчать про важливу роль В-клітин в патогенезі склеродермії і представляють В-клітини потенційною мішенню для терапевтичного впливу. Значення В-клітин в патогенезі захворювання детально аналізується в багатьох оглядах [198, 199]. Також теоретичні передумови покладені в основу гіпотези про потенційний терапевтичний ефект деплеції В-клітин при вогнищевій склеродермії.

Запальні зміни та спазм дрібних артеріол, капілярів призводять до фіброзу інтими судин, потовщення стінок і звуження їх просвіту, аж до повної оклюзії, мікротромбозу і, як наслідок ішемічним змінам [222]. Будь-які вазоконстрикторні стимули, активація ренін-ангіотензинової системи, нирок викликають подальше звуження судин, розвиток порочного кола вазоконстрикції [50]. Ураження мікроциркуляторного русла носить генералізований характер за типом облітеруючого ендартеріоліту. Склеродермічне вогнище проходить стадії еритеми і набряку, індурації, фіброзу та атрофії [6].

Деякі автори вважають, що виникає хибне коло взаємозв'язку лімфоїдних та колагенсигнетуючих клітин, що призводить до прогресування фіброзного процесу, ураження переважно стінок дрібних артерій, артеріол і капілярів, проліферації та деструкції ендотелію, гіперплазії інтими, звуження просвіту судин та їх облітерації [94, 112, 130, 203].

На думку інших авторів, в основі судинної дисфункції лежать прояви за типом облітеруючої мікроангіопатії [20, 107, 242]. Порушення процесів колагеноутворення та імунної системи взаємопов'язані на субклітинному і молекулярному рівнях [105]. Зміна структури фібробластів призводить до зростання їх синтетичної активності, активації лімфоцитів і звуження

капілярів, а надмірний вміст колагену, в свою чергу, стимулює запуск аутоімунної реакції [13].

В роботах Torok K. S. et al. та Rabquer B. J., et al., на фоні оксидативного стресу, доведено збільшення концентрації профібротичних факторів: трансформуючого фактора росту β (TGF (transforming growth factor) - β), фактора росту сполучної тканини (CTGF-connective tissue growth factor) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF-platelet-derived growth factor), посилення проліферації і диференціювання фіброblastів, надлишкового синтезу матриксних білків [192, 226].

Під час гістологічного дослідження у хворих з ВС мікроциркуляторні зміни виявляються у вогнищах уражень і включають зміни ендотеліальних клітин, гіперплазію інтими, підвищення кількості міофіброblastів, активацію перицитів [218, 219].

Ендотелій відіграє ключову роль у підтримці нормального тонуусу і структури судин, локального гомеостазу та процесів проліферації клітин судинної стінки [219]. Відомо, що збільшення вмісту ендотеліну вважається маркером тяжкості судинного ураження при системній склеродермії. Натомість, подібних досліджень при ВС є обмежена кількість. Впливаючи на клітини гладеньких м'язів та фіброblastи, ендотелін викликає потужний вазоспазм за рахунок скорочення і проліферації клітин, а також надмірного фіброутворення. Порушення в системі ендотеліну, зокрема його гіперпродукція, сприяють прогресуванню васкулопатії [104].

Ангіогенез є комплексний процес, який регулюється великою кількістю факторів, що мають як ангіогенний, так і антиангіогенний ефекти [69]. У нормальному стані їх активність є збалансованою, однак, за певних умов, наприклад, при запаленні і гіпоксії, настає активація ангіогенних факторів, яка індукує ангіогенез [179]. Показано, що основними біомаркерами порушення ангіогенезу є фактор росту судинного ендотелію (VEGF) [102]. Морфологічні зміни, що спостерігаються при ВС в ділянках ураження дуже схожі з такими, що спостерігаються при надмірній локальній експресії VEGF [119].

Новоутворення капілярів в дермі обумовлені значним підвищенням рівня циркулюючого VEGF [102].

У більшості робіт показано підвищення рівня VEGF у хворих на ВС [138]. Окрім того, відзначено, що підвищення рівня VEGF спостерігається вже на ранній стадії захворювання [219]. В роботі Vias J. et al. (2000) вказується на підвищений рівень VEGF в групі хворих на ВС, при цьому його значення у окремих хворих коливалося в досить широких межах [235]. Причому, вміст VEGF у пацієнтів з ВС більш ніж удвічі перевищував аналогічний показник при системній склеродермії. Наявні в літературі дані про відмінності VEGF між хворими з лССД і дССД суперечливі [138]. У декількох роботах відзначалася кореляція рівня VEGF з поширеністю ущільнення шкіри [208].

В ряді досліджень спостерігалася асоціація VEGF з окремими клінічними ознаками та ускладненнями ВС [90]. Однією з таких ознак, безпосередньо обумовленою ангіопатією є дигітальні виразки. Слід зазначити, що периферична мікроангіопатія при склеродермії є наслідком комплексу порушень ангіогенної сигнальної мережі, яка включає, окрім VEGF, інші антиангіогенні системи [102].

Ураження ендотелію дрібних судин призводить до мікроангіопатії, яка, в свою чергу, може стати причиною формування некрозів шкіри, після відторгнення або видалення яких утворюються виразки, що погано загоюються [227, 234]. Найчастіше вони зустрічаються в ділянці пальців стоп, є надзвичайно рефрактерними до лікування і схильні до рецидиву. Ці виразкові дефекти значно погіршують якість життя пацієнтів, а також сприяють виникненню інфекційних ускладнень.

Оксидативний стрес являє собою дисбаланс між активними формами кисню/ азоту (АФК/АФА) і антиоксидантами, які впливають на ліпіди, ДНК, вуглеводи й білки. За наявності інфекції, хронічної травми або запалення утворення АФК набуває патологічний характер і може ініціювати фіброз та судинні ураження. Надлишкова продукція АФК/ АФА сприяє загибелі клітин шляхом апоптозу, аутореактивні клони збережених при цьому клітин

зумовлюють підвищену схильність до аутоімунних порушень [165]. АФК, що утворюються при різних метаболічних і біохімічних реакціях, можуть викликати ряд порушень: окисне пошкодження ДНК, ендотеліальних клітин, підвищену активацію тромбоцитів з посиленням експресії молекул адгезії і секреції фіброгенних прозапальних цитокінів [201].

У різних типах клітин стимуляція рецепторів для фактора некрозу пухлини (ФНП) викликає швидке зростання внутрішньоклітинного рівня активних кисневих метаболітів (АКМ). Один з можливих механізмів утворення АКМ при дії ФНП — порушення мітохондріальної функції цитохромоксидази. Енергетичний дисбаланс в мітохондріях призводить до зниження синтезу АТФ, посилення генерації АКМ та розвитку оксидативного стресу [28].

За даними Дворникова А. С., при вогнищевій склеродермії має місце посилення процесів вільно-радикального окиснення ліпідів з підвищенням активності загальної окислювальної здатності сироватки крові та здатності ліпідів до окиснення (збільшення концентрації ліпопротеїдів низької щільності). Вивчення функції ендогенних антиоксидантів, за результатами цього ж дослідження, свідчить про зниження захисних антиоксидантних властивостей крові [22, 23].

Вважається, що АФК можуть відігравати роль у сигнальних шляхах фібробластів при вогнищевій склеродермії. В роботі Sambo P. et al. для вивчення ролі АФК в активації фібробластів, проводився аналіз O₂-опосередкованих мітогенних сигналів нормальних та склеродермічних фібробластів. З цією метою клітини фібробластів стимулювали 10% фетальною плазмою впродовж 48 годин у присутності або відсутності α -токоферолу. Також, метою цього дослідження, окрім ефекту проліферації фібробластів, було вивчення впливу АФК на модуляцію експресії гена колагену типу I. Авторами встановлено, що додавання N-ацетилцистеїну викликало дозозалежне зниження регуляції колагенів $\alpha 1$ (I) та $\alpha 2$ (I) [201].

Продукція АФК фагоцитуючими клітинами відома як механізм захисту

проти патогенів, але в умовах хронічної травми, інфекції або запалення, виробництво АФК набуває патологічного характеру і може сприяти розвитку основних профіброзних процесів і судинних уражень [242].

З іншого боку, в дослідженні Shroff A. et al. (2014) вказується, що надмірне утворення АФК викликає загибель клітин шляхом апоптозу, в той же час аутореактивні клони збережених при апоптозі клітин можуть сприяти підвищеній сприйнятливості до аутоімунних розладів [210]. В роботах вітчизняних [5, 6, 7] та зарубіжних авторів [232] показано, що АФК є важливими факторами для проліферації фібробластів шкіри і утворення колагену I типу при склеродермії [239]. В експериментальних дослідженнях встановлено їх здатність посилювати продукцію TGF- β , колаген і маркер міофібробластів α -SMA (smooth muscle actin) [229].

Дослідження показали, що у хворих вогнищевою склеродермією в усіх групах, на фоні оксидативного стресу, підвищується TNF- α , який спричиняє активацію макрофагів, моноцитів, посилює цитотоксичну дію та індукцію секреції цитокінів. У ряді випадків дія TNF- α призводить до посилення проліферації та диференціювання нейтрофілів, фібробластів, Ті В-лімфоцитів, а також посилення транскрипції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-1 β [9].

Тканинна ішемія і продукція деяких прозапальних цитокінів, зокрема, TNF сприяють формуванню АФК, швидкому зростанню їх внутрішньоклітинного рівня внаслідок порушення функції мітохондріальної цитохром-С-оксидази. Таким чином, при вогнищевій склеродермії має місце також хибне коло [242].

Зокрема за даними ряду авторів, при вогнищевій склеродермії у різних типах клітин стимуляція рецепторів для фактора некрозу пухлини викликає швидке зростання внутрішньоклітинного рівня активних кисневих метаболітів (АКМ). Зокрема, один з можливих механізмів утворення АКМ при дії фактору некрозу пухлини — порушення мітохондріальної функції цитохромоксидази. Енергетичний дисбаланс в мітохондріях призводить до зниження синтезу

АТФ, посилення генерації АКМ та розвитку оксидативного стресу [86].

Іншим аспектом, який засвідчує роль оксидативного стресу в патогенезі локальної склеродермії, є дослідження, присвячені ефективності антиоксидантної терапії. Так, на думку М. М. Тлиш та Н. С. Сорокіної (2017), оцінка загальної антиоксидантної активності периферичної крові пацієнтів з шкірною склеродермією свідчить про позитивні ефекти комплексної антиоксидантної терапії, при якій активність антиоксидантної системи зростає [64].

Також, згідно з гіпотезою Rodríguez-Salgado P. et al. (2019), вільні радикали можуть брати участь у патогенезі склеродермії [193]. Кілька доповідей звітів містять непрямі [93] та прямі докази [76, 138] аномальної генерації вільних радикалів при цій хворобі. Однак незрозуміло, як вільні радикали пов'язані з активацією фібробластів, що сприяє перевиробленню колагену і, отже, патологічному фіброзу [108].

В роботі Sambo P. наводяться дані про те, що фібробласти, вирощені з уражених склеродермією шкірних вогнищ, вивільняють підвищену кількість H_2O_2 та O_2 *in vitro* за відсутності навмисної стимуляції. Також, інгібування АФК за допомогою токоферолу знижує регуляцію проліферації склеродермічних фібробластів та експресію гена колагену типу I в сироватці крові [201].

В ряді досліджень також представлені результати стосовно патогенезу при фіброзній стадії склеродермії. Секреція АФК *in vitro* була задокументована у різних нефагоцитарних клітинах, стимульованих фактором росту судинного ендотелію [138], епідермальним фактором росту [76], однак, в роботі Sambo P. et al. вперше наводяться докази щодо конститутивної продукції АФК клітинами людини, які вважаються залученими до патогенезу вогнищевої склеродермії [201].

Слід додати, що механізми розвитку і прогресування ВС залишаються дискусійними. До цієї пори немає єдиної концепції патогенезу склеродермії, що істотно ускладнює розробку патогенетичних методів лікування. На даний

час спостерігається зростання показників захворюваності та інвалідизації населення з цією патологією.

В цілому, підсумовуючи дані розділу 1.1., можна сказати, що нам не вдалося знайти літературних джерел з даними про зміну рівня токсично-метаболических процесів при ВС. Однак, не виключено, що дослідження даних показників дозволить розробити нові підходи відносно діагностики, прогнозу та лікування даного захворювання.

1.2 Діагностика та клінічні особливості вогнищевих форм склеродермії.

Обмежена та системна склеродермія залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини [45, 48], і їх клініко-патогенетична спільність продовжує обговорюватись [148, 224.]. Багато дослідників розцінюють обмежену склеродермію як шкірний варіант системної склеродермії, незважаючи на характерне для останньої системне ураження сполучної тканини [25, 26, 91].

В зв'язку з цим, у багатьох роботах проводиться порівняльна оцінка особливостей морфологічного перебігу і патогенезу уражень шкіри при обмеженій і системній склеродерміях [173]. У патогенезі обмеженої склеродермії основне значення надається дисфункції імунної системи, порушенням метаболізму компонентів сполучної тканини і мікроциркуляції.

Значення імунних порушень в реалізації склеродермії знаходить свої докази у високому рівні прозапальних цитокінів, ефективності селективних іммуноактивних засобів [165]. За даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, передбачається аутоімунний та інфекційний механізми розвитку захворювання [32, 33, 37, 172, 154]. Це підтверджується тим, що в деяких випадках хвороба виникає після перенесення гострих або за наявності хронічних інфекцій. Вогнищева склеродермія може розвинути після переливання крові, щеплень, введення в лікувальних цілях чужорідних

сироваток. В цих випадках виникає спотворена алергічна реакція у відповідь на потрапляння в організм антигенів, або відбувається утворення агресивних аутоантитіл. Патологія розвивається переважно в судинній стінці та структурних елементах сполучної тканини [55]. Відбувається спазм судин за рахунок дії серотоніну. Мають значення також порушення зв'язку між гіалуроновою кислотою і ферментом гіалуронідазою. Це призводить до накопичення мукополісахаридів, фібриноїдної дегенерації сполучної тканини і далі - до посиленого синтезу колагену [55]. Слід зазначити, що при колагенозах страждають всі елементи сполучної тканини. Це не тільки колагенові, еластичні ретикулярні волокна, але також проміжні клітини й склеюючі речовини [189, 190]. Патологічний процес поширюється навіть на кінцеві розгалуження кровоносних судин і нервові закінчення. Важливим фактором, що підтверджує імунологічний патогенез склеродермії є наростання в сироватці крові хворих титрів аутоантитіл до власних тканин організму [81]. У крові виявляється диспропорція білкових фракцій, в основному у вигляді різкого збільшення γ -глобулінів [32, 33]. Певний вплив на розвиток хвороби впливають порушення функції ендокринної системи, травми, охолодження, невротичні розлади, генетичні (спадкові) фактори [25, 34].

На даний час немає єдиної загальноприйнятої класифікації вогнищевої склеродермії. Найбільш часто, за даними літератури, використовується класифікація клініки Мейо з-за її об'єктивності і повноти охоплення клінічних проявів. У відповідності з цією класифікацією виділяють 5 основних форм вогнищевої склеродермії: 1) бляшкова; 2) бульозна; 3) глибока; 4) генералізована (багатовогнищева); 5) лінійна (в тому числі лінійна склеродермія з ураженням голови і обличчя, лінійна склеродермія за типом "удару шаблею") [18].

Згідно з класифікаційними критеріями, прийнятими в м. Падуя на Міжнародній конференції ревматологів в 2004 році обмежена склеродермія поділяється на 5 груп: 1) бляшкова склеродермія – поверхнева форма, глибока форма; 2) лінійна склеродермія – лінійна склеродермія тулуба та кінцівок (смугоподібна), лінійна склеродермія голови; 3) поширена бляшкова

склеродермія; 4) пансклеротична форма склеродермії; 5) змішана форма обмеженої склеродермії. В класифікацію не увійшли вузлувата, келоїдна, еритематозно-інфільтративна й атипові форми хвороби. Настільки виражена багатогранність клінічних проявів шкірної склеродермії ще раз підтверджує мультифакторіальний генез захворювання, можливу роль малих генних мутацій в розвитку патології й ускладнює діагностику [18].

У класифікації С. В. Довжанського [25] представлені наступні клінічні форми обмеженої склеродермії: 1) бляшкова: індуративно-атрофічна; поверхнева «бузкова»; вузлувата; бульозна; генералізована; 2) лінійна: за типом «удару шаблею»; смугоподібна; зостериформна; 3) хвороба білих плям; 4) ідіопатична атрофодермія Пазіні - П'єріні.

Клінічна картина вогнищевої склеродермії визначається шкірними симптомами і можливими позашкірними проявами. До шкірних проявів відносяться свербіж, болючість, відчуття поколювання або стягнутості шкіри, а також зміна об'єму та деформація ураженої ділянки шкіри [4, 27, 40]. У розвитку вогнищевої склеродермії виділяють три стадії: еритема/набряк, склероз (ущільнення) та атрофія шкіри. У типових випадках захворювання починається з появи на шкірі плям рожевого або рожево-бузкового забарвлення, гіперпігментованих плям округлої та/або смугоподібної форми, іноді з явищами набряку. На наступній стадії, стадії склерозу, в ділянках ураженої шкіри формуються вогнища ущільнення кольору слонової кістки, з гладкою поверхнею, характерним воскоподібним блиском. Шкіра в місцях ураження погано збирається в складку, на цій ділянці знижується або відсутнє потовиділення. В подальшому вираженість індурації шкіри зменшується, розвивається атрофія цієї ділянки із змінами кольору шкіри (гіпер – або гіпопігментацією) [45, 53, 61]. Найбільш поширеним типом локальної склеродермії у дорослих є бляшкова склеродермія, яка характеризується наявністю чітко обмеженої ділянки ущільнення шкіри округлої або овальної форми, більше 1 см в діаметрі, поширюється на одну або кілька анатомічних ділянок тулуба або проксимальний відділ кінцівок (особливо пахова складка).

На ранніх стадіях розвитку захворювання навколо бляшки може визначатися ореол фіолетового/лілового кольору ("лілове кільце"), що відповідає фазі запалення. Залежно від локалізації бляшки у пацієнта може відзначатися редукція придатків шкіри (волосяних фолікулів, потових та сальних залоз) [67]. Бульозна склеродермія є рідкісною формою шкірної склеродермії і характеризується появою в осередках склеродермії міхурів або ерозій. Глибока склеродермія на сьогоднішній день являє собою найбільш рідкісний підтип шкірної склеродермії (<5% пацієнтів), для неї характерним є ураження більш глибоких прошарків сполучної тканини, тобто жирової тканини, фасцій, м'язів. Ураження, як правило, розташовані симетрично, переважно на кінцівках. Шкіра над вогнищами незначно пігментована або не змінена. Деякі автори припускають, що прогресуючу геміатрофію обличчя можна розглядати як варіант глибокої лінійної склеродермії. Описані випадки розвитку глибокої осередкової склеродермії у пацієнтів в місцях ін'єкцій при вакцинації або внутрішньом'язових ін'єкціях вітаміну К [73, 77]. Діагноз генералізованої склеродермії встановлюють при поширенні бляшкової склеродермії на три і більше ділянок тіла, найбільш часто з ураженням шкіри тулуба, стегон і попереково-крижової області. Вогнища часто розташовані симетрично, можуть зливатися у великі ураження, при цьому бляшки можуть мати різні стадії розвитку з ознаками запалення (набряк, гіперемія). Дана форма ураження частіше зустрічається у жінок, а фізичне навантаження розглядається як тригерний фактор. Як найбільш важку форму генералізованої склеродермії ряд авторів розглядають пансклеротичну інвалідизуючу склеродермію, при якій вражаються всі шари шкіри і підлеглих тканин аж до кісток, у значного числа хворих формуються контрактури суглобів з деформацією кінцівок, розвиваються великі виразки, що погано загоюються [209, 212, 223]. Більш детальний аналіз даних літератури дозволяє виявити схожість клінічних проявів генералізованої і глибокої склеродермії. Обидва терміни використовуються для опису клінічних випадків, при яких процес склерозування уражає не лише глибокі шари дерми, жирову тканину, але й

фасції та поверхнево розташовані м'язи. Термін "генералізована склеродермія" вказує на можливість поширення фіброзу, в той час як термін "глибока склеродермія" використовується для опису гістологічної картини в м'язах, фасціях, жировій тканині та глибоких шарах дерми [58, 59, 60, 62].

Лінійна склеродермія характеризується виникненням на шкірі одного або декількох вогнищ еритеми та/або склерозу лінійної форми, що локалізуються, зазвичай, на одній половині тіла вздовж судинно-нервового пучка або лінії Блашко із залученням дерми, підшкірних структур, фасцій та підлеглих кісток [187]. Приблизно у 67% випадків лінійна склеродермія розвивається у дітей і підлітків до 18 років, але співвідношення чоловіків і жінок становить в усіх вікових групах 1:1. Вогнища ураження найчастіше виявляються на кінцівках, обличчі або потиличній частині голови. Лінійна склеродермія на обличчі та волосистій частині голови зазвичай має вигляд щільного тяжа склерозованої шкіри, в якій відсутній ріст волосся [72]. З часом поверхня вогнища згладжується, утворюючи западиння, обумовлене атрофією шкіри, м'язів і кісткової тканини [75]. У випадках лінійної склеродермії, що супроводжується ураженням однієї половини обличчя, мова йде про прогресуючу геміатрофію обличчя (синдром Паррі–Ромберга), яка розвивається на 1-2-му десятилітті життя і вважається однією з найбільш важких і резистентних до терапії форм [142]. Вперше ця форма склеродермії була описана С. Parry в 1825 р. і М. Н. Romberg в 1848 р. При цій формі склеродермії розвивається прогресуюче ураження жирової тканини, м'язів і кісткових структур, що призводить до западання і деформації половини обличчя вздовж однієї або кількох гілок трійчастого нерва, без значущого ураження шкіри (атрофії). Захворювання розвивається впродовж кількох років з формуванням основних клінічних проявів та подальшою стабілізацією клінічної картини. Зазначені симптоми можуть поєднуватися з іншими проявами локалізованої склеродермії, а також супроводжуватися ураженням очей і різними неврологічними порушеннями. Лінійна склеродермія за типом "удару шаблею" вперше була описана в 1854 р. С. Н. Addison. Вона повільно

прогресує і зазвичай обмежена ураженням однієї половини обличчя. На протилежній стороні виявляються атрофія сосочкового епітелію язика, розширення міжзубних проміжків [17, 83]. Постановка діагнозу ґрунтується на аналізі даних анамнезу і клінічній картині захворювання. Специфічних лабораторних тестів, що дозволяють підтвердити захворювання, не розроблено. При всіх формах вогнищевої склеродермії повинні бути виконані клінічний і біохімічний аналізи крові. За показаннями з діагностичною метою виконується біопсія [17, 39, 67].

Гіпереозинофілія зустрічається при всіх формах локалізованої склеродермії, але, в той же час, рівень еозинофілії корелює з активністю захворювання. Поліклональна гіпергамаглобулінемія і позитивний ревматоїдний фактор зустрічаються в 50% і 26% випадків відповідно і корелюють з активністю захворювання та розповсюдженістю ураження [20, 34]. У пацієнтів з лінійною склеродермією поряд зі стандартними лабораторними аналізами показано визначення ревматоїдного фактора і антинуклеарних антитіл, які можуть корелювати з активністю захворювання. Антинуклеарні антитіла виявляються в 46-76% випадків у пацієнтів з генералізованою, лінійною та бляшковою формами склеродермії [48]. Антитіла до ДНК (найчастіше імуноглобуліни класу М (IgM)) визначаються у пацієнтів з тривалим анамнезом лінійної або генералізованої склеродермії. Антитіла до гістонів також можуть виявлятися у пацієнтів з локальною формою, але анти- Scl-70 та антицентромерні антитіла зустрічаються рідко. Антифосфоліпідні антитіла класів IgG та IgM з найбільшою частотою виявляються у хворих з генералізованою і лінійною формами склеродермії. Також всім пацієнтам показано серологічне обстеження на бореліоз. Критерії активності лінійної склеродермії наступні [16, 20]: поява нових вогнищ (документально підтверджених лікарем) за останні 3 міс; збільшення площі вже існуючого ураження (документально підтвердженого лікарем) за останні 3 міс; помірна або виражена еритема; прогресуюче ураження глибоких тканин, виявлене лікарем (за фотографіями ділянок ураження в динаміці, при

магнітно-резонансній томографії або ультразвуковому дослідженні); збільшення меж ущільнення ураженої ділянки; прогресуюча втрата волосся на голові, включаючи брови і вії, а також в інших ділянках (документоване лікарем); підвищення рівня креатинфосфокінази при відсутності інших змін; виявлення активності захворювання при біопсії шкіри [42, 80].

Нажаль, в даний час немає встановлених лабораторних показників, що дозволяють спрогнозувати успіх терапії. Якщо результати клінічного обстеження не дозволяють достовірно поставити діагноз, показано проведення біопсії ураженої ділянки для морфологічного підтвердження діагнозу [12].

Висипання при склероатрофічному лихені представлені дрібними розсіяними або згрупованими білястими плямами, іноді з ліловим відтінком, розмірами 0,5- 1,5 см [17]. Атрофодермія Пазіні — П'єріні вважається перехідною формою між бляшковою склеродермією та атрофією шкіри. Цей різновид зазвичай спостерігається у молодих жінок. Висипання – у вигляді синьовато-фіолетових плям з гладким, злегка запалим центром, але без феномена провалювання або кілоподібного випинання. Іноді навколо плями спостерігається бузкове кільце. Характерною ознакою цієї форми локальної склеродермії є тривала відсутність ущільнення на початку захворювання. В ряді випадків чітко вираженою є пігментація. Відмінність ідіопатичної атрофодермії від бляшкової склеродермії полягає в тому, що при атрофодермії уражається, головним чином, шкіра тулуба, а не обличчя й кінцівки, а сам процес розвивається тривалий час (впродовж кількох років), вогнища ураження являють собою бляшки майже без ущільнення, сивовато-коричневого кольору без лілового кільця по периферії. Повного регресу атрофодермії не спостерігається, в той час як вогнище бляшкової склеродермії може повністю зникнути (при вчасно початому лікуванні), після нього залишається легка атрофія або стійка пігментація [21].

Різні форми обмеженої склеродермії можуть існувати одночасно у одного хворого, іноді поєднуючись із системною склеродермією, що підтверджує положення про єдність всіх форм захворювання [32, 87, 106]. За

останні роки клінічна картина локалізованої склеродермії значно змінилася [24, 152]. Все частіше в літературі з'являються повідомлення про різні атипові форми захворювання [99, 127]. Окрім того, взаємозв'язок клінічних форм склеродермії та ступенем порушення функції ендотелію, ендотоксикозу, оксидативного стресу вивчений недостатньо, і багато питань залишається нез'ясованими [109]; відомості нерідко суперечливі, механізми взаємовідношення розвитку обмеженої склеродермії та деяких ланок патогенезу потребують подальших розробок [59, 114, 115, 116]. Таким чином, підсумовуючи дані, що представлені в розділі 1.2., можна сказати, що незважаючи на локальність ураження, вогнищева склеродермія не є захворюванням лише шкіри, але, за своєю патогенетичною сутністю являє собою системне захворювання. Виходячи з даних клінічних та епідеміологічних досліджень, на сьогоднішній день питання вивчення шкірних проявів вогнищевої склеродермії, їх клінічних особливостей, патогенезу, принципів діагностики та лікування залишається актуальною проблемою дерматології.

1.3 Сучасні принципи терапії вогнищевих форм склеродермії.

Лікування склеродермії є важкою клінічною задачею в зв'язку зі складним патогенезом даної патології, тому в даний час терапія цього захворювання має комплексний характер і проводиться з урахуванням домінуючого клініко- патогенетичного фенотипу [134, 144, 168]. Стандартні методи терапії, що застосовуються на даний час, недостатньо ефективні і мають обмежені можливості для покращення прогнозу при склеродермії, у зв'язку з чим актуальною залишається задача щодо вивчення та впровадження нових підходів до терапії [35, 171, 178, 188].

Медикаментозна терапія при вогнищевій склеродермії також передбачає призначення таких груп препаратів, як блокатори кальцієвих каналів, простагландини, інгібітори фосфодіестерази, інгібітори ендотелінових

рецепторів, аспірин. Цикли імуносупресивної терапії показані у випадках розвитку важких проявів та прогресуючого ураження шкіри [125]. Описані спроби лікування факторами зростання (GCSF) та еритропоетином [85, 125, 205]. Один з нових підходів – анти-В-клітинна терапія, для застосування якої є велика кількість теоретичних передумов, а також клінічних даних [51]. Накопичуються факти про переважний вплив ритуксимаба на гіперактивацію В-клітин в експерименті та перші результати успішної терапії хворих з склеродермією підтверджують, що вплив на антитілопродукуючі В-клітини може бути ефективною терапевтичною мішенню [191, 196, 197]. Основні показання для ритуксимаба – ураження шкіри, суглобів і легеневий фіброз, в тому числі випадки, які не відповідають на стандартну терапію [97, 159]. Перший клінічний досвід анти-В-клітинної терапії ритуксимабом – моноклональним антитілом до CD19 – з'явився більше 10 років тому. В подальшому збільшилась кількість невеликих досліджень або відкритих плацебо-неконтрольованих випробувань тривалістю 3-12 міс, які включали невелику кількість хворих, що одночасно отримували стандартну терапію. У більшості досліджень були отримані позитивні результати: зменшення щільності шкіри, стабілізація функцій внутрішніх органів, відсутність прогресування і хороша переносимість терапії [160, 166]. До теперішнього часу опубліковано результати лікування більше 300 хворих, які свідчать про загальне покращення, зменшення шкірного синдрому та стабілізуючий вплив на прогресування фіброзу внутрішніх органів при гарній переносимості. Отримані дані в сукупності підтримують терапевтичну концепцію ефективності деплеції В-клітин при склеродермії. Однак робити певні висновки та давати рекомендації по застосуванню ритуксимаба при склеродермії поки досить важко через гетерогенність досліджень за головними параметрами, недостатню співставимість результатів. У проведених випробуваннях використовувалися різні критерії включення і виключення, різні кінцеві точки оцінки ефективності, відрізнялися схеми введення, також істотно розрізнялися число циклів і кумулятивні дози, тривалість спостереження [2].

Стандартна терапія вогнищевої склеродермії включає глюкокортикоїдні, протизапальні, антифіброзні, імуномодуючі та ферментні препарати, вазодилататори, ангіопротектори, антагоністи кальцію, препарати, що поліпшують метаболізм в тканинах, вітаміни, а також фізіотерапевтичні методи [14, 41, 46, 79, 186]. Дані принципи терапії вогнищевої склеродермії припускають проведення ПУВА-терапії (від англ. PUVA (Psoralen + + UltraViolet A – псоралену + ультрафіолетові промені А)), використання антагоністів повільних кальцієвих каналів (група ніфедипіну), бозентану, а також застосування метотрексату, преднізолону та метилпреднізолону, такролімусу, циклоспорину, іматинібу, мікофенолату мофетилу, ретиноїдів, та ін [14, 203, 207].

В роботі Анан'єва Л. П. та співав. [2, 3] при оцінці результатів лікування склеродермії ритуксимабом хороший ефект терапії відзначався у 73,2% пацієнтів, задовільний – у 22,6%, не було ефекту у 4,2% пацієнтів. В цілому 95,8% хворих відзначили покращення різного ступеня. Так, зменшилася індурація шкіри (знизився шкірний рахунок, збільшилася ротова апертура), а також сукупний показник фізичних можливостей – 6-MTX [3]. Bosello S. L. та співавт. [88] показали ефект ритуксимаба щодо загальної активності хвороби та зменшення шкірного фіброзу у 20 хворих. В останніх клінічних рекомендаціях з лікування склеродермії також відзначається доцільність використання ритуксимаба при неефективності та неможливості проведення стандартної терапії [94]. На підставі опублікованих досліджень можна зробити висновок, що така первинна точка оцінки ефекту ритуксимаба, як достовірне поліпшення шкірного рахунку, досягалася в більшості досліджень [10, 43, 44, 206].

Метотрексат — широко використовуваний препарат для лікування локальної склеродермії [120, 150]. Хворим з гострим, швидко прогресуючим перебігом захворювання та вираженими запальними явищами (головним чином, за наявності лінійних або розповсюджених вогнищ ураження) показано призначення глюкокортикостероїдних препаратів: преднізолон внутрішньо по 20-40 мг на добу 3-12 тижнів, або бетаметазон — внутрішньоосередкове

введення в дозі 0,2 мл/см² (але не більше 1 мл) 1 раз в 3-4 тижні. Також в якості протизапальних засобів застосовується гіалуронідаза внутрішньом'язово (в/м) 32-64 УО 1 раз на добу, щоденно або через день; на курс 15-20 ін'єкцій. Необхідно провести 3-5 курсів з інтервалом 1,5-4 місяці [120, 225]. Можливо використовувати гіалуронідазу підшкірно з обколюванням вогнищ ураження по 64 УО на процедуру 1 раз в 2-3 дні, всього 10-15 ін'єкцій, або пеніциламін всередину по 125-500 мг щодня або через день впродовж 6-12 місяців і більше (призначається в окремих випадках при відсутності ефекту від інших терапевтичних засобів) [54]. Перспективним підходом до лікування склеродермії з досягненням дефіброзуючого ефекту є застосування імуномодуляторів [120].

Ефективним цитостатиком, що застосовується в якості базисної терапії при склеродермії є циклофосфан [146]. Однак, незважаючи на те що даний препарат у хворих зі склеродермією використовують більше 15 років, на сьогоднішній день є лише два подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження його ефективності, які довели позитивний, переважно стабілізуючий, вплив циклофосфану на перебіг фіброзуючого процесу [132, 220]. Робота по поліпшенню результатів терапії склеродермії триває з використанням нових імуносупресивних препаратів, до яких відноситься мікофенолату мофетил (ММФ). ММФ, який успішно застосовується для пригнічення реакції відторгнення трансплантата, належить до імунодепресантів антиметаболічного типу. Виявлено різноманітний вплив ММФ на імунопатологічні процеси [84, 202]. Вагомі докази антифібротичної дії ММФ були отримані N. Roos і співавт. [196]. ММФ інгібував надлишкову продукцію колагену-1 *in vitro*; знижував здатність фібробластів до трансформації в міофібробласти [92]. Окрім того, даний препарат ефективно пригнічує пізнє відторгнення трансплантата, основний патологічний компонент якого полягає в ураженні судин [110, 111].

У 2001 р. з'явилася перша публікація, яка продемонструвала ефективність ММФ при склеродермії [214]. На даний час світовий досвід

застосування ММФ для лікування склеродермії налічує близько 15 досліджень. Даний препарат отримали не менше 250 хворих. ММФ застосовувався як засіб першої лінії для підтримуючої терапії, зокрема, як альтернатива іншим імунодепресантам – циклофосфану або азатиоприну. В більшості випадків після лікування відзначалися клінічне покращення, стабілізація стану та відсутність прогресування за даними об'єктивних методів дослідження. Препарат досить добре переносився, спектр і вираженість побічних ефектів були близькими до таких при лікуванні іншими цитостатиками. В той же час, всі автори одностайно висловлюються за проведення рандомізованих контрольованих випробувань ММФ при склеродермії [84, 196]. Безумовно, призначення терапії повинно ґрунтуватися на знанні поширеності, глибини ураження, активності та швидкості прогресування захворювання [99].

Слід сказати, що на сьогоднішній день ультрафіолетова терапія далекого довгохвильового діапазону (УФА-1, довжина хвилі 340-400 нм) є одним з ефективних методів лікування вогнищевої лінійної склеродермії, при неглибокому ураженні шкіри і підлеглих тканин. ПУВА-терапія як з пероральним, так і з зовнішнім застосуванням фотосенсибілізатора дозволяє значно поліпшити стан шкіри в осередках склеродермії. Терапію УФА-1 та ПУВА-терапію проводять як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з медикаментозними засобами з урахуванням форми захворювання [112, 186].

Серед інших методів локального лікування шкірної форми склеродермії, деякі автори рекомендують ультратонотерапію - електротерапевтичний метод, заснований на застосуванні високочастотного змінного синусоїдального струму високої напруги і малої сили. Основними діючими факторами цього методу є високочастотний синусоїдальний струм, утворений між тілом і електродом «тихий» електричний розряд, а також ендогенне тепло й озон [36]. За рахунок прямої та рефлекторної дії ультратонотерапія викликає вегетосудинну реакцію, яка проявляється розширенням капілярів та артеріол, підвищенням тону вен, незначним збільшенням місцевої температури,

покращенням крово- та лімфообігу. Вазотропний ефект ультратонотерапії носить переважно місцевий характер [203, 207].

Доцільність призначення хворим склеродермією високих доз пеніциламіну (750-1000 мг на добу і вище) на даний час є спірним питанням [154]. Основними принципами терапії обмеженої склеродермії є протизапальна терапія та багатий досвід з місцевими глюкокортикоїдами (класів II-III), місцевим застосуванням кальципотріолу. При обмеженій склеродермії показано застосування топічних глюкокортикостероїдних препаратів у вигляді аплікацій 1 раз на добу курсами по 2-12 тижнів або оклюзійних пов'язок 1 раз на добу курсами по 2-3 тижні. У вигляді аплікацій 25-75% водний розчин диметилсульфоксиду застосовують 1 раз на добу 3-4 тижні. При атрофії шкіри і наявності ерозивно-виразкових дефектів з метою поліпшення регенерації і трофіки застосовують депротейнізований гемодериват з крові телят (актовегін), 5% мазь 2-3 рази на добу 1-2 місяці, або депротейнізований гемолізат з крові телят (солкосерил), 5% мазь 2-3 рази на добу 1-2 місяці [145].

Засоби, що впливають на систему згортання крові, такі як пентоксифілін, застосовуються всередину по 100-200 мг 3 рази на добу або 400 мг 1-2 рази на добу 4-6 тижнів; ксантинолу нікотинат використовується всередину по 75-150 мг 2-3 рази на добу 4-6 тижнів або в/м по 2 мл 15% розчину (300 мг) 1 раз на добу, на курс 15-20 ін'єкцій. Лікування вазоактивними препаратами рекомендується проводити повторними курсами з інтервалом 3-4 місяці, всього 2-3 курси на рік. Також застосовуються депротейнізований гемодериват з крові телят (актовегін) всередину по 200 мг 3 рази на добу 1 місяць або в/м- 2-5 мл щодня або через день, на курс 10-25 ін'єкцій. За наявності скарг хворого на стягування шкіри або інші неприємні відчуття, а також проявів сухості й атрофії шкіри показано використання зволожуючих і пом'якшуючих зовнішніх засобів [121, 145].

Серед локальних методів лікування шкірної форми склеродермії на сьогоднішній день застосовується також мезотерапія. Мезотерапія — це

інвазивна методика введення активних препаратів шляхом епідермальних та інтрадермальних ін'єкцій або підшкірних мікроін'єкцій в проблемну зону [89]. Ефект досягається не тільки за рахунок фармакологічного впливу, але й за допомогою фізичної стимуляції шкіри мікроголкою. «Золоті» правила мезотерапії. По перше — не глибоко. Інтрадермальні ін'єкції проводять на глибину дерми (0,5-4 мм). Глибина введення залежить від товщини шкіри, ділянки введення препарату, показань та виду ліків. По-друге, потрібно застосовувати малі дози. Не більше 10 мл за одну процедуру, не залежно від площі шкірного покриву. По-третє — рідко. Класично використовується наступна методика: введення препарату проводиться один раз в 7-14 днів. Курс процедур від 4-6 до 15 і ділиться на два етапи: перший — інтенсивний — сеанси проводяться раз у 7 днів, другий — підтримуючий — з поступовим подовженням інтервалу введення від 15-20 днів до 2 місяців. Зокрема, на сьогодні, популярним методом мезотерапії є внутрішньошкірне введення гіалорунідази. Відомі лікарські засоби на основі гіалуронідази (Лидаса, Alidasa, Hyalasa, Hyalidasa, Hyasa, Hyason та ін) застосовуються в медичній практиці понад 50 років. Незважаючи на ряд недоліків (алергізуючі властивості, наявність баластних домішок, втрата ферментативної активності під дією температури та інгібіторів сироватки крові), що обмежують їх застосування, гіалуронідаза залишається актуальним лікарським засобом в багатьох галузях медицини [24]. Специфічним субстратом, на який впливає гіалуронідаза (гідролітичний фермент), є глікозаміноглікани: гіалуронова кислота, хондроїтин, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, які є цементуючою речовиною сполучної тканини. Під впливом гіалуронідази в результаті деполімеризації глікозаміноглікани втрачають свої основні властивості: в'язкість, і як наслідок — збільшення проникності тканинних бар'єрів, підвищення еластичності патологічної тканини; гіалуронова кислота втрачає здатність зв'язувати воду, і це призводить до полегшення руху рідини в міжклітинному просторі, зменшення набряку тканини; хондроїтин-сульфати при деполімеризації втрачають здатність зв'язувати іони металів; відбувається

деполімеризація глікозаміногліканів основної речовини сполучної тканини, що перешкоджає утворенню колагенових волокон [216].

Іншим альтернативним методом лікування шкірної склеродермії є метод екстракорпоральної фотохіміотерапії (ЕФХТ) [195, 215]. Цей метод заснований на фотосенсибілізуючій дії 8-метоксипсоралену та ультрафіолетового опромінення спектра А на моонуклеарні клітини, які виділяють за допомогою цитафереза та, надалі, реінфузують [215].

В роботі Фоміна О. А. та співав. результати проведених досліджень свідчать про високу клінічної ефективності ЕФХТ у хворих обмеженою склеродермією, резистентної до раніше проведеної лікарської терапії. Найбільший клінічний ефект був досягнутий у хворих на ранніх стадіях захворювання, незалежно від тяжкості патологічного процесу. У 36,85% пацієнтів відзначалося повне зникнення набряку і периферичного віночка, значне зменшення щільності осередків, у 63,15% – збліднення зменшення віночка периферичного росту та набряку, зниження щільності осередків. У одного хворого з ознаками системного захворювання зберігалася щільність в осередках, однак припинилося прогресування шкірного процесу. Всі пацієнти відзначили зникнення свербіння і відчуття стягування шкіри [65].

Високу ефективність ЕФХТ була продемонстровано також у багатоцентровому дослідженні при порівняльному вивченні з D-пеніциламіном. Виявлено достовірне зменшення площі ураження шкіри через шість місяців лікування у 68% хворих, які отримували ЕФХТ, і лише у 32%, що лікувалися D-пеніциламіном [29]. R. Vuense і співавт. [91] також відзначили значне поліпшення шкірного і суглобового процесу у пацієнтів зі склеродермією та перебігом захворювання менше двох років, які отримували ЕФХТ, в ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 64 хворих. А. Х. Du і співавт. застосували цей метод в лікуванні пацієнта з обмеженою склеродермією і досягли стійкої ремісії [108]. L. Pérez-Carmona і співавт. досліджували застосування ЕФХТ у восьми хворих з системною та обмеженою склеродермією. В результаті лікування

спостерігалось поліпшення перебігу шкірного процесу. Більш виражений клінічний ефект отримано у пацієнтів з тривалістю захворювання не більше двох років [188].

В роботі К. Krasagakis і співавт. поліпшення шкірного процесу після лікування з ЕФХТ спостерігалось у 8 з 16 хворих, відсутність змін – у трьох, у п'яти пацієнтів захворювання продовжувало прогресувати, його тривалість становила більше двох років. У п'яти пацієнтів на тлі ЕФХТ вдалося відмінити імуносупресивні препарати. В результаті аналізу автори дійшли висновку, що ЕФХТ є ефективним методом лікування, якщо вона застосовується на початкових етапах захворювання [147].

Серед інших напрямків лікування ВС на сьогодні перспективним є вплив на рівень токсико-метаболічних процесів та антиоксидантна терапія. Проте такі роботи є поодинокими. Зокрема, в роботах М. А. Ата проведення комбінованої терапії у хворих ВС включало як традиційну терапію пеніциліном G по 5,0 млн ОД внутрішньом'язово впродовж 10-12 діб, так і лікування антиоксидантами - аскорбіновою кислотою 10,0% по 2,0 мл внутрішньом'язово впродовж 10-15 діб; нікотиновою кислотою 1% по 1,0 мл внутрішньом'язово 10-15 діб. Місцево дослідники застосовували зовнішнє лікування траумелем С, аплікаціями з розчином димексиду 1: 4 (відповідно до стандартів терапії ВС), а також додатково Тіотриазолін 2,5% по 4,0 мл внутрішньом'язово впродовж 10-15 діб та Цитофлавін по 10,0 мл на 200,0 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 діб з подальшим переходом на таблетовану форму. Було доведено, що впровадження комплексної терапії має більш високу терапевтичну ефективність (68,2%) у порівнянні з застосуванням складових методу та супроводжується покращенням загального стану пацієнтів [5, 8, 10]. Критеріями ефективності лікування шкірної склеродермії є припинення прогресування захворювання, зменшення еритеми, набряку, зменшення потовщення й ущільнення шкіри, а також інших симптомів; усунення або зменшення суб'єктивних відчуттів [223, 123, 247, 248].

Слід також пам'ятати, що лікування кожному хворому необхідно підбирати індивідуально, залежно від форми, стадії та важкості перебігу захворювання, а також локалізації вогнищ ураження [95]. Метою терапії є запобігання подальшого розвитку склерозуючого запалення [230, 246]. При активному процесі кількість курсів повинно бути не меншим за 6, з інтервалом 1-2 місяці; якщо процес стабілізувався, інтервал між курсовим лікуванням збільшується до 4 місяців; при залишкових клінічних проявах і в цілях профілактики проводиться терапія 2-3 рази на рік препаратами, що поліпшують мікроциркуляцію [118, 139, 217].

У той же час, питання комплексної терапії з корекцією рівнів токсико-метаболічних процесів при вогнищевій склеродермії залишається невисвітленим та актуальним, тому потребує додаткового вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дослідження проводилось на базі Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця) та «Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного центру Вінницької обласної ради». Лабораторні обстеження виконані на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету (свідоцтво про переатестацію №55\17 від 26.12.2017р).

В основу роботи покладено тривале клінічне спостереження впродовж 1-го року. Всіх пацієнтів було розподілено на групи згідно конкретної мети, задач, а також методу лікування: 78 хворих на вогнищеву склеродермію (ВС, основна група, з них 40 чол. отримували комплексне лікування, 38 чол. – базисне лікування) та 35 практично здорових осіб (контрольна група).

На початку дослідження всім хворим проводились клінічне (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження), лабораторне (загальноклінічне, біохімічне), імуноферментне дослідження (вміст ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), показника молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM)), а також аналіз систем антиоксидантного захисту, дослідження крові на маркери оксидативного стресу, рівня ендотоксикозу.

Загальний дизайн дослідження на цьому етапі роботи наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Дизайн проспективного клінічного спостереження

Обстеження	1	2	3
Час	1-3 день	30 днів	3 міс. (амбулаторне спостереження)
Включення / виключення	+		
Згода пацієнта	+		
Клінічне обстеження	+	+	+

Таблиця 2.1. (продовження)

Лабораторне дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • загальний аналіз крові • загальний аналіз сечі 	+	+	+
Імуноферментне дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • ендотелін-1 • фактор росту ендотелію судин А • молекула клітинної адгезії (VCAM) 	+	-	+
Аналіз систем антиоксидантного захисту: <ul style="list-style-type: none"> • супероксиддисмутаза • каталаза • глутатіонредуктаза • глутатіон відновлений 	+	-	+
Маркери оксидативного стресу ліпідного профілю: <ul style="list-style-type: none"> • малоновий діальдегід • гідроперекиси 	+	-	+
Показники ендотоксизу та маркери оксидативного стресу білкового профілю: <ul style="list-style-type: none"> • карбонільні групи білків (динітрофенілгідрозони нейтрального та основного характеру) 	+	-	+

Всім пацієнтам проводили обов'язкові скринінгові методи дослідження.

Параметри, що вивчалися, були внесені до статистичної бази даних зі збереженням принципу конфіденційності персональних даних.

2.2 Клінічна характеристика груп обстежених хворих

Робота заснована на проспективному спостереженні та аналізі результатів обстеження 78 хворих з вогнищевою склеродермією, які перебували на стаціонарному лікуванні у «Вінницькому обласному клінічному шкірно-венерологічному центрі Вінницької обласної ради» з 2019 по 2021 рр.

Усі хворі надходили до стаціонару у період маніфестації або загострення захворювання.

Критеріями включення в дослідження були:

- наявність ВС у хворих з установленим діагнозом (типові еритема, набряк, ущільнення);
- відсутність ознак системності процесу;
- письмова інформована згода на участь в дослідженні згідно Гельсінської декларації з прав пацієнта.

Критерії виключення з дослідження були:

- обтяжений онкологічний анамнез;
- психічні захворювання — хронічні депресивні розлади, прояви ендогенних психозів (маніакально-депресивний психоз, шизофренія), а також грубі органічні ураження центральної нервової системи, виражені зміни особистості і слабоумство;
- вагітність, лактація;
- захворювання печінки, нирок та легенева патологія в стадії декомпенсації;
- ендокринні захворювання в стадії декомпенсації;
- травматичні ушкодження центральної нервової системи та психіатричні захворювання;
- гострі інфекційні захворювання;
- прийом лікарських препаратів, які можуть суттєво впливати на перебіг основного захворювання, будь-якої імунокоригуючої терапії, тривалий прийом глюкокортикоїдних стероїдів, цитостатиків;
- вказівка в анамнезі про побічну реакцію на терапію, розвиток нових побічних ефектів на одержувану терапію;
- вживання наркотиків /або в анамнезі;
- відмова пацієнтів від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Всі обстежувані були розподілені на 2 групи: основна група (78 чол., 69%, з них — 40 чол. — група комплексного лікування, 38 чол. — група базисного лікування) та контрольна група (35 чол., 31%), рис. 2.1.



Рисунок 2.1 - Розподіл обстежених основної та контрольної групи в дисертаційному дослідженні

Середній вік обстежених становив $44,2 \pm 17,6$ років (10-81 рік). Згідно гендерного розподілу, серед осіб, включених в дослідження, було відмічено перевагу жінок (73 особи, 64,6%) стосовно чоловіків (40 осіб, 35,4%), рис 2.2.

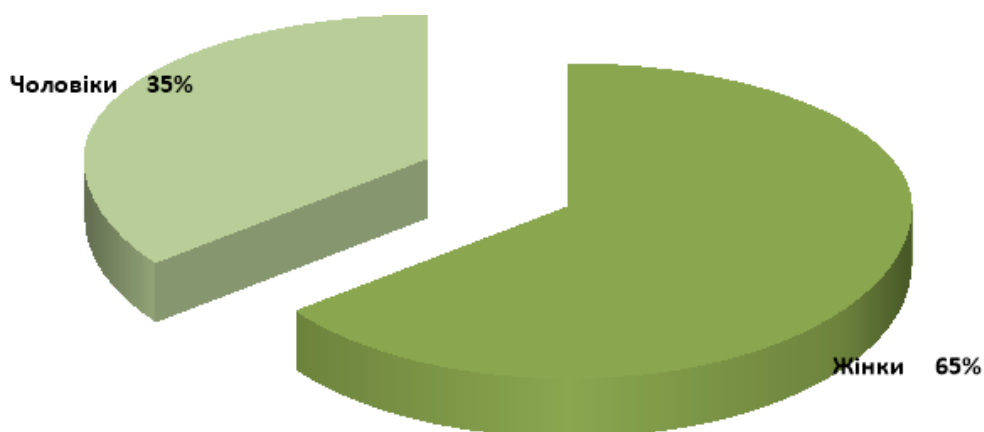


Рисунок 2.2 - Гендерний розподіл осіб, включених в дисертаційне дослідження

При порівнянні основної та контрольної групи не було встановлено вірогідної різниці згідно гендерного та вікового розподілу, табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Гендерно-вікові характеристики осіб основної та контрольної груп

Параметри	Основна група (n=78)	Контрольна група (n=35)	p
Вік: • середній	43,2±7,28	39,5±8,10	>0,05
Жінки, (абс./%)	51 (65,4%)	22 (62,9%)	>0,05
Чоловіки, (абс./%)	27 (34,6%)	13 (37,1%)	>0,05

p – вірогідність різниці гендерно-вікових характеристик між групами спостереження.

Тобто основна та контрольна групи були співставимими за віком та статтю.

У 37 (32,7%) осіб була виявлена супутня патологія, яка обтяжувала перебіг основного захворювання. Зокрема, артеріальну гіпертензію встановлено у 18 обстежених (15,9%), цукровий діабет – у 8 (7,1%), виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії ремісії – у 8 (7,1%), хронічний необструктивний бронхіт – у 4 чол. (3,5%), сечокам'яну хворобу – у 2 (1,8%), хронічний некам'яневий холецистит – у 6 чол. (5,3%). Поєднану супутню патологію верифіковано у 9 хворих (7,9%), табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл супутньої патології серед осіб, включених в дисертаційне дослідження, хворі на ВС (n=78)

Параметри	Абс.	%
Артеріальна гіпертензія	18	15,9
Цукровий діабет	8	7,1
Виразкова хвороба	8	7,1
Хронічний необструктивний бронхіт	4	3,5
Сечокам'яна хвороба	2	1,8
Хронічний некам'яневий холецистит	6	5,3
Поєднана супутня патологія	9	7,9

Середні параметри по загальноклінічних показниках наведені в таблицях 2.3-2.5. Зокрема, в таблиці 2.3 представлені середні показники загального аналізу крові у обстежених, а також медіана та інтерквартильні межі відповідних параметрів.

Таблиця 2.3

Значення показників загального аналізу крові у обстежених, включених в дослідження основна група, хворі на ВС (n=78)

Показник	M±m	Me	Q25-Q75	Min	Max
Еритроцити, г/л	4,48±0,39	4,44	4,23-4,74	3,29	5,59
Гемоглобін, г/л	135,9±16,5	134,0	127,0-143,0	105,0	157,0
Лейкоцити, г/л	10,6±3,28	10,9	8,37-13,3	3,41	17,8
Тромбоцити, г/л	230,5±54,6	228,0	196,0-258,0	129,0	383,0
ШОЕ, мм/год	12,0±5,22	12,9	7,12-16,2	2,0	20,0

Значення показників системи антиоксидантного захисту у обстежених, їх середні межі (M±m), медіана (Me), міжквартильний розмах (Q25-Q75), мінімальні (Min) та максимальні значення (Max) наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Значення показників системи антиоксидантного захисту у обстежених, включених в дослідження, хворі на ВС (n=78)

Показник	M±m	Me	Q25-Q75	Min	Max
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг.білку	46,0±4,27	46,3	42,5-49,2	37,5	55,7
Каталаза, мккат./1лГемолізату	5,72±1,93	6,33	3,59-7,13	2,04	10,1
Глутатіонредуктаза, Мкат./1лГемолізату	5,41±2,35	4,28	3,82-6,96	2,48	12,4

Значення маркерів оксидативного стресу ліпідного профілю (перекисного окиснення ліпідів) у обстежених представлені в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Значення маркерів оксидативного стресу ліпідного профілю у обстежених, включених в дослідження, хворі на ВС (n=78)

Показник	M±m	Me	Q25-Q75	Min	Max
Глутатіон відновлений, мкмоль/л	1,70±0,35	1,52	1,43-2,16	1,26	2,41
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	3,45±0,86	3,66	2,57-4,06	1,25	4,94
Гідроперекиси, %	55,5±5,92	57,1	51,6-60,1	41,2	66,6

Значення маркерів оксидативного стресу білкового профілю, що відображають ступінь перекисного окиснення білків за рівнем динітрофенілгідразонів нейтрального характеру (C370, нмоль/мг) та динітрофенілгідразонів основного характеру (C430, нмоль/мг) представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Значення маркерів оксидативного стресу білкового профілю у обстежених, включених в дослідження, хворі на ВС (n=78)

Показник	M±m	Me	Q25-Q75	Min	Max
Динітрофенілгідразони нейтрального характеру, (C ₃₇₀ нмоль/мг)	3,53±1,31	4,0	1,90-4,58	1,31	5,08
Динітрофенілгідразони основного характеру, (C ₄₃₀ , нмоль/мг)	27,1±7,77	29,9	17,2-33,6	15,1	37,0

Значення показників ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора росту судинного ендотелію, вмісту молекули клітинної адгезії) у осіб, включених в дисертаційне дослідження наведені в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Значення маркерів оксидативного стресу білкового профілю у обстежених, включених в дослідження, хворі на ВС (n=78)

Показник	M±m	Me	Q25-Q75	Min	Max
Ендотелін-1	7,98±3,51	7,44	5,59-10,1	2,69	19,1
VEGF-A	396,3±314,8	276,6	127,7-593,1	15,6	1249,2
VCAM	633,2±216,1	616,4	462,4-852,4	258,4	989,64

Так як розподіл цифрових значень маркерів ендотеліальної дисфункції вірогідно відрізнявся від нормального, в подальшому ці показники були представлені у вигляді медіани як мірі положення, верхнього та нижнього квантилів як мірі розсіювання.

2.3 Методи обстеження хворих на вогнищеву склеродермію

Діагноз шкірної склеродермії встановлювався на підставі клінічної картини хворого, яка була представлена еритематозними вогнищами рожевого або бузкового кольору, які підвищувались над поверхнею шкіри внаслідок набряку. В ряді випадків в центрі осередків візуалізувалася гладка блискуча шкіра білястого кольору, яка важко із зусиллям збирається в складку, а по периферії - запальний ободок. Також клінічну картину визначали суб'єктивні відчуття хворих (відчуття поколювання, печіння, дискомфорту або парестезії в осередку ураження).

При верифікації та формулюванні діагнозу використовувалася 48-а Міжнародна класифікація хвороб X перегляду, в якій основні клінічні форми вогнищевої склеродермії представлені в класі XII «Хвороби шкіри та підшкірної клітковини»: шифр L 94.0 - локалізована склеродермія [morphea].

Загальноклінічне обстеження хворих, до призначення лікування, передбачало з'ясування скарг, анамнезу життя і хвороби пацієнта (початок захворювання, його тривалість, сезонність, частота загострень, наявність

проявів вогнищевої склеродермії у родичів, супутньої патології тощо), вивчення даних щодо отриманого раніше лікування та його ефективності; об'єктивне обстеження шкіри та слизових оболонок.

Для виключення системної склеродермії та інших хвороб сполучної тканини в обов'язковому порядку призначалась консультація ревматолога.

Для виявлення супутніх захворювань і протипоказань до комплексного лікування проводились консультації наступних спеціалістів:

- терапевта (при призначенні фізіотерапії в обов'язковому порядку);
- ендокринолога (при призначенні фізіотерапії в обов'язковому порядку);
- гінеколога (при призначенні фізіотерапії в обов'язковому порядку);
- офтальмолога (при призначенні фізіотерапії в обов'язковому порядку);
- невропатолога;
- гастроентеролога;
- оториноларинголога;
- стоматолога.

Для уточнення активності патологічного процесу, виявлення ускладнень захворювання, виключення системної склеродермії та інших хвороб сполучної тканини, а також протипоказань до лікування необхідним було проведення загальних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові з визначенням рівня холестеролу, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, тригліцеридів, білірубіну загального, глюкози, лужної фосфатази, креатиніну. Для виявлення антитіл до біліда трепонема здійснювали реакцію мікропреципітації.

Кров для виконання біохімічних досліджень брали у хворих вранці, натще, з ліктьової вени, використовуючи як стабілізатор крові гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію. Аналіз сечі виконувався в ранковій порції матеріалу.

Біохімічне обстеження проводилося всім 78 хворим на вогнищеву склеродермію, а також 35 особам контрольної групи.

Клінічні дослідження крові та сечі проводилися за уніфікованими

методами. Оцінку одержаних лабораторних досліджень проведено згідно Міжнародної системи одиниць. Усі клінічні дослідження проводилися на базі Навчально-наукової лабораторії ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет».

Дослідження загального аналізу крові проводилося на цільній стабілізованій крові з використанням автоматичного гематологічного аналізатора Abacus 3CT (DIATRON MI PLC, Угорщина). Забір крові проводився в пробірку BD- Vacutainer з K2 EDTA, об'ємом 3 мл (Becton Dickinson, Америка).

Біохімічне дослідження крові проводилося на цитратній плазмі (за винятком показників лужна фосфатаза і загальний білірубін, для яких використовувалася сироватка) з використанням автоматичного біохімічного аналізатора Diagon Coag4D (Diagon Ltd, Угорщина). Для проведення дослідження використовувалися пробірки BD-Vacutainer з активатором згортання, об'ємом 10 мл (Becton Dickinson, Америка).

Вміст білірубину та його фракцій у сироватці крові визначався за Йендрашиком, активність амінотрансфераз у сироватці крові – за Райтманом, Френкелем, глікопротеїди – за методом Штенберга О.Б. та Доценко М.Н., серомукоїди – за турбодиметричним методом, сіалові кислоти – за методом Гесса.

Визначення співвідношення білкових фракцій сироватки крові проводилось методом електрофорезу на ацетатцелюлозних мембранах.

Біохімічні дослідження проводилися на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Вміст малонового діальдегіду в сироватці визначали методом Ю. А. Владимірова та О. І. Арчакова, який ґрунтується на реакції між малоновим альдегідом і тіобарбітуратом кислотою. За високої температури й кислого значення рН внаслідок реакції малонового альдегіду й тіобарбітуратом кислоти утворюється триметиновий комплекс із спектром поглинання при 532 нм. Рівень МА вираховували за формулою: $MA = E \times 96,15$ (де E – показник колориметра) і виражали в мкмоль/л.

Визначення фракцій карбонільних груп білків (протеїнів) у сироватці крові здійснювали за методом І. Ф. Мецишена, який ґрунтується на тому, що в процесі окиснювальної модифікації білків у радикалах залишків аліфатичних амінокислот утворюються альдегідні та кетонні групи, які можуть взаємодіяти з 2,4-динітрофенілгідразином із утворенням 2,4- динітрофенілгідразонів із характерним спектром поглинання. Альдегідо- та кетонпохідні нейтрального характеру визначали за оптичною густиною динітрофенілгідразонів, яку реєстрували на фотоелектроколориметрі при 370 нм і виражали в Е370 ммоль/лбілка, альдегідо- й кетонпохідних основного характеру – при довжині хвилі 430 нм і виражали в Е 430 нмоль/мг протеїну.

Концентрацію відновленого глутатіону в плазмі крові визначали за методом Травіної О. В. у модифікації Мецишена І. Ф., який базується на реакції окиснення відновленого глутатіону з йодноватокислим калієм. Присутній у середовищі йодистий калій при надлишку йодноватокислого калію окиснюється з виділенням вільного йоду, який дає з 5% розчином крохмалю блакитне забарвлення, що служить показником завершення титрування. Рівень відновленого глутатіону виражали в мкмоль/л.

Показник активності каталази визначали за допомогою методу М. А. Королюк та співавторів. Принцип методу ґрунтується на тому, що каталаза руйнує субстрат пероксид водню. Незруйновану частину пероксиду водню вимірюють за допомогою молібдату амонію, який із пероксидом водню утворює стійкий забарвлений комплекс. Цей комплекс реєструють за допомогою фотоелектроколориметра при 410 нм проти контролю. Активність каталази в сироватці крові виражали в мккат/л.

Визначення активності глутатіонредуктази проводили на основі методу J. A. Tilbotsen, H. Sauberlich (1971) в адаптації Г. Ю. Мальцева, Л. А. Орлової (1993). Параметри вимірювання: час затримки — 15 с, час вимірювання — 120 с, кінетичний режим: 37 ° С, $\lambda = 340$ нм, $\epsilon = 5,66$.

Гидроперекиси ліпідів. Гидроперекиси (ГП) ліпідів розглядаються як токсичні молекули, завдяки здатності викликати утворення радикалів і

поширювати ПОЛ за типом ланцюгової реакції. Для кількісної оцінки рівня ГП використовували непрямий метод аналізу з вимірюванням продуктів реакції ГП при взаємодії з Fe^{2+} та утворення Fe^{3+} , а також пероксил-радикалів. Утворення іонів заліза (III) визначалось спектрофотометрично.

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 [31]. 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), 2,4мл 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.

Дієнові кон'югати визначали в плазмі крові за методом В.Г. Гаврилова, М.И. Мишкорудной [15]. 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.

Імуноферментні дослідження виконували на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Для дослідження проліферативної активності ендотелію визначали рівень фактору ангіогенезу (фактору росту судинного ендотелію людини, human vascular endothelial growth factor – VEGF). Даний пептид має 5 ізоформ по 121, 145, 165, 189 та 206 амінокислот, з яких ізоформа в 165 а. к. (VEGF-165) є найбільш

розповсюдженою, тому у даної групи хворих визначали рівень саме цієї ізоформи (пг/мл). Даний тест заснований на “сендвіч” методі твердофазного імуоферментного аналізу (виробник BioSource International (USA)).

Для дослідження проліферативної функції ендотелію судин визначався вміст VCAM-1 у плазмі крові хворих. Існує мембранозв'язана форма молекули адгезії VCAM-1 (ендотеліальна молекула адгезії тромбоцитів-1, CD31), яка представляє собою трансмембранний глікопротеїн із молекулярною масою приблизно у 130 кДа, у залежності від ступеня глікозування. Вона постійно експресується в клітинах судин та є імуногістохімічним маркером утворення кровоносних судин, особливо при неоангіогенезі. VCAM-1 засновано на «сендвіч»-методі твердофазного імуоферментного аналізу. (Bender MedSystems (USA)).

Концентрацію ендотеліну -1 встановлювали з використанням наборів фірми «Biomedica» (Канада) для ІФА відповідно до інструкції виробника. В результаті реакції з відповідним хромогенним субстратом утворювався забарвлений продукт, кількість якого визначали спектрофотометрично.

На другому етапі було проведено дослідження клінічної ефективності комбінованого лікування у хворих з вогнищевою склеродермією.

2.4 Методи лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

Важливим завданням лікування вогнищевої склеродермії є досягнення ремісії захворювання, знизити активність патологічного процесу, зменшити площу ураження шкіри і вираженість клінічних симптомів захворювання, запобігти розвитку ускладнень, поліпшити якість життя хворих. Тому лікування повинно бути комплексним, патогенетично обґрунтованим та диференційованим, його необхідно підбирати індивідуально кожному пацієнту в залежності від форми, стадії і важкості перебігу захворювання, а також локалізації вогнищ ураження.

Базисне лікування передбачало застосування антифіброзних, дезинтоксикаційних, вазоактивних препаратів, вітамінів за стандартними методиками. Також у лікуванні хворих на вогнищеву склеродермію використовувалися фізіотерапевтичні методи.

Також одним із завдань дисертаційної роботи було вивчення ефективності комбінованого фармакотерапевтичного методу лікування хворих на вогнищеву форму склеродермії, включаючи традиційну терапію, а також додатково L-аргінін, кремнію діоксид колоїдний, препарат антиоксидантної дії - тіоктова кислота та ультрафонофорез з гіалуронідазою.

З метою вивчення ефективності використання традиційної терапії із додаванням комбінованого лікування L-аргініном, кремнієм діоксидом, тіоктовою кислотою та ультрафонофорезом з гіалуронідазою, усіх пацієнтів було розподілено на дві зіставимі групи випадковим чином. Групи довільно формувалися з хворих, що відповідали критеріям включення, рис. 2.3.

В групі порівняння (n=38, 48,7%) призначалося лікування відповідно до клінічних рекомендацій при даній нозології (пеніцилін-G 1 млн. ОД внутрішньом'язево двічі на день 10 днів, лідаза 64 ОД 1,0 мл внутрішньом'язево через день 10 доз, скловидне тіло 2 мл внутрішньом'язево через день 10 доз, вітаміни А та Е 1 капсула 1 раз на день 4 тижні, ксантинола нікотінат 1т. тричі на день 4 тижні. Також в цій групі призначалось місцеве лікування гідрокортизонова мазь двічі на день 4 тижні.).

В основній групі (n=40, 51,3%) пацієнти одержували базисне лікування з додаванням L-аргініну - тівортину по 1 ложці двічі на день 2 тижні, кремнію діоксиду колоїдного - еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, тіоктової кислоти - альфа-ліпону 300мг 1 раз на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, а також ультрафонофорезу з гіалуронідазою 3000 МЕ 1 раз на день 7 процедур.

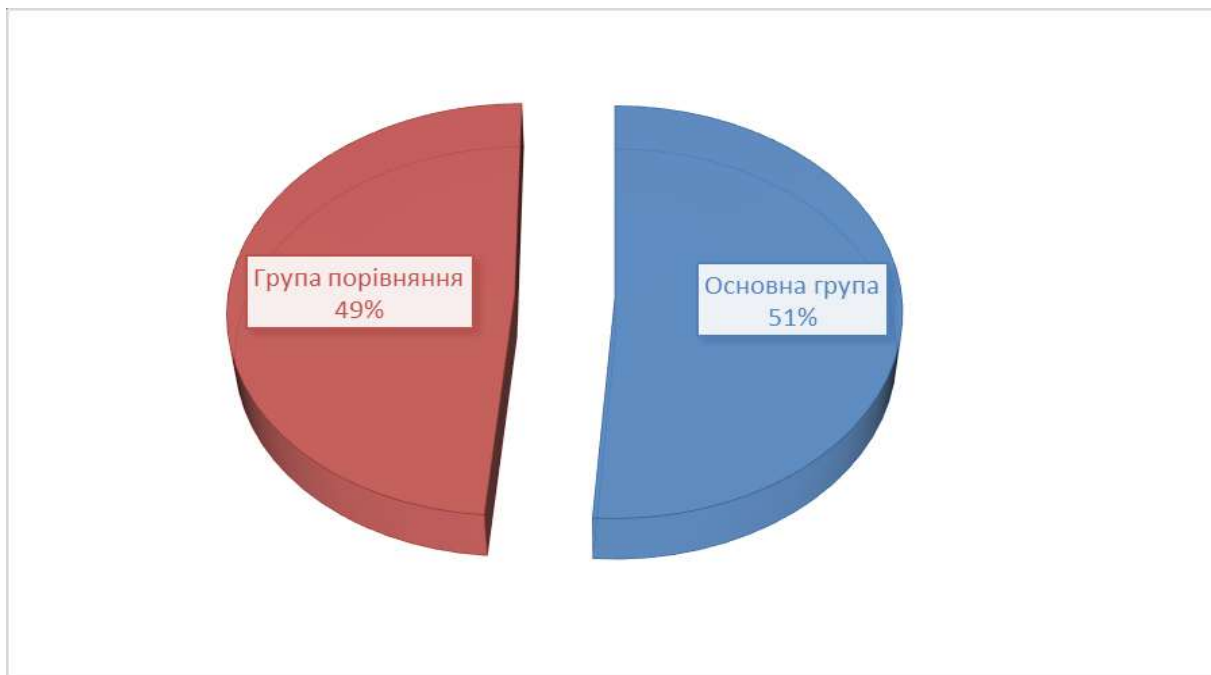


Рисунок 2.3 - Розподіл груп хворих на ВС (n=78), включених в дослідження, залежно від призначеного лікування

Окрім того, усі хворі на вогнищеву склеродермію дотримувалися загальних рекомендацій: запобігати переохолодженню, гіперінсоляції та перегрівання, застудних захворювань, травм, стресових ситуацій, необґрунтованого використання лікарських засобів.

Групи пацієнтів були репрезентативні за статтю, віком, вихідними клініко-лабораторними показниками та доволіно формувалися з хворих, що відповідали критеріям включення.

Ефективність терапії оцінювалася відповідно до динаміки міжнародного, високовалідного індексу активності склеродермії mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Severity Index). За допомогою даного індексу можна оцінити ступінь вираженості клінічних симптомів вогнищевої склеродермії.

Індекс включає наступні показники: зміна розмірів вогнища, еритему і товщину тканини для 18 анатомічних ділянок. Використання даного напівкількісного методу є високовалідним, і доступним для повсякденних клінічних досліджень, в той же час не вимагає складної апаратури, табл. 2.8.

Розрахунок індекса активності вогнищевої склеродермії

Показник	Бали	Інтерпретація
Оцінка площі поверхні	0 балів	0 - відсутність
	1 балів	менше 1/3 анатомічної ділянки
	2 бали	від 1/3 до 2/3 анатомічної ділянки
	3 бали	більше 2/3 анатомічної ділянки
Зміна розміру впродовж 1 місяця	0 балів	Немає
	3 бали	Є
Еритема	0 балів	Немає
	1 балів	Рожевий
	2 бали	Червоний
	3 бали	Темно-червоний/ліловий
Потовщення шкіри	0 балів	Немає
	1 балів	Незначне
	2 бали	Помірне
	3 бали	Виражене

Оцінка площі поверхні. Ступінь залучення площі поверхні в межах кожної анатомічної ділянки оцінювався від 0 до 3, де 0 = відсутність ураження; 1 = в межах 1/3 анатомічної ділянки або менше, 2 = в межах між 1/3 та 2/3, 3 = ураження в межах 2/3–3/3 площі ураженої ділянки. Це було отримано шляхом простої оцінки вогнища за всією окружністю кінцівки або поверхні анатомічної ділянки тулуба.

Еритема. Ступінь еритеми на краю ураження оцінювали 0–3 балами (0 = нормальний колір шкіри або постзапальна гіпер/гіпопігментація, 1 = невиражена еритема (рожева), 2 = чітко виражена еритема (червона), 3 = помітна еритема (темно-червона/лілова)).

Оцінка товщини шкіри. За основу приймалася модифікована система оцінки товщини шкіри Rodnan таким чином: 0 = нормальна; 1 = незначне збільшення товщини шкіри; 2 = помірне збільшення товщини, складка важко зміщується; 3 = виражене потовщення, складка нерухлива. Оцінку товщини проводили на краю ураження та порівнювали з неушкодженою контралатеральною або сусідньою іпсилатеральною шкірою, якщо були присутні симетричні ураження, таким чином мінімізуючи варіабельність.

Нове ураження / розширення ураження. Нове ураження та/або збільшення існуючого ураження впродовж останнього місяця було оцінено в 3 бали.

Найбільш важкі або найвищі показники для кожного домену уражень у даному анатомічному ділянці підсумовуються для отримання LoSSI за 18 ділянками (діапазон 0–216). Наприклад, у пацієнта є 2 ураження живота (1 анатомічна ділянка) - старе ураження (A) оцінюється SA1, ER0, ST2, N / E0; і нове ураження (B), виявлене 3 тижні тому, оцінюється SA1, ER2, ST1, N / E3 - таким чином LoSSI при цьому першому візиті буде $1 + 2 + 2 + 3 = 8$. При наступному візиті через 2 місяці там відсутні нові ушкодження або збільшення початкових уражень. Ураження A має оцінку SA1, ER0, ST1, N / E0, а ураження B має SA1, ER1, ST1, N / E0. Таким чином LoSSI буде $1 + 1 + 1 + 0 = 3$.

Також проводилась глобальна оцінка за допомогою 100-мм візуальної аналогової шкали (VAS) - Global assessment using a 100-mm visual analog scale (PhysGA-A). Напрямок полягав у визначенні клінічних та лабораторних ознак згідно консенсусу. Активність захворювання визначали як ступінь та тяжкість зворотніх проявів, як шкірних, так і позашкірних, внаслідок основного захворювання.

Дерматологічний індекс якості життя - DLQI (Dermatology Life Quality Index) - це надійний та перевірений показник якості життя, розроблений для використання у пацієнтів зі шкірними захворюваннями. DLQI складається з 10 запитань про те, як шкірне захворювання впливало на якість життя пацієнта за останній тиждень, у кожному з 10 доменів, з 4 можливими відповідями з оцінкою 0–3 (діапазон оцінок 0–30).

Можлива похибка за даною методикою полягала в ймовірній хибній інтерпретації зростання вогнища за останній місяць на момент первинного візиту, тому що цей критерій підтверджувався лише анамнестичною інформацією від пацієнта.

У наступні візити зростання вогнища оцінювався об'єктивно шляхом вимірювання вогнищевих уражень. Для визначення позитивної динаміки проведеного лікування враховувалися такі показники: зникнення еритеми та / або зменшення товщини тканини, відсутність зростання старих вогнищ і появи нових.

Розмір ураження вимірювався за допомогою лінійки.

2.5 Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США) та програмний пакет Epi Info 2000, версія 3.3.2. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – H-критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна-Уїтні (у випадку незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді середне±стандартне відхилення. При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани як міри положення, верхнього і нижнього квантилів як міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння дискретних величин у незалежних

групах використовували критерій χ^2 Пірсона [52].

Оцінка ефективності лікування проводилась з врахуванням наслідків лікування, абсолютного (AR) та відносного (RR) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі – різниці абсолютного ризику (ARR), змін відносного ризику (RRR), також відношення шансів (OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними [52].

2.6 Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження хворих був затверджений на засіданні комісії з біоетичної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Протокол складений відповідно до основних принципів Хельсінкської декларації по біомедичним дослідженням (1974), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об'єктом. У ньому дотримуються таких базисних принципів як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому, цей протокол відображує етичні принципи у відношенні до людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (18.04.1979 р.) (Люди, що є суб'єктами дослідження // Белмонтська доповідь. Україно-Американський семінар з питань біоетики / Київ, 10-12 грудня 2001 року).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ВОГНИЩЕВУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

Всього в дисертаційному дослідженні під проспективним спостереженням перебувало 78 пацієнтів з вогнищевою склеродермією віком $43,2 \pm 7,28$ років, з них 27 чоловіків та 51 жінка.

За аналізу гендерних особливостей хворих на вогнищеву склеродермію було доведено, що захворювання частіше реєструється у жінок. Вони склали 65,4% вибірки, на чоловіків припадала лише 34,6% ($p < 0,05$), рис. 3.1.

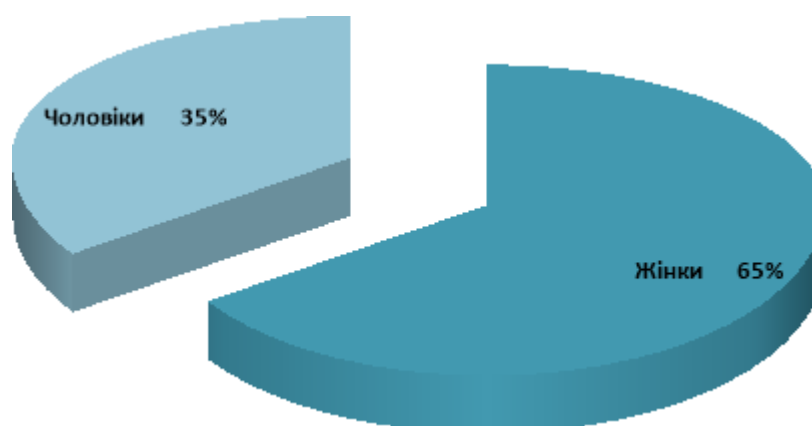


Рисунок 3.1 - Гендерне співвідношення хворих на вогнищеву склеродермію.

Дані відносно абсолютного, атрибутивного, відносного ризику, а також відношення шансів розвитку ВС у жіночій статі наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Абсолютний та відносний ризик відношення шансів розвитку
вогнищевої склеродермії у пацієнтів жіночої статі

Група	AR, %	ARR, %	RR [95%CI]	OR [95%CI]
Жінки (n=51)	65,0	50,0	1,31	1,89
Чоловіки (n=27)			[1,01-1,69]	[1,03-3,48]
			$p < 0,05$	$p < 0,05$

Було доведено вірогідний відносний ризик (1,31 [1,01-1,69], $p < 0,05$) та шанси (1,89 [1,03-3,48], $p < 0,05$) розвитку ВС у жінок з атрібутивним ризиком нарівні 50,0% порівняно з чоловіками.

Вік пацієнтів варіював від 10 до 81 року. Розподіл пацієнтів за віковими групами наведений в таблиці 3.2 та підтверджується гістограмою розподілу (рис. 3.2.)

Таблиця 3.2

Розподіл хворих з вонищевою склеродермією (n=78) за віковими групами

Вік	Абс.	%
до 20 років	12	15,4
20-35 років	7	9,0
35-55 років	18	23,0
55-70 років	34	43,6
старше 70 років	7	9,0

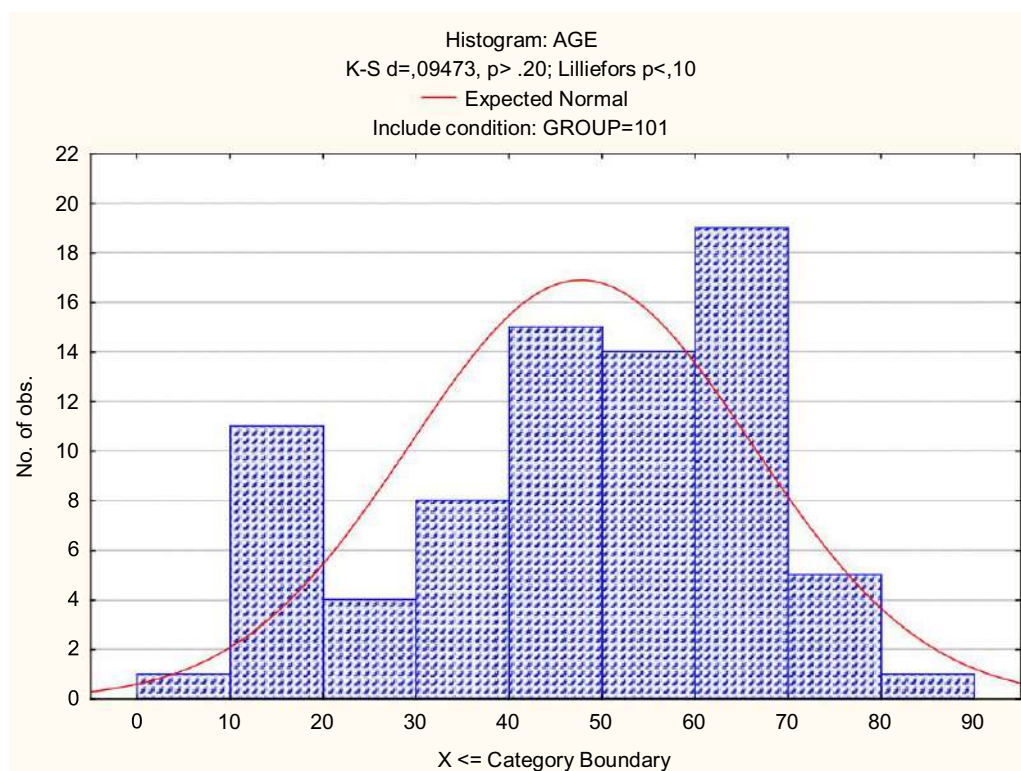


Рисунок 3.2 - Гістограма розподілу пацієнтів з вонищевою склеродермією (n=78) за віковими групами.

Цікавими виявились дані щодо числа пацієнтів юного віку (до 20 років), доля яких становила 15,4%, зменшуючись майже вдвічі після 20 років і до 35 (9,0%). В той же час, число хворих на ВС значно підвищувалось після 35 до 55 років (23,5%). Найбільшу кількість, майже половину вибірки, склали хворі старшого віку (55-70 років) – 43,6%. Хворі старечого віку становили 9,0% відзагальної вибірки пацієнтів з ВС.

Окрім того, за місцем проживання, міські жителі переважали над хворими, що проживають в сільській місцевості (56 – 71,8% проти 22 – 28,2% чол.), рис. 3.3.

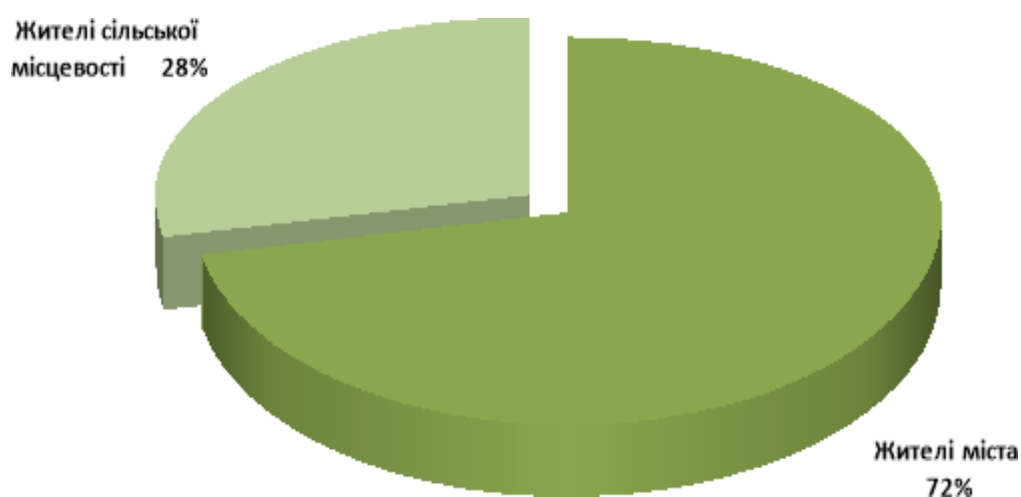


Рисунок 3.3- Розподіл пацієнтів, включених в дослідження, за місцем проживання.

Проаналізовано давність захворювання на момент початку лікування. Вона варіювала від 6 міс. до 10,5 років (в середньому $4,32 \pm 2,59$ років), рис. 3.4.

В дослідженні переважали хворі з давністю захворювання від 2 року до 6 років (40 чол., 51,3%), рідше вона становила більше 6 років (21 чол., 26,9%). У деяких пацієнтів діагноз був верифікований при тривалості захворювання до 2-х років (17 чол., 21,8%).

Таблиця 3.3

Тривалість захворювання при первинному зверненні хворі на ВС (n=78)

Перебіг ВС	Абс.	%
до 2-х років	21	26,9
2-6 років	40	51,3
більше 6 років	17	21,8

Таким чином, отримані дані наочно свідчать про пізнє звернення та пізню діагностику захворювання у 78,2% хворих.

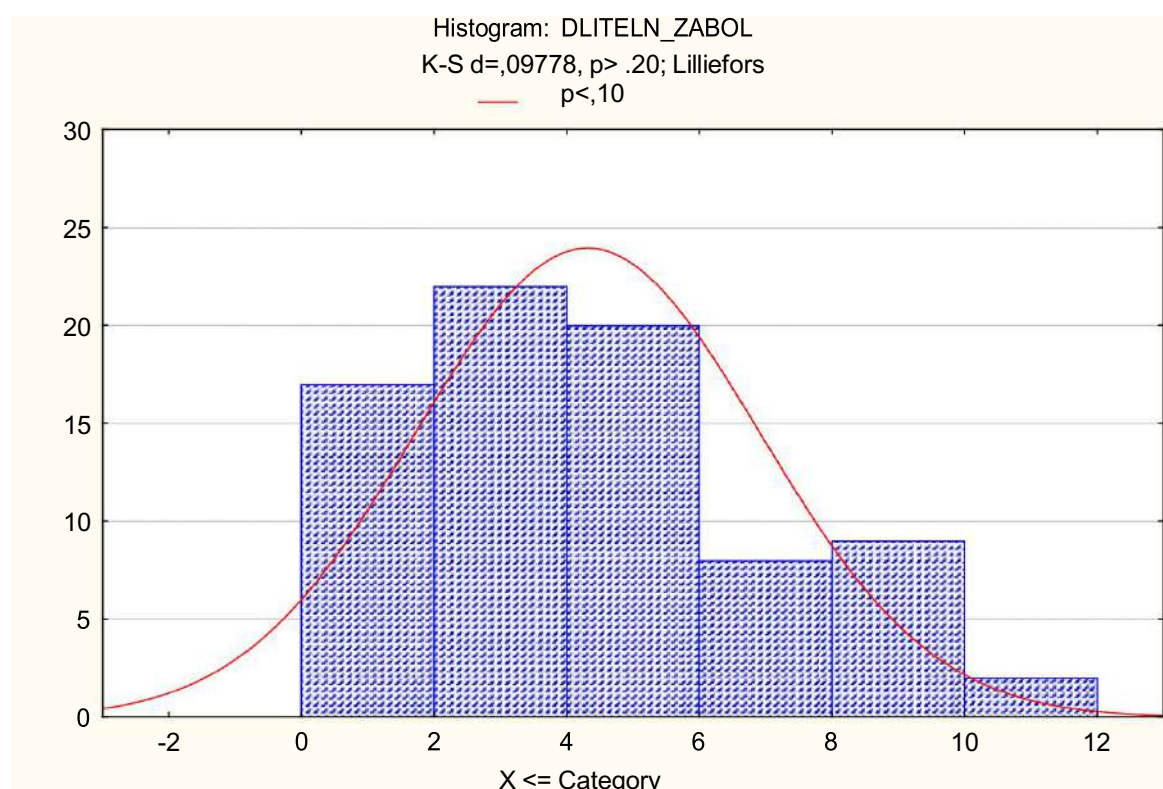


Рисунок 3.4 - Гістограма розподілу пацієнтів з вогнищевою склеродермією за давністю захворювання

Аналізуючи гендерні особливості виникнення вогнищевої склеродермії, наступним завданням було проаналізувати вікові особливості виникнення захворювання у жінок та чоловіків, табл. 3.4. Встановлено, що у чоловіків початок захворювання частіше спостерігався у віці до 20 років (22,2% обстежених), ніж у

жінок ($p < 0,05$). У віковий період 20-35 років вірогідної різниці гендерного розподілу відносно початку ВС не спостерігалось.

Серед пацієнтів віком 35-55 років чоловіки становили 44,5% обстежених, жінки – 11,8%. Проте, у віці 55-70 років та серед пацієнтів старше 70 років вірогідно переважали жінки (56,8% проти 18,5%, 11,8% проти 3,7%), табл. 3.4.

Таким чином, можна сказати, що первинне виникнення вогнищевої склеродермії є не лише гендер-обумовленим, але також існують певні вікові особливості даної патології – чоловіки частіше страждають у молодому віці, проте після 55 років дане захворювання переважно «жіноче», табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Виникнення вогнищевої склеродермії у чоловіків та жінок за віковими групами

Вік	Жінки (n=51)		Чоловіки (n=27)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
до 20 років	6	11,8	6	22,2	<0,05
20-35 років	4	7,8	3	11,1	>0,05
35-55 років	6	11,8	12	44,5	<0,05
55-70 років	29	56,8	5	18,5	<0,05
старше 70 років	6	11,8	1	3,7	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Додатково було проаналізовано абсолютний та відносний ризик, а також «шанси» розвитку вогнищевої склеродермії у чоловіків до 55 років, табл. 3.5.

Абсолютний ризик ВС у віці до 55 років серед чоловіків досягав 78,0%, відносний ризик та відношення шансів були вірогідними та представлені як 2,48 [1,58-3,90] та 7,66 [2,59-22,6] ($p < 0,05$), табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів розвитку
вогнищевої склеродермії у чоловіків до 55 років

Група	AR, %	ARR, %	RR [95%CI]	OR [95%CI]
Чоловіки (n=27)	78,0	31,0	2,48 [1,58-3,90] p<0,05	7,66 [2,59-22,6] p<0,05
Жінки (n=51)				

Після 55 років атрибутивний ризик виникнення ВС у жінок становив 31,0%. Також верифіковано вірогідний відносний ризик та «шанси» в даній групі - 0,40 [0,26-0,63] та 0,13 [0,04-0,38], p<0,05, табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів розвитку
вогнищевої склеродермії у жінок після 55 років

Група	AR, %	ARR, %	RR [95%CI]	OR [95%CI]
Жінки (n=51)	31,0	78,0	0,40 [0,26-0,63] p<0,05	0,13 [0,04-0,38] p<0,05
Чоловіки (n=27)				

Середня тривалість захворювання на момент первинного звернення становила $4,32 \pm 2,59$ років. Наступним завданням роботи було оцінити своєчасність звернення з приводу ВС у чоловіків та жінок. З цією метою хворих було розподілено на три групи, залежно від первинного звернення – тривалість захворювання до 2-х років, тривалість 2-6 років, а також тривалість ВС більше 6 років, табл. 3.7. В цілому серед усіх обстежених, слід підкреслити пізні звернення з приводу ВС – 78,2% звертались по лікарську допомогу через 2 роки більше після початку захворювання.

Причому, жінки звертались раніше, порівняно з чоловіками – 29,4% пацієнтів жіночої статі приходили до дерматолога в зв'язку з симптомами до 2-х років після перших симптомів, серед чоловіків доля ранніх звернень становила всього 7,4% (p<0,05), табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Тривалість захворювання на ВС при первинному зверненні

Перебіг ВС	Жінки (n=51)		Чоловіки (n=27)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
до 2-х років	15	29,4	2	7,4	<0,05
2-6 років	23	45,1	17	63,0	<0,05
більше 6 років	13	25,5	8	29,6	>0,05

Примітка:

p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

В той же час, через 2-6 років після початку захворювання відмічено найбільшу кількість первинних звернень до лікарів з приводу симптомів склеродермії як серед пацієнтів чоловічої статі (63,0%) так і жіночої статі (45,1%). Проте число вперше виявлених чоловіків в цей період вірогідно перевищувало первинні звернення з боку жінок. Близько третини чоловіків (29,6%) та четвертої частини жінок (25,5%) звертались більш ніж через 6 років після початку захворювання.

Тобто абсолютний ризик раннього прогресування (до 2-х років) вогнищевої склеродермії у жінок становив 37,0% проти 7,0% раннього прогресування захворювання у чоловіків з вірогідними показниками відносного ризику (4,94 [1,23-19,9], $p<0,05$) та відношення шансів (7,21 [1,49-34,9], $p<0,05$), табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів раннього прогресування (до 2-х років) вогнищевої склеродермії у жінок

Група	AR, %	ARR, %	RR [95%CI]	OR [95%CI]
Жінки (n=51)	37,0	7,0	4,94 [1,23-19,9] $p<0,05$	7,21 [1,49-34,9] $p<0,05$
Чоловіки (n=27)				

Абсолютний (63,0%) та відносний ризик (1,40 [0,92-2,12], $p>0,05$), «шанси» (2,07 [0,79-5,39] $p>0,05$) прогресування вогнищевої склеродермії у чоловіків через 2 роки після початку захворювання наведені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів прогресування вогнищевої склеродермії у чоловіків через 2 роки після початку захворювання

Група	AR, %	ARR, %	RR [95%CI]	OR [95%CI]
Чоловіки (n=27)	63,0	45,0	1,40 [0,92-2,12] $p>0,05$	2,07 [0,79-5,39] $p>0,05$
Жінки (n=51)				

Окрім того, в нашому дисертаційному дослідженні у 35 (44,9%) осіб була виявлена супутня патологія, яка посилювала перебіг основного захворювання.

Таблиця 3.10

Розподіл супутньої патології у хворих на ВС (n=78)

Параметри	Абс.	%
Артеріальна гіпертензія	16	20,5
Цукровий діабет	8	10,3
Виразкова хвороба	8	10,3
Хронічний необструктивний бронхіт	4	5,1
Хронічний пієлонефрит	2	2,6
Хронічний некам'яневий холецистит	6	7,7
Поєднана супутня патологія	9	11,5

Як видно з табл. 3.10, серед супутніх захворювань переважали гіпертонічна хвороба – 16 (20,5%) випадків. На другому місці за частотою були цукровий діабет 8 (10,3%) та захворювання шлунково-кишкового тракту – 14 чол. (17,9%). З них – 8 пацієнтів із виразковою хворобою (10,3%), 6 – з хронічним холециститом (7,7%). Серед осередків хронічної інфекції –

хронічний пієлонефрит 2 (2,6%) та хронічний бронхіт - 4 (5,1%).

Серед чинників, що сприяли появі симптомів ВС пацієнти частіше всього вказували на перенесений стрес і нервові напруження – у 30 чол. (38,5%) осіб, професійні чинники, з них - контакт з хімічними та миючими засобами - 15 (19,2%), робота на холоді - 12 (15,4%) та з вібраційними механізмами - 5 (6,3%), перенесені гострі респіраторні захворювання – у 12 (15,4%), загострення захворювань шлунково-кишкового тракту – у 2 (2,6%), 2 пацієнтів (2,6%) не змогли назвати причину появи дерматозу, рис. 3.5.

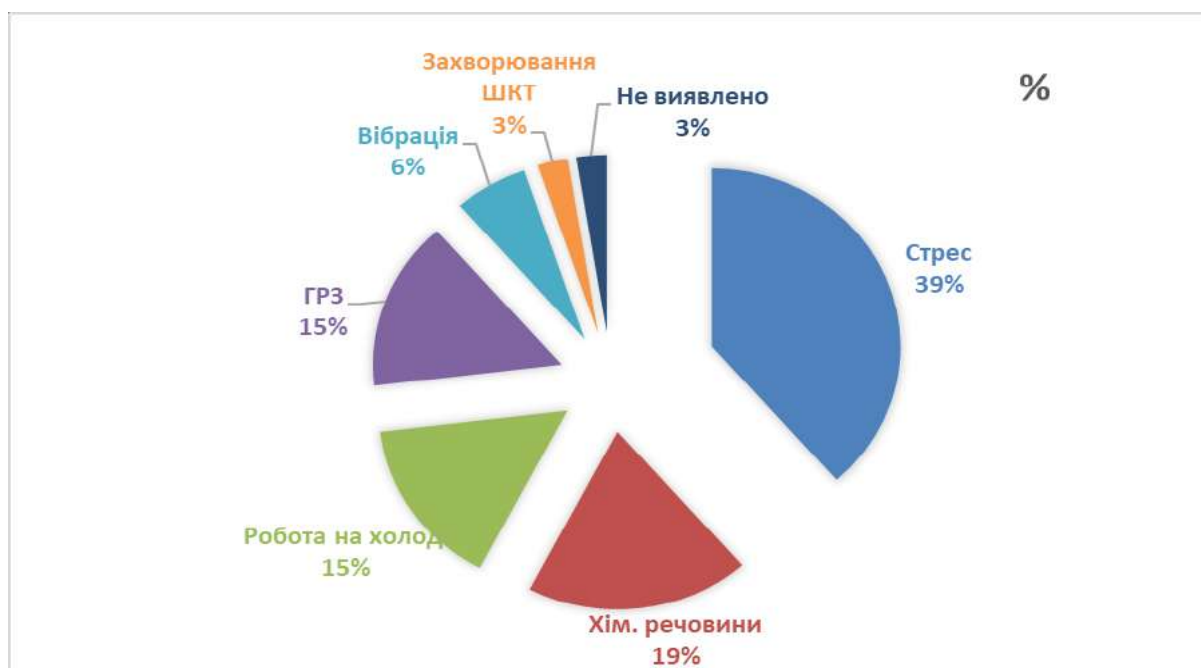


Рисунок 3.5 - Тригерні чинники вогнищевої склеродермії.

На наступному етапі нашого дисертаційного дослідження були вивчені спектр і зустрічаємість клінічних форм вогнищевої склеродермії.

Більшу частину випадків - 55 (70,5%) склала бляшкова форма. В ряді випадків спостерігалася лінійна форма, яка займала друге місце за частотою – 12 випадків (12 чол., 15,4%). У деяких пацієнтів діагностовано склероатрофічний ліхен Цумбуша (7 чол., 9,0%) та ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єрїні (4 чол. 5,1%), рис. 3.6.

Бляшкову форму вогнищевої склеродермії (ВС) встановлювали на підставі клінічної картини хворого. Всі хворі з бляшковою формою ВС пред'являли скарги на суб'єктивні відчуття (відчуття поколювання, печіння,

дискомфорту або парестезій) в осередках ураження. При огляді в зоні ураження у хворих бляшковою формою ВС в залежності від стадії патологічного процесу були виражені явища індурації або атрофії. Клінічно ураження шкіри при бляшковій ВС були представлені вогнищами у вигляді плям рожевого кольору збузковим відтінком або у вигляді бляшок, центральна частина яких була щільною, мала колір залежно від стадії захворювання від яскраво-рожевого до білого з жовтуватим відтінком або колір слонової кістки з восковидним відтінком і плавним шкірним малюнком.

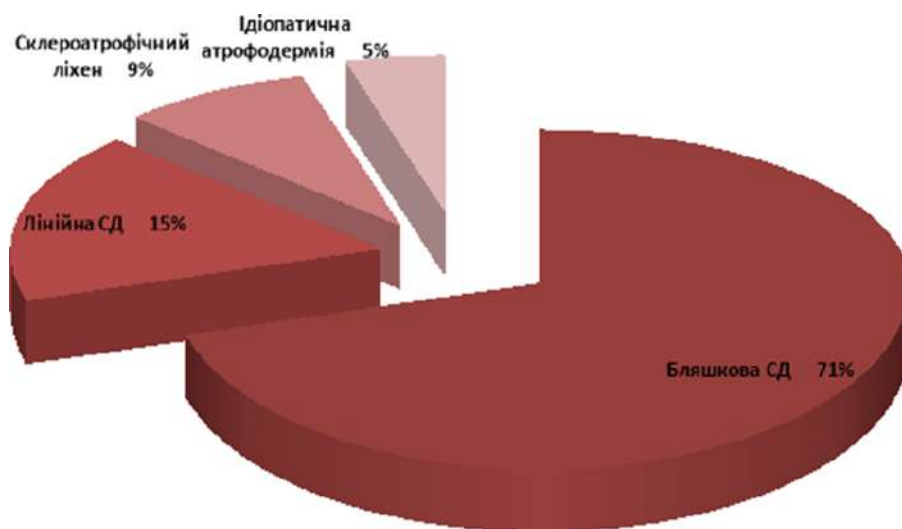


Рисунок 3.6 - Клінічні форми вогнищевої склеродермії серед хворих, включених в дослідження.

За периферією вогнищ часто спостерігався запальний віночок зростання лілового (бузкового) або рожево-фіолетового кольору - показник активності процесу. Ущільнення в осередках мало характер м'якоеластичної, щільної або щільноеластичної консистенції, рис. 3.7. У місцях ураження шкіри погано збиралася в складку, потовиділення було зменшено або відсутнє, з порушенням функції сальних залоз та росту волосся. В стадії атрофії у вогнищах склеродермії спостерігались атрофія шкіри та/або підлеглих тканин, телеангієктазії, стійка гіпо- або гіперпігментація. Вогнища були овальної або округлої форми, що мали величину від 50-копійчаної монети до розміру долоні.



Рисунок 3.7 - Бляшкова форма вогнищевої склеродермії.

Лінійна склеродермія характеризувалась однією або кількома лінійними смужками шкірної індурації. Зазвичай, це було одичне, одностороннє ураження лінійного характеру, яке охоплювало кінцівки, обличчя або шкіру голови, рис. 3.8.



Рисунок 3.8 - Лінійна форма вогнищевої склеродермії.

Пацієнти з склероатрофічним ліхеном скаржились на зуд, болючість, відчуття стягнутості, тріщини та сухість шкірно-слизових покривів. Процес характеризувався наявністю обмежених гіпопигментованих або гіперпигментованих вогнищ атрофії шкіри за типом папіросного паперу.

Клінічним проявом ідіопатичної атрофодермії були гіперпігментовані або гіпопігментовані втягнуті ділянки шкіри з класичними межами «обриву», що часто супроводжувалось болем, свербіжем або парестезією, рис. 3.9.



Рисунок 3.9 - Ідіопатична атрофодермія.

За аналізу гендерних особливостей клінічних форм склеродермії було встановлено, що бляшкова форма ВС достовірно частіше переважала у жінок (80,3%), лінійна форма та склероатрофічний ліхен - у чоловіків (по 22,2%).

Таблиця 3.11

Гендерні особливості клінічних форм вогнищевої склеродермії

Перебіг ВС	Жінки (n=51)		Чоловіки (n=27)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Бляшкова форма	41	80,3	14	51,9	<0,05
Лінійна форма	6	11,8	6	22,2	<0,05
Склероатрофічний ліхен	1	2,0	6	22,2	0,11
Ідіопатична атрофодермія	3	5,9	1	3,7	>0,05

Примітка:

p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Аналіз вогнищ ураження пацієнтів, включених в дослідження дав можливість визначити стадії шкірного процесу: більшість пацієнтів (47 чол., 61,0%) мали стадію ущільнення, (25 чол., 31,0%) мали плями чи набряку, окремі хворі - стадію атрофії (6 чол., 8,0%).

Число осередків ураження на шкірі варіювало від 1 до 5 (середня кількість вогнищ $2,8 \pm 1,12$). На рисунку 3.9 представлений розподіл хворих з урахуванням числа виявлених вогнищ.

Таким чином, три вогнища мали майже половина хворих - 34 (43,6%). Пацієнтів з одним вогнищем було 18 чол. (23,1%), з двома – 13 (16,7%), чотирма – 9 (11,5%), п'ять та більше вогнищ мали 4 пацієнти (5,1%). Отримані дані свідчать, що ВС частіше перебігає як багатовогнищеве ураження, рис. 3.10.

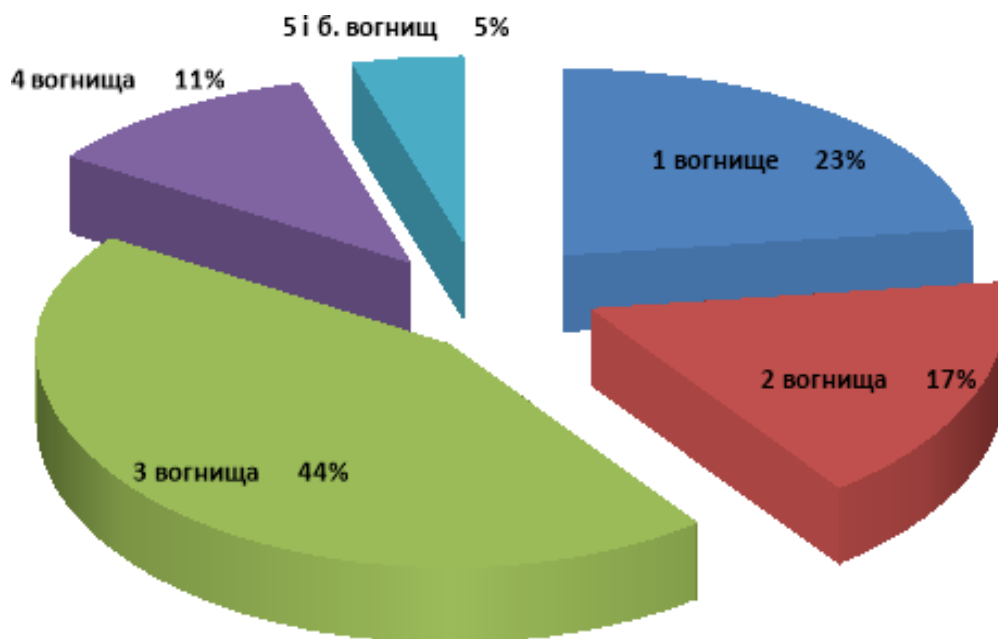


Рисунок 3.10 - Кількість вогнищ ураження у хворих з ВС.

Клінічні прояви дерматозу формувалися в певній послідовності, що дає можливість виділити такі стадії: прогресуючу (50 чол., 64,1%), стабілізації (20 чол., 25,6%) та регресу (8 чол., 10,3%), рис. 3.11.

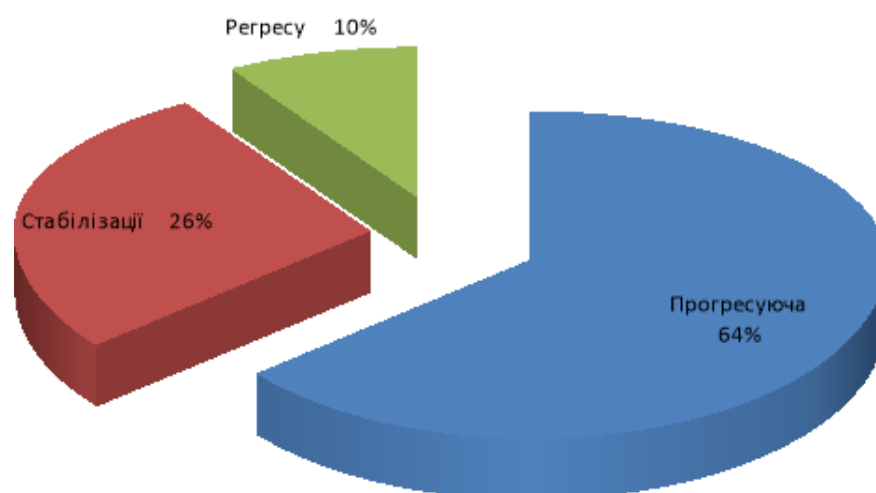


Рис. 3.11 – Клінічні прояви вогнищевої склеродермії.

Встановлено, що серед хворих на прогресуючу ВС переважала бляшкова форма (49 чол., 98,0%), 1 чол. (2,0%) був представлений лінійною формою. При стабілізації виявлялись лінійна форма (5 чол., 25,0%), склероатрофічний ліхен (6 чол., 30,0%), ідіопатична атрофодермія (3 чол., 15,0%), а також бляшковою формою (6 чол., 30,0%). В стадії регресу частіше діагностувались рідкісні форми ВС; лінійна форма (6 чол., 75,0%), склероатрофічний ліхен (1 чол., 12,5%), ідіопатична атрофодермія (1 чол., 12,5%), табл. 3.12.

Таблиця 3.12

Клінічні форми вогнищевої склеродермії залежно від особливостей перебігу захворювання

Перебіг ВС	Прогресуючий (n=50)		Стабілізації (n=20)		Регресу (n=8)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Бляшкова форма	49	98,0	6	30,0	-	0,0
Лінійна форма	1	2,0	5	25,0	6	75,0
Склероатрофічний ліхен	-	0,0	6	30,0	1	12,5
Ідіопатична атрофодермія	-	0,0	3	15,0	1	12,5

З метою оцінки ефективності запропонованої схеми лікування і загальноприйнятої терапії, хворі основної та порівняльної груп були розподілені на підгрупи за важкістю перебігу: підгрупу з легким перебігом склали хворі на ВС з площею ураження до 10 % (45 чол., 57,7%), легкого ступеня; підгрупу з перебігом середнього ступеня важкості склали хворі з площею ураження 11 – 30 %, свербіжем середньої інтенсивності (33 чол., 42,3%), рис. 3.12. Серед обстежених нами хворих на ВС не виявлено пацієнтів з важким перебігом дерматозу.

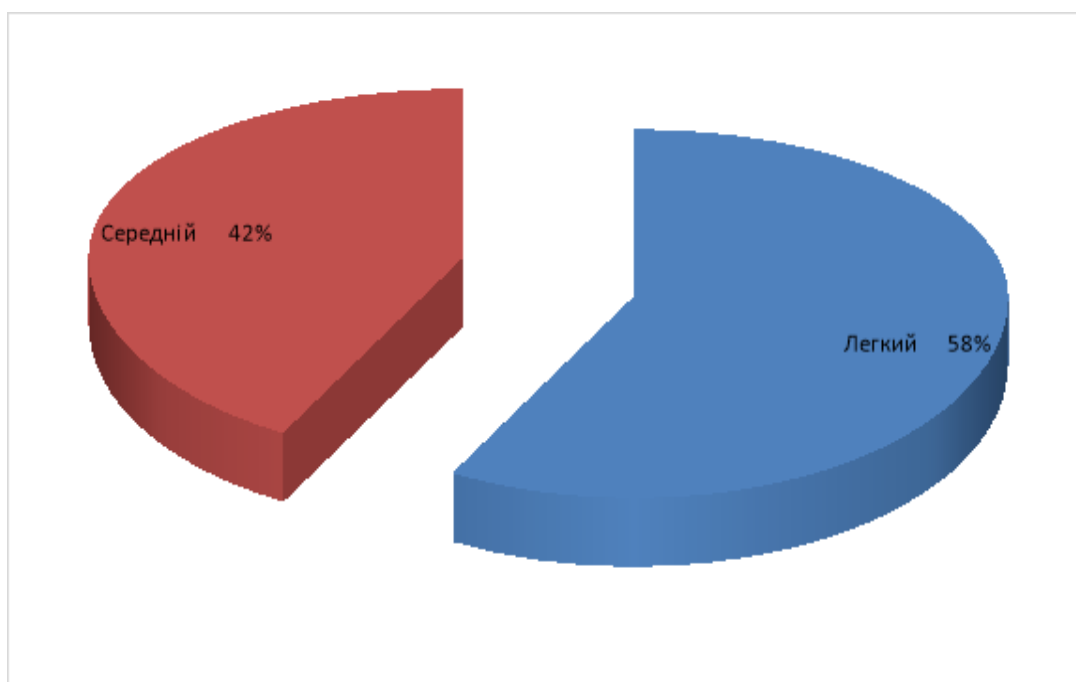


Рис. 3.12 – Важкість перебігу вогнищевої склеродермії

Також було проаналізовано локалізацію вогнищ на шкірі пацієнтів. Майже у половини з них - у 35 (44,9%) вогнища локалізувалися в ділянці спини, близько у третини (21 чол., 26,9%) - на животі. Рідше, але практично однаково часто вони виявлялися на грудях - у 9 (11,5%), в ділянках нижніх кінцівок - 8 (10,3%), значно рідше - на верхніх кінцівках - у 4 (5,1%), в одному випадку на обличчі (1,3%). Найбільші осередки, розміром до 15 см, розташовувались на тулубі (25 чол., %), осередки невеликих розмірів, до 5 см, локалізувалися на кінцівках та обличчі.

Таким чином, в розділі 3 розглядається клінічна характеристика хворих на вогнищеву склеродермію. Всього в дослідження було включено 78 пацієнтів. За аналізу гендерних особливостей було доведено, що захворювання частіше реєструється у жінок (65,4%, $p < 0,05$). Було встановлено вірогідний відносний ризик (1,31 [1,01-1,69], $p < 0,05$) та шанси (1,89 [1,03-3,48], $p < 0,05$) розвитку ВС у жінок з атрибутивним ризиком на рівні 50,0% порівняно з чоловіками.

Окрім того, за місцем проживання, міські жителі переважали над хворими, що проживають в сільській місцевості (71,8% проти 28,2%). Давність захворювання на момент початку лікування варіювала від 6 міс. до 10,5 років (в середньому $4,32 \pm 2,59$ років).

Встановлено, що первинне виникнення вогнищевої склеродермії є не лише гендер-обумовленим, але також існують певні вікові особливості даної патології – чоловіки частіше страждають у молодому віці (до 20 років, 22,2% обстежених) проте у віці 55-70 років та серед пацієнтів старше 70 років вірогідно переважали жінки (56,8% проти 18,5%, 11,8% проти 3,7%). Абсолютний ризик ВС у віці до 55 років серед чоловіків досягав 78,0%, (RR - 2,48 [1,58-3,90], OR - 7,66 [2,59-22,6], $p < 0,05$).

Середня тривалість захворювання на момент первинного звернення становила $4,32 \pm 2,59$ років. В цілому серед усіх обстежених встановлено пізнє звернення з приводу ВС – 78,2% (через 2 та більше років після початку захворювання). Жінки звертались раніше, порівняно з чоловіками – 29,4%, серед чоловіків доля ранніх звернень становила всього 7,4% ($p < 0,05$). Близько третини чоловіків (29,6%) та четвертої частини жінок (25,5%) звертались більш ніж через 6 років після початку захворювання.

Абсолютний ризик раннього прогресування вогнищевої склеродермії у жінок становив 37,0% проти 7,0% раннього прогресування захворювання у чоловіків (RR - 4,94 [1,23-19,9], OR - 7,21 [1,49-34,9], $p < 0,05$).

Майже у половини осіб з ВС (44,9%) осіб була виявлена супутня патологія, яка посилювала перебіг основного захворювання. Переважала

гіпертонічна хвороба (20,5%), на другому місці за частотою були цукровий діабет (10,3%) та захворювання шлунково-кишкового тракту – (17,9%), серед осередків хронічної інфекції - хронічний пієлонефрит (2,6%) та хронічний бронхіт (5,1%).

Серед клінічних форм вогнищевої склеродермії найбільшу частину випадків (70,5%) склала бляшкова форма. В ряді випадків спостерігалася лінійна форма (15,4%). У деяких пацієнтів діагностовано склероатрофічний ліхен (9,0%) та ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єріні (5,1%). За аналізу гендерних особливостей клінічних форм склеродермії було встановлено, що бляшкова форма ВС достовірно частіше переважала у жінок (80,3%), лінійна форма та склероатрофічний ліхен - у чоловіків (по 22,2%). За стадіями розвитку патологічного процесу більшість пацієнтів (61,0%) мали стадію ущільшення, окремі хворі - стадію атрофії (8,0%). Число осередків ураження на шкірі варіювало від 1 до 5 (середня кількість вогнищ $2,8 \pm 1,12$). Три вогнища мали майже половина хворих (34 чол., 43,6%). Пацієнтів з одним вогнищем було 23,1% (18 чол.), з двома – 16,7% (13 чол.), чотирма – 11,5% (9 чол.), п'ять та більше вогнищ мали 4 пацієнти (5,1%).

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: 1, 2, 3, 4, 5 (див. «Анотація»).

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ РІВНІВ ТОКСИЧНО - МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ВОГНИЩЕВУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

4.1 Вміст ендотеліну-1, судинного ендотеліального фактора росту, молекул адгезії, рівень оксидативного стресу та параметри системи антиоксидантного захисту у хворих з вогнищевою склеродермією.

У патогенезі обмеженої склеродермії, окрім імунного дисбалансу, надзвичайно важливе значення надається порушенню мікроциркуляції та рівню токсично-метаболічних процесів в організмі. Значення ендотеліальної дисфункції в реалізації вогнищевої склеродермії знаходить свої докази в тому, що ця патологія розвивається переважно в судинній стінці і структурних елементах сполучної тканини. Відбувається спазм та облітерація судин. Мають значення також рівень оксидативного стресу та функція системи антиоксидантного захисту, що призводить до порушення зв'язку між гіалуроновою кислотою і ферментом гіалуронідазою. Це сприяє накопиченню мукополісахаридів, фібриноїдної дегенерації сполучної тканини і далі - до посиленого синтезу колагену. Слід зазначити, що при колагенозах страждають всі елементи сполучної тканини. Це не тільки колагенові, еластичні ретикулярні волокна, але також і проміжні клітини і проміжна речовина. Патологічний процес поширюється навіть на кінцеві розгалуження кровоносних судин і нервові закінчення. Окрім того, певний вплив на перебіг хвороби надають порушення функції ендокринної системи, травми, охолодження, невротичні розлади, генетичні (спадкові) фактори [71].

Тобто, патогенез вогнищевої склеродермії не до кінця вивчений, що обумовлює актуальність запропонованого дослідження. Тому наступним завданням роботи було вивчити роль рівнів токсично - метаболічних

процесів та дисфункції ендотелію у хворих на вогнищеву склеродермію.

Для досягнення даної мети проводилось дослідження вмісту речовин, що характеризують наявність дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, судинного ендотеліального фактора росту, молекули клітинної адгезії), а також рівня вираженості оксидативного стресу та системи антиоксидантного захисту у хворих з вогнищевою склеродермією. Так як розподіл цифрових значень маркерів ендотеліальної дисфункції вірогідно відрізнявся від нормального, в показники були представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) та нижнього кватилів (Q25) як міри розсіювання. Кількісні показники оксидативного стресу та системи антиоксидантного захисту мали нормальний розподіл, тому представлені у вигляді $M \pm m$ відхилення.

Зокрема, вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) вивчався у 61 хворого на вогнищеву склеродермію та 35 осіб контрольної групи наведений на рис. 4.1.

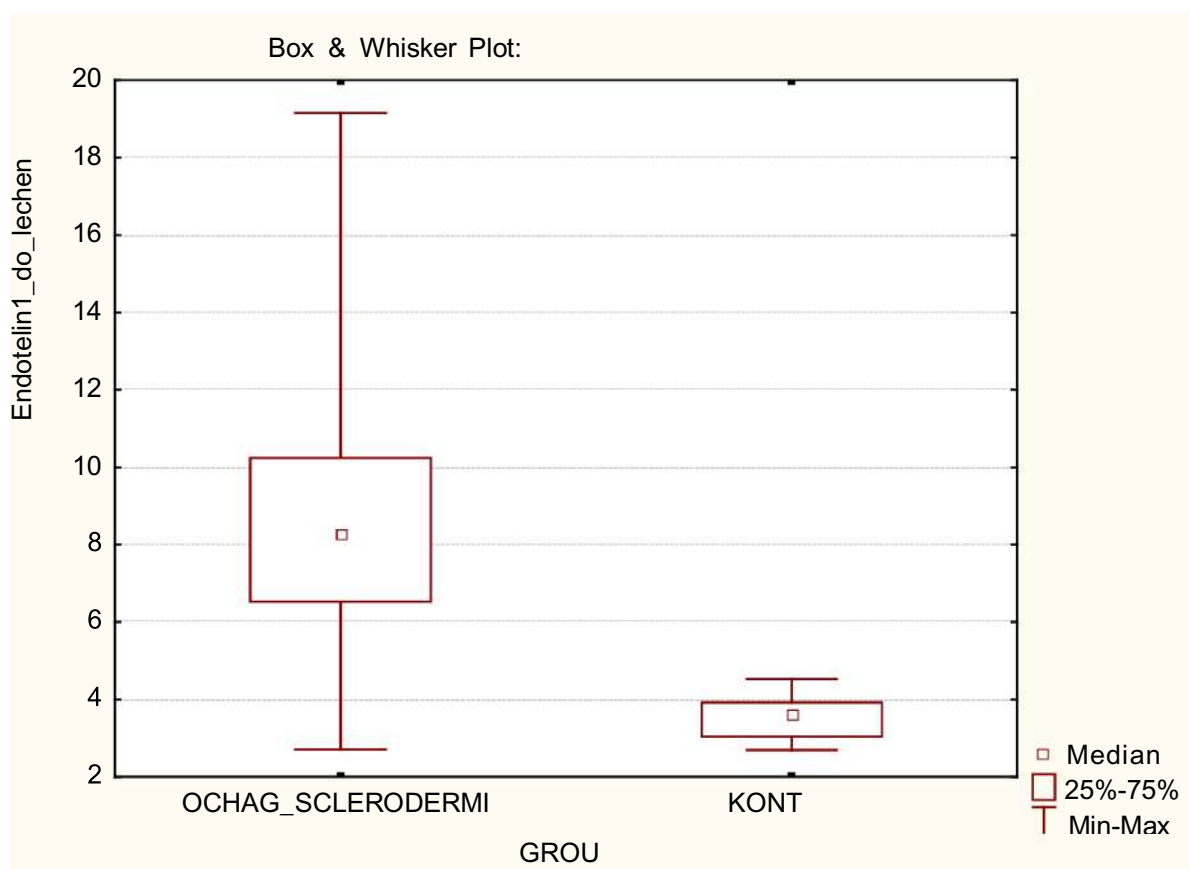


Рисунок 4.1 - Вміст ендотеліну-1 у хворих на вогнищеву склеродермію та осіб контрольної групи, пг/мл.

При ВС рівень даного біомаркери підвищувався в 2,44 разів порівняно з практично здоровими особами та становив 8,69 (6,53-10,2) пг/мл проти 3,56 (2,69-4,53) пг/мл, табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Показники функціональної активності ендотелію у хворих на вогнищеву склеродермію та осіб контрольної групи (Me (Q₂₅-Q₇₅)), пг/мл

Показник	Хворі на ВС (n=78)	Контрольна група (n=35)
Ендотелін-1	8,69 (6,53-10,2)*	3,56 (2,69-4,53)
VEGF-A	445,9 (218,5-644,9)*	96,6 (99,3-110,4)
VCAM-1	683,4 (499,4-880,1)*	339,7 (305,9-358,3)

Примітка: * - вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Тобто у пацієнтів зі склеродермією високий рівень плазмового ET-1 може сприяти пошкодженню судинної системи, регулюючи фактори, що сприяють росту судин, та індукуючи ремоделювання судин, що є важливим механізмом фіброзу шкіри. В той же час, кількість досліджень, де оцінюється вміст ET-1 при різних шкірних формах є небагато, тому наша задача також включала порівняння плазмових рівнів ET-1 у пацієнтів з різними клінічними формами ВС, табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Вміст плазмового ендотеліну-1 у пацієнтів з різними клінічними формами вогнищевої склеродермії, пг/мл, (n=78)

Клінічна форма	Me(Q ₂₅ -Q ₇₅), пг/мл
Бляшкова склеродермія	8,83(6,53-10,7), пг/мл
Лінійна склеродермія	7,53(5,97-9,07), пг/мл
Склероатрофічний ліхен	9,03(7,44-10,3), пг/мл
Ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єріні	10,1*(5,43-17,8), пг/мл

Примітка: * - вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Вміст ендотеліну-1 вірогідно не відрізнявся у пацієнтів з бляшковою (8,83 (6,53-10,7) пг/мл), лінійною склеродермією (7,53 (5,97-9,07) пг/мл) та склероатрофічним ліхеном (9,03 (7,44-10,3) пг/мл), табл. 4.2. Проте, при ідіопатичній атрофодермії Пазіні-Г'єрїні рівень цього біомаркери був вірогідно вищим (10,1 (5,43-17,8) пг/мл, $p < 0,05$).

Не було встановлено гендерних відмінностей щодо вмісту ендотеліну-1 між жінками (8,64 (6,53-10,2) пг/мл) та чоловіками (8,80 (5,97-10,8) пг/мл), $p > 0,05$ при ВС.

Залежно від давності захворювання, середній вміст ендотеліну-1 був більш високим до 2-х років після початку хвороби (10,0 (5,4-15,0) пг/мл), порівняно з групами, де тривалість захворювання становила 2-6 років (8,17 (2,95-12,4) пг/мл) та більше 6 років (7,82 (2,71-19,1) пг/мл), проте за інтерквартильним розмахом вірогідної різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$) рис. 4.2.

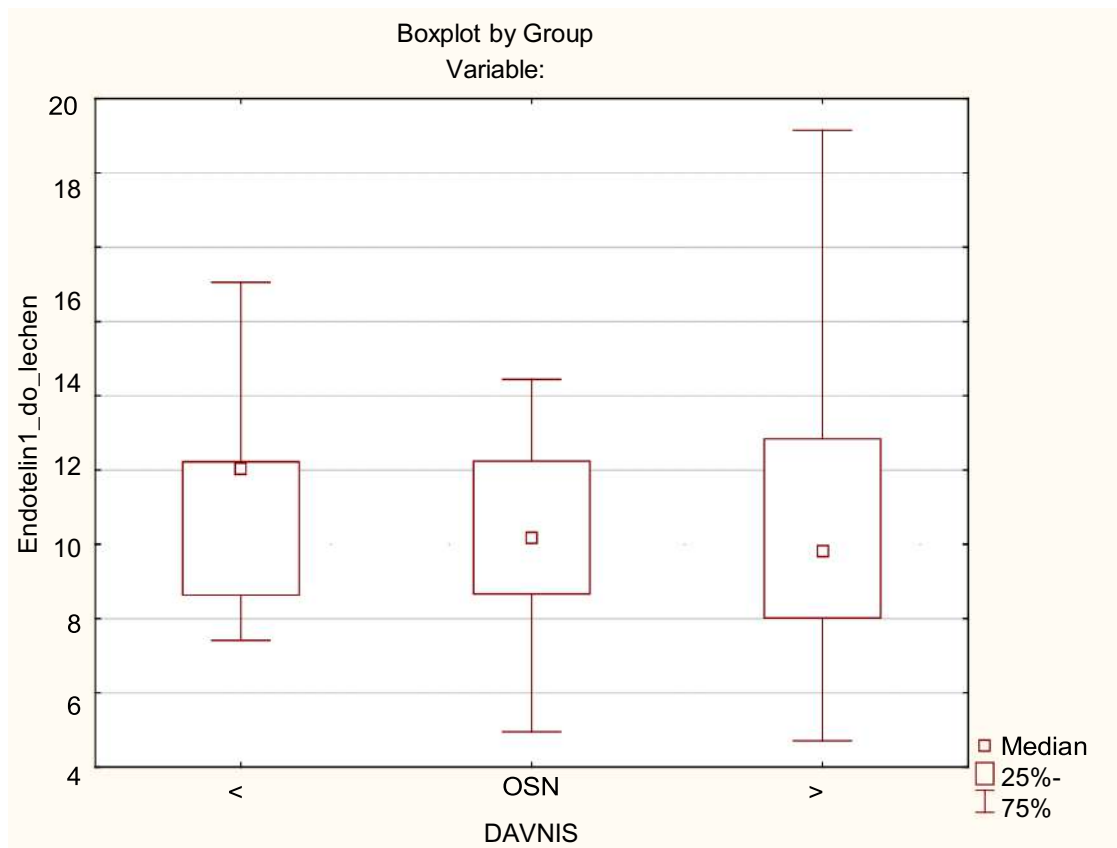


Рисунок 4.2 - Вміст ендотеліну-1 у хворих на вогнищеву склеродермію залежно від тривалості захворювання, пг/мл

В той же час, вміст ендотеліну-1 показав вікову залежність при вогнищевій склеродермії, вірогідно підвищуючись як у пацієнтів до 20 років (10,0 (6,98-12,2 пг/мл), $p < 0,05$), так і у хворих старше 70 років (11,2 (6,63-15,0) пг/мл, $p < 0,05$), табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Вміст ендотеліну-1 у пацієнтів з ВС (n=78) залежно від віку, пг/мл

Вік	Me(Q25-Q75), пг/мл
до 20 років	10,0*(6,98-12,2), пг/мл
20-35 років	7,69(5,96-10,0), пг/мл
35-55 років	7,69(5,89-10,0), пг/мл
55-70 років	8,25(6,98-9,93), пг/мл
старше 70 років	11,2*(6,63-15,0), пг/мл

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Вміст ендотеліну-1 був вірогідно вищим (на 30,4%) при площі шкірного ураження більше 5,0% поверхні шкіри (9,85 (4,79-19,2) пг/мл) проти вмісту біомаркера при площі ураження до 5,0% поверхні шкіри (7,55 (2,70-15,7) пг/мл), $p < 0,05$, рис. 4.3.

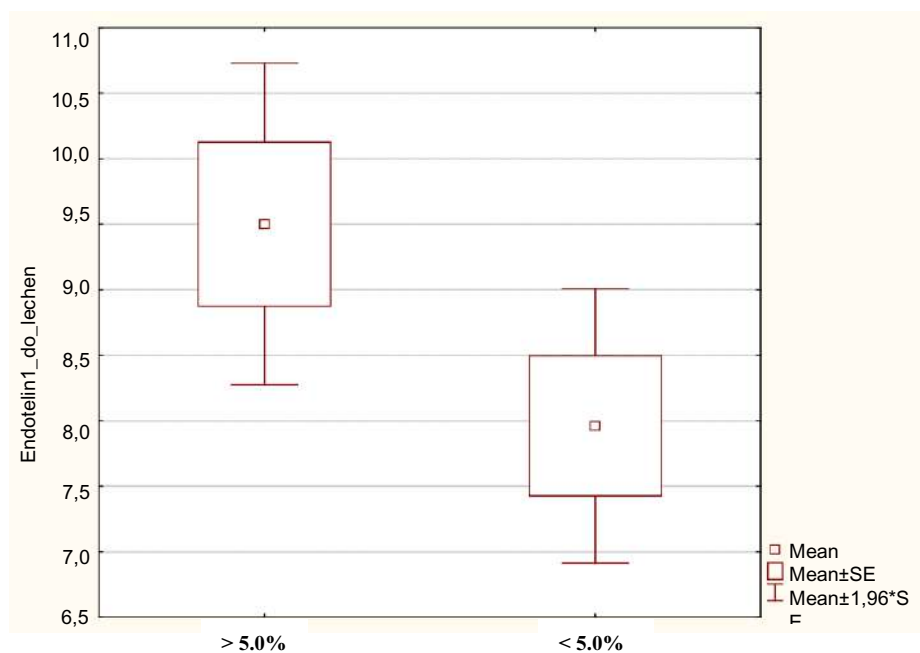


Рисунок 4.3 - Вміст ендотеліну-1 у хворих на вогнищеву склеродермію залежно від площі ураження, пг/мл.

Подібну залежність встановлено за аналізу вмісту ендотеліну-1 у відповідності з важкістю захворювання – при легкому перебізі рівень ендотеліну-1 досягав 7,61 (3,02-8,65) пг/мл. При перебізі середньої важкості вміст біомаркери встановлений на рівні 8,95 (4,05-11,92) пг/мл, підвищується на 17,6%, $p < 0,05$.

Фактор росту судинного ендотелію (VEGF) є потужним ангіогенним пептидом та головним регулятором росту судин. Гіпоксія та ішемія тканин призводять до експресії ангіогенних факторів росту, в тому числі VEGF-A. Завдяки взаємозв'язку як з нормальним, так і з аномальним ангіогенезом, VEGF став привабливою мішенню як для проангіогенної, так і для антиангіогенної терапії. Вважається, що експресія VEGF та його рецепторів збільшується в шкірі хворих на склеродермію. Проте, дані відносно вмісту VEGF-A при різних клінічних формах є доволі суперечливими. Зокрема, порушення регуляції VEGF-A може бути пов'язано з мікроангіопатією, атеросклеротичним та стенотичним ураженням [208]. Тому доцільним є визначення рівня цього клітинного регулятора при ВС.

В цілому, було встановлено значне підвищення проліферативної функції ендотелію та збільшення вмісту VEGF-A при вогнищевій склеродермії (445,9 (218,5-644,9) пг/мл) порівняно з групою практично здорових осіб (96,6 (99,3-110,4) пг/мл, $p < 0,05$), рис. 4.4, табл. 4.1.

Наступним завданням дисертаційного дослідження було встановити особливості змін фактора росту судинного ендотелію, залежно від статі, віку, площі шкірного ураження та особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з вогнищевою склеродермією.

Зокрема, за оцінки гендерної залежності, було виявлено більш високий вміст VEGF-A (на 16,0%) у пацієнтів жіночої статі - 418,8 (179,6-629,9) пг/мл проти хворих чоловічої статі - 361,1 (110,4-454,4) пг/мл, рис. 4.5.

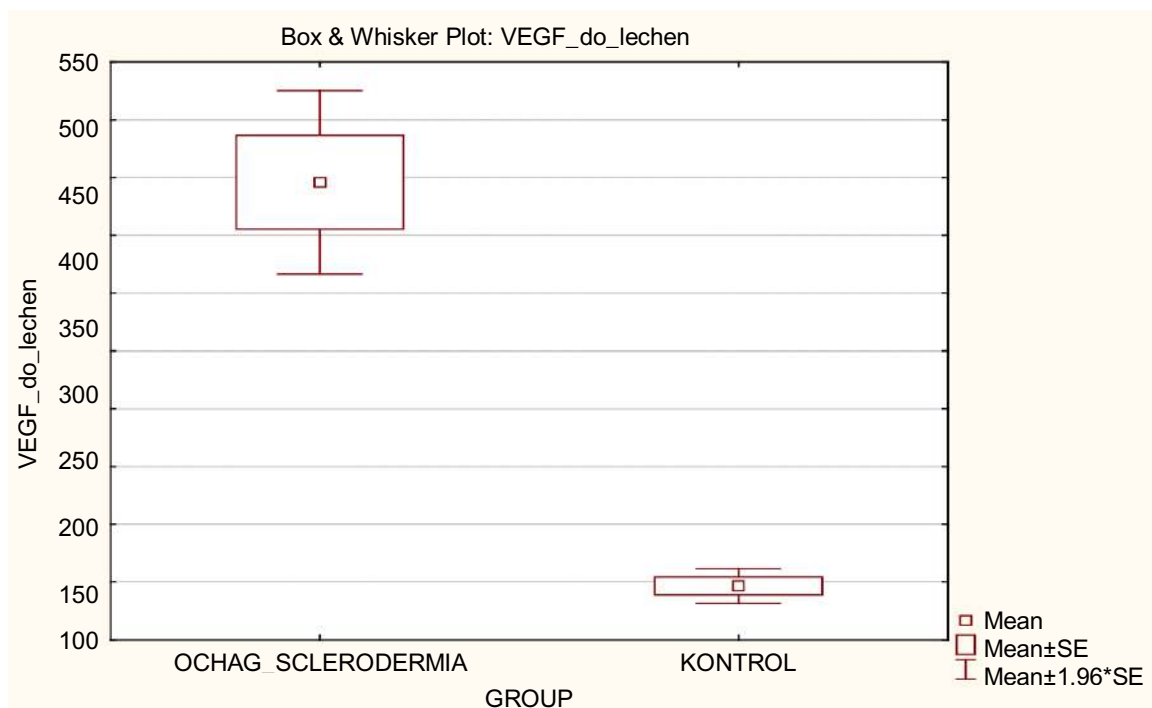


Рисунок 4.4 - Вміст фактору росту судинного ендотелію у хворих на вогнищеву склеродермію та осіб контрольної групи, пг/мл

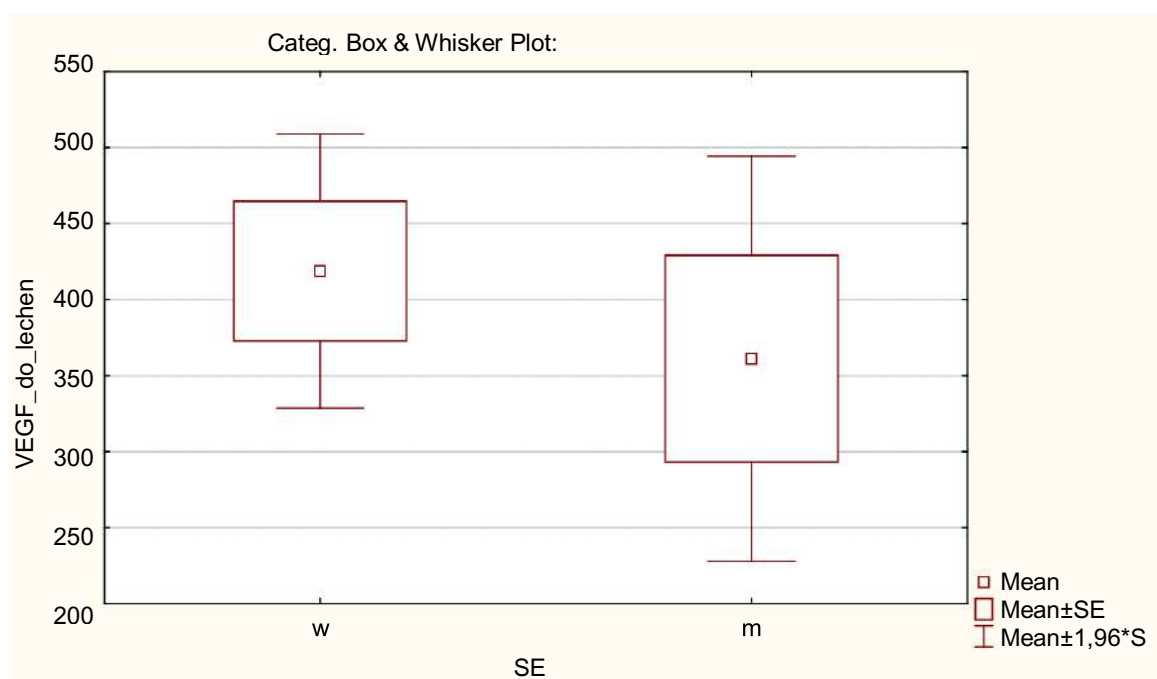


Рисунок 4.5 - Вміст фактору росту судинного ендотелію у чоловіків та жінок з вогнищевою склеродермією, пг/мл

Окрім того, рівень васкулоендотеліального фактора росту вірогідно підвищувався в перші 2 роки після початку клінічних проявів - 499,0 (220,4-741,4) пг/мл проти групи пацієнтів з тривалістю захворювання більше 6 років - 382,2 (229,3-553,9) пг/мл ($p < 0,05$).

Даний фактор, можливо, є патогенетичною особливістю швидкопрогресуючої клінічної форми вогнищевої склеродермії, де домінуючим механізмом, окрім аутоімунного, може бути порушення проліферативної функції ендотелію. Вміст васкулоендотеліального фактора росту при вогнищевій склеродермії з тривалістю захворювання 2-6 років становив 459,1 (192,6-662,9) пг/мл.

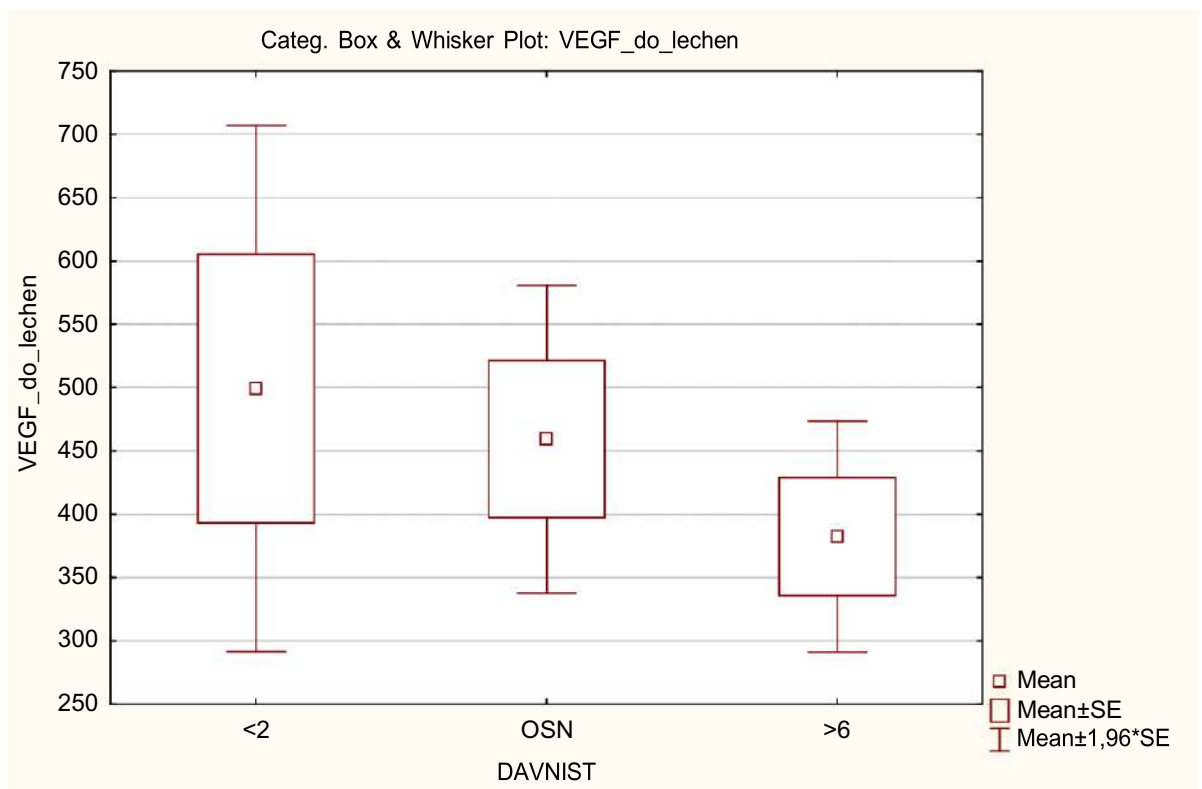


Рисунок 4.6 - Вміст фактору росту судинного ендотелію залежно від важкості клінічного перебігу вогнищевої склеродермії, пг/мл

Також слід відмітити U-подібну вікову залежність перебігу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років - 424,3 (229,3-662,9) пг/мл, зі значним зниженням ангіогенного фактору - у 2,82 разів серед пацієнтів 20-35 років - 150,3 (77,5-163,7) пг/мл та подальшим наростанням – 2,62 разів серед хворих з 35 до 55 років - 393,6 (108,8-703,9) пг/мл. Максимальний вміст фактору росту судинного ендотелію при вогнищевій склеродермії встановлено у пацієнтів після 55 років - 490,0 (226,9-659,9) пг/мл, $p < 0,05$, табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Вміст фактору росту судинного ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від віку, пг/мл

Вік	Me (Q25-Q75), пг/мл
до 20 років	424,3*(229,3-662,9), пг/мл
20-35 років	150,3(77,5-163,7), пг/мл
35-55 років	393,6(108,8-703,9), пг/мл
55-70 років	490,0*(226,9-659,9), пг/мл
старше 70 років	353,4(189,1-528,1), пг/мл

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Вміст фактору росту судинного ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від форми захворювання поданий в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

Вміст фактору росту судинного ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від форми захворювання, пг/мл

Вік	Me (Q25-Q75), пг/мл
Бляшкова склеродермія	487,9*(226,9-684,4), пг/мл
Склероатрофічний ліхен	320,9(109,8-531,9), пг/мл
Лінійна склеродермія	374,3(163,6-454,4), пг/мл
Ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єріні	251,2*(195,0-320,2), пг/мл

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

За оцінки вмісту фактору росту судинного ендотелію при різних шкірних формах вогнищевої склеродермії, було виявлено, що найвищий вміст маркера спостерігався при класичній бляшкоподібній формі - 487,9 (226,9-684,4) пг/мл ($p < 0,05$), найнижчий – при ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єріні - 251,2 (195,0-320,2) пг/мл ($p < 0,05$), вірогідно не відрізняючись при склероатрофічному ліхені (320,9 (109,8-531,9) пг/мл) та лінійній склеродермії (374,3 (163,6-454,4) пг/мл), табл. 4.5.

Окрім того, рівень VEGF-A був більшим на 28,2% при розповсюдженні шкірного ураження більше 5,0% (499,0 (391,0-1249,0) пг/мг) проти вмісту VEGF-A при розповсюдженні шкірного ураження до 5,0% (389,1 (354,9-871,3) пг/мг), $p < 0,05$, рис. 4.7.

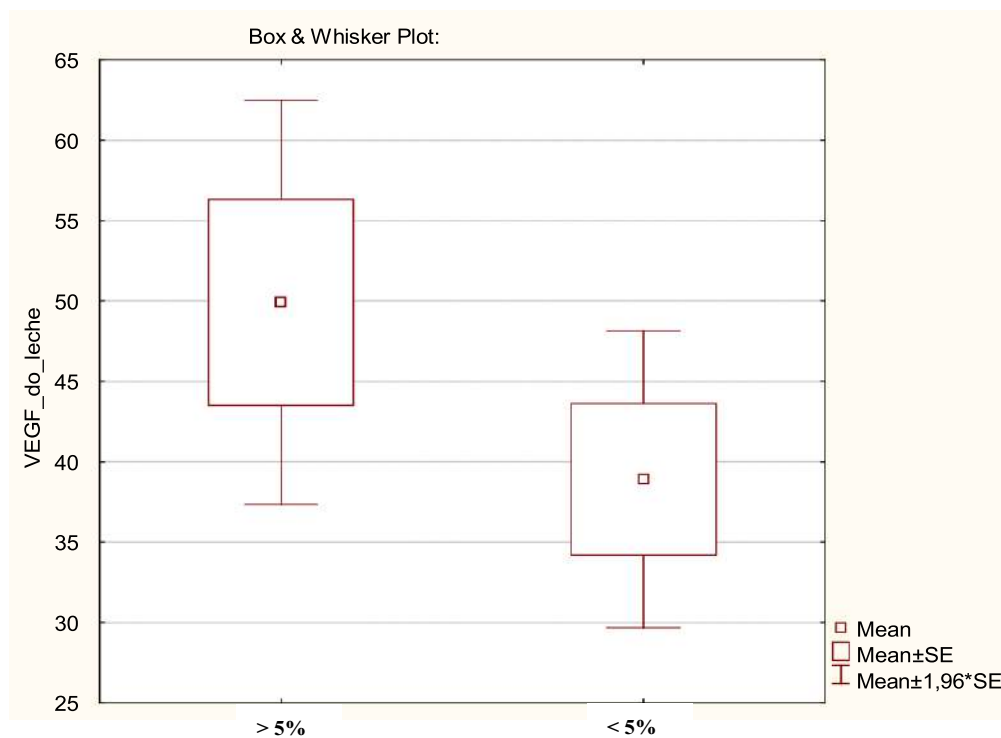


Рисунок 4.7 - Вміст фактору росту судинного ендотелію у хворих на вогнищеву склеродермію залежно від площі ураження, пг/мл

Подібну залежність встановлено за аналізу вмісту фактору росту судинного ендотелію у відповідності з важкістю захворювання – при легкому ураженні вміст VEGF-A досягав 381,1 (246,5-658,6) пг/мл. При перебізі середньої важкості вміст VEGF-A встановлений на рівні 463,8 (329,7-827,9) пг/мл, що було на 21,7% більше, ніж в групі легкого перебігу, $p < 0,05$.

Повідомляється, що молекула адгезії 1 судинних клітин (VCAM-1) має роль в патогенезі склеродермії. Завдяки VCAM-1 в організмі індукується ряд прозапальних цитокінів, такі як IL-1 β та TNF- α , що ініціюють зв'язування моноцитів з активованими та пошкодженими ендотеліальними клітинами. В подальшому моноцити можуть сприяти коstimуляції та трансміграції

запальних клітин у позаклітинній матрикс та спричиняти порушення ангиогенезу. При надмірній експресії ці молекули адгезії можуть бути виявлені в циркулюючій розчинній формі і вважаються маркерами основної активності та пошкодження ендотелію. Окрім того, експресія VCAM-1 може бути індукована TNF- α дозозалежним чином [192]. В інших роботах показано, що експресія VCAM-1 корелює з активністю та важкістю захворювання [222].

Тому наступним завданням дисертаційної роботи було вивчення вмісту молекули клітинної адгезії у пацієнтів з вогнищевою склеродермією. Встановлено значне підвищення даного біомаркера при шкірній формі склеродермії (683,4 (499,4-880,1) пг/мл) порівняно з практично здоровими особами (339,7 (305,9-358,3) пг/мл), $p < 0,05$, рис. 4.8.

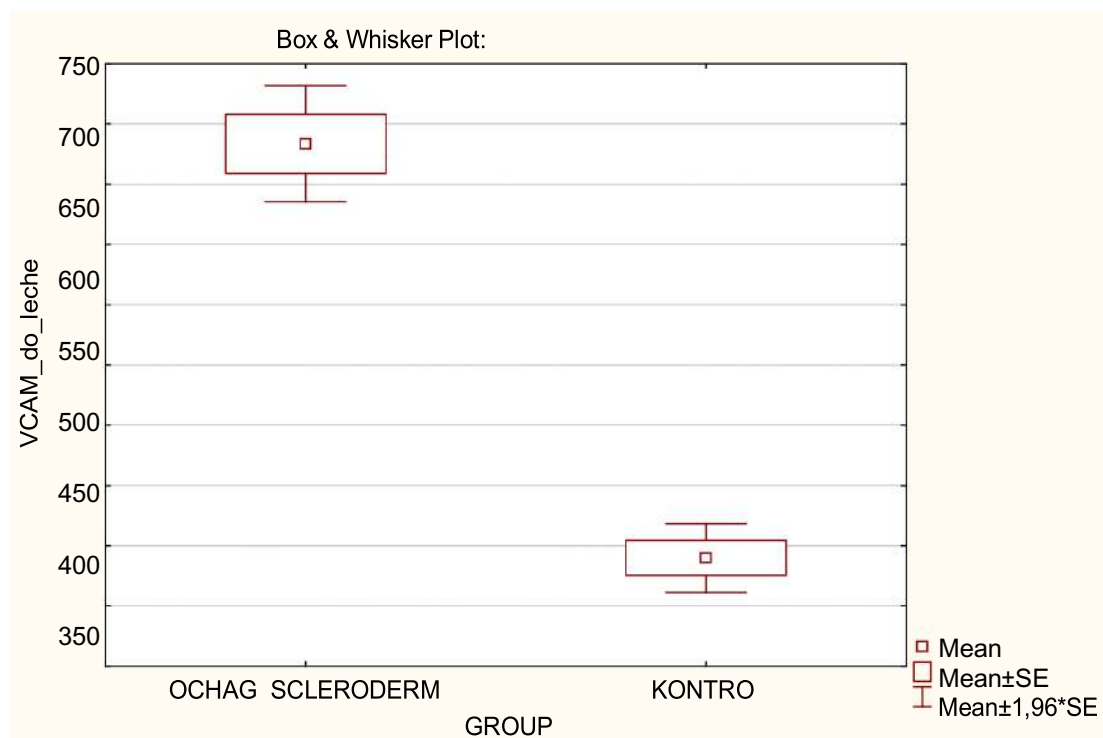


Рисунок 4.8 - Вміст молекули клітинної адгезії VCAM-1 у хворих на вогнищеву склеродермію та осіб контрольної групи, пг/мл

За оцінки гендерної залежності вмісту даної молекули, у жінок було встановлено більш високий рівень біомаркера (655,3 (462,5-871,2) пг/мл) порівняно з чоловіками, (602,8 (455,5-820,2) пг/мл, рис. 4.9, $p < 0,05$). Тобто у пацієнтів жіночої статі переважав адгезійний фенотип патогенезу склеродермії.

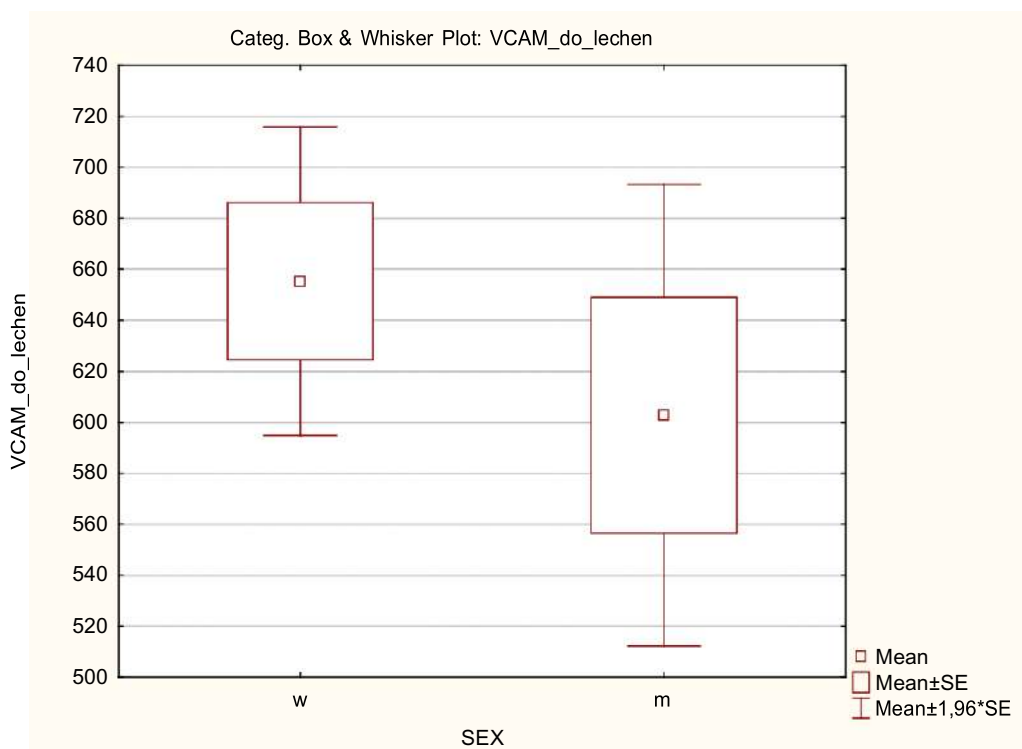


Рисунок 4.9 - Вміст молекули клітинної адгезії VCAM-1 у чоловіків та жінок, що страждають на вогнищеву склеродермію, пг/мл

За аналізу вікової залежності вмісту молекули адгезії, подібно до проліферативного фенотипу, було виявлено U-подібну залежність рівня біомаркери – найбільший вміст у пацієнтів до 20 років (672,0 (462,4-882,2) пг/мл, $p < 0,05$) та хворих віком 55-70 років (688,9 (493,5-878,0) пг/мл, $p < 0,05$), порівняно з іншими віковими періодами, табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Вміст молекули клітинної адгезії VCAM-1 у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від віку, пг/мл

Вік	Me(Q25-Q75), пг/мл
до 20 років	672,0*(462,4-882,2), пг/мл
20-35 років	594,5(358,3-899,7), пг/мл
35-55 років	569,6(318,8-752,4), пг/мл
55-70 років	688,9*(493,5-878,0), пг/мл
старше 70 років	596,3(421,7-714,5), пг/мл

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Патогенетична роль адгезивного фенотипу доведена для хворих перебігом середньої важкості – 745,0 (620,0-920,2) пг/мл ($p < 0,05$), порівняно з легким перебігом (625,9 (505,1-834,3) пг/мл), табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Вміст молекули клітинної адгезії VCAM-1 у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від важкості перебігу ВС, пг/мл

Перебіг	Легкий перебіг	Перебіг середньої важкості	p
Вміст VCAM-1 Me(Q25-Q75), пг/мл	625,9 (505,1-834,3)	745,0 (620,0-920,2)	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Проте, не зважаючи на залежність вмісту молекули адгезії від ступеня важкості ВС від, ми не виявили вірогідної різниці даного біомаркери при різних клінічних формах – бляшковій (683,6 (493,1-878,0) пг/мл), лінійній склеродермії (667,4 (524,2-882,6) пг/мл), склероатрофічному ліхені (748,7 (540,1-957,2) пг/мл) та ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні (646,8 (505,1-871,2) пг/мл), табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Вміст молекули клітинної адгезії у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від форми захворювання, пг/мл

Вік	Me(Q25-Q75), пг/мл
Бляшкова склеродермія	683,6(493,1-878,0), пг/мл
Склероатрофічний ліхен	748,7(540,1-957,2), пг/мл
Лінійна склеродермія	667,4(524,2-882,6), пг/мл
Ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрїні	646,8(505,1-871,2), пг/мл

Проте, вірогідної різниці вмісту VCAM залежно від площі склеродермічного ураження не було встановлено – 686,4 (421,7-972,2) пг/мл при площі вогнища ураження більше 5,0% поверхні шкіри та 680,2 (366,9-972,3) - при площі ураження до 5,0% поверхні шкіри, $p > 0,05$, рис. 4.10.

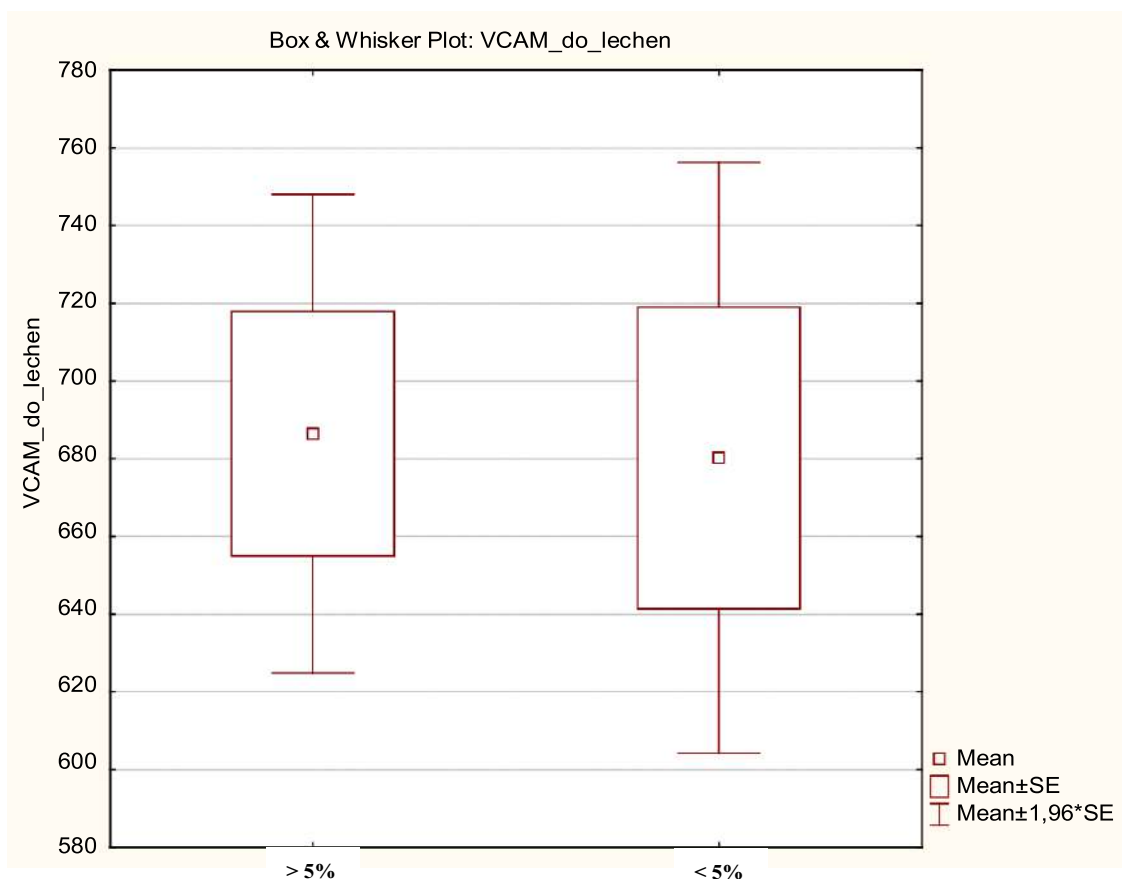


Рисунок 4.10 - Вміст молекули клітинної адгезії у хворих на вогнищеву склеродермію залежно від площі ураження, пг/мл

Тобто патогенез ВС, з одного боку, визначається характерними мікроциркуляторними порушення та різними проявами дисфункції ендотелію. З іншого боку – це аутоімунні зміни цитокінового профілю. При цьому імунна система є джерелом активних форм кисню і сприяє розвитку окислювального стресу.

Тому наступним завданням дисертаційного дослідження стало вивчення рівнів токсично - метаболічних процесів шляхом оцінки рівня окислативного стресу та параметрів системи антиоксидантного захисту у хворих з вогнищевою склеродермією. Так як цифрові значення вищезазначених показників мали нормальний розподіл, вони представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє, m – середньоквадратичне відхилення.

Першим кроком був аналіз вмісту продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) та олігопептидів за рівнем карбонільних похідних, які виявляються в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином. Вільні радикали атакують білки по всій

довжині поліпептидного ланцюга, що призводить до агрегації або фрагментації білкової молекули. Акцепторними групами, що здатні перехоплювати електрони, взаємодіючи з активними формами кисню та утворювати аніон-радикали, можуть бути дисульфідні, сульфгідрильні, карбонільні, карбоксильні та аміногрупи білків. Утворення та накопичення таких модифікованих білків порушує нормальне функціонування організму [242].

Рівень окисної модифікації білків карбонільних груп (ОМБ-КГ) визначався за рахунок динітрофенілгідразонів нейтрального характеру (С370, нм) та динітрофенілгідразонів основного характеру (С430, нм).

Було встановлено значне збільшення рівня динітрофенілгідразонів нейтрального характеру ($4,36 \pm 0,43$, нм) та динітрофенілгідразонів основного характеру ($32,0 \pm 3,22$, нм) у всіх хворих з вогнищевою склеродермією проти групи практично здорових осіб ($1,67 \pm 0,43$ нм та $16,3 \pm 0,81$ нм відповідно, $p < 0,05$), табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Вміст рівня динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у хворих на вогнищеву склеродермію та в контрольній групі

Параметри	Хворі на ВС (n=78)	Контрольна група(n=35)	p
С370, нмоль/мг	$4,36 \pm 0,43$	$1,67 \pm 0,43$	$< 0,05$
С430, нмоль/мг	$32,0 \pm 3,22$	$16,3 \pm 0,81$	$< 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Вірогідної різниці між чоловіками ($4,39 \pm 0,44$ нмоль/мг - Е370, $31,8 \pm 3,37$ нмоль/мг – Е430) та жінками ($4,35 \pm 0,43$, $32,1 \pm 3,16$) за даними показниками виявлено не було. Окрім того, не встановлено залежності рівня динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру від площі ураження.

Проте, встановлено вікову залежність рівня ОМБ-КГ у пацієнтів з вогнищевою склеродермією та вірогідний приріст рівня динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у пацієнтів з вогнищевою склеродермією старших за 70 років ($p < 0,05$), табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Рівень окисної модифікації білків – карбонільних груп у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від віку

Вік	ОМБ E370	ОМБ E430
до 20 років	4,32±0,48	31,6±3,40
20-35 років	4,23±0,39	32,1±2,43
35-55 років	4,31±0,45	31,8±3,25
55-70 років	4,41±0,39	32,1±3,47
старше 70 років	4,55±0,54*	33,6±2,85*
Kruskal-Wallis ANOVA test	Kruskal-Wallis test: H=30,1; Chi-Square=21,7; p=0,0002	Kruskal-Wallis test: H=20,1; Chi-Square=11,4; p=0,0222

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Відмічено достовірну роль окислювального стресу за рахунок рівня окисної модифікації білків – карбонільних груп при тривалості вогнищевої склеродермії до 2-х років (p<0,05), табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Рівень окисної модифікації білків – карбонільних груп у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від тривалості захворювання

Перебіг ВС	ОМБ E370	ОМБ E430
до 2-х років	4,56±0,31*	33,2±2,74*
2-6 років	4,37±0,38	31,4±3,12
більше 6 років	4,26±0,43	32,8±3,68

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Окрім того, доведено роль окислювального стресу за рахунок рівня окисної модифікації білків – карбонільних груп динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у пацієнтів при вогнищевій склеродермії середнього ступеня важкості (p<0,05), табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Рівень окисної модифікації білків – карбонільних груп у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від важкості захворювання

Перебіг ВС	Легкий перебіг	Перебіг середньої важкості	p
C370, нмоль/мг	4,56±0,31*	33,2±2,74*	<0,05
C430, нмоль/мг	4,37±0,38	31,4±3,12	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Залежно від клінічної форми ВС, при бляшковій формі встановлено тенденцію до більш високого рівня динітрофенілгідразонів нейтрального характеру порівняно з іншими шкірними формами ВС, проте, асоціація цього показника з певною клінічною формою була невірогідною, табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Рівень окисної модифікації білків – карбонільних груп у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від форми захворювання

Вік	E370	E430
Склероатрофічний ліхен	4,30±0,23	31,6±3,19
Ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єріні	4,36±0,55	28,7±2,83
Бляшкова склеродермія	4,41±0,22*	32,3±3,33
Лінійна склеродермія	4,31±0,50	32,2±2,36

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Слід також підкреслити, що окислювальний стрес являє собою дисбаланс між оксидантами - активними формами кисню (АФК) і антиоксидантами, які впливають на ліпіди, ДНК, вуглеводи і білки. До АФК можна віднести перекис водню, супероксид аніон і гідроксильні радикали, реагування яких з іншими біомолекулами може генерувати вторинні активні частинки. Продукція АФК фагоцитуючими клітинами відома як механізм захисту проти патогенів, але в умовах хронічного запалення, виробництво АФК

набуває патологічного характеру і може сприяти розвитку профіброзних процесів і судинних уражень. Патологічна дія вільних кисневих радикалів відбувається за кількома шляхами. Зокрема, окрім ОМБ-КГ сюди можна віднести також перекисне окиснення ліпідів [210].

Вивчення даного патологічного стану при ВС було наступною задачею нашої роботи. Досліджувалась роль гідроперекисів, а також вміст малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів при вогнищевій склеродермії, а також різних клінічних формах її перебігу.

Зокрема, було встановлено вірогідне підвищення концентрації гідроперекисів – більш ніж на 20,0% в групі пацієнтів з ВС ($58,6 \pm 3,60$) порівняно з контролем ($48,5 \pm 3,75$), табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Вміст гідроперекисів (%), дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові у хворих на вогнищеву склеродермію та в контрольній групі

Параметри	Хворі на ВС (n=78)	Контрольна група (n=35)	p
ГП (%)	$58,6 \pm 3,60$	$48,5 \pm 3,75$	<0,05
ДК, од.опт.щ/мл	$2,49 \pm 0,12$	$1,15 \pm 0,11$	<0,05
МДА, мкмоль/л	$3,96 \pm 0,37$	$2,29 \pm 0,39$	<0,05

Примітка:

p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Як наслідок надмірної активації гідроперекисів при ВС також відбувалось підвищення рівня дієнових кон'югатів ($2,49 \pm 0,12$ од.опт.щ/мл) в 2,16 разів ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду ($3,96 \pm 0,37$ мкмоль/л) на 72,3% ($p < 0,05$) проти групи практично здорових осіб ($1,15 \pm 0,11$ та $2,29 \pm 0,39$), табл. 4.13.

Гендерної залежності щодо вмісту гідроперекисів, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду не встановлено, табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від статі

Показник	ГП, %	ДК, од.опт.ш/мл	МДА, мкмоль/л
Чоловіки	58,3±3,61	2,50±0,12	4,0±0,31
Жінки	58,7±3,62	2,48±0,13	3,94±0,47
p	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

За оцінки вікової залежності показників окиснення ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно, було отримано результати, наведені в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від віку

Вік	ГП, %	ДК, од.опт.ш/мл	МДА, мкмоль/л
до 20 років	57,8±5,37*	2,36±0,34*	3,92±0,14
20-35 років	51,2±5,17	1,63±0,66	3,01±0,18
35-55 років	53,8±6,50	1,82±0,70	3,02±0,16
55-70 років	57,8±4,08*	2,38±0,41*	3,85±0,19
старше 70 років	59,8±4,11*	2,55±0,06*	3,95±0,18

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Встановлено вірогідні коливання ($p < 0,05$) вмісту гідроперекисів (ГП), рівня дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) за типом U-подібної залежності у пацієнтів зі вогнищевою склеродермією до 20 років ($p < 0,05$) та після 55 років (в групах 55-70 та після 70 років, $p < 0,05$), табл. 4.15.

Зокрема, у хворих до 20 років вміст гідроперекисів був на 13,0% вищим, ніж у пацієнтів віком 20-35 років та на 7,5% вищим, ніж у пацієнтів групи 35-55 років ($p < 0,05$). Вміст дієнових кон'югатів в групі до 20 років був вищим на

44,8% та 29,7%, ніж в групах 20-35 та 35-55 років ($p<0,05$). Вміст малонового діальдегіду – на 30,2% та 29,8% відповідно ($p<0,05$), табл. 4.15.

В групі пацієнтів віком 55-70 років рівень ГП підвищувався на 12,9% та 7,4% відносно груп 20-35 років та 35-55 років ($p<0,05$), вміст ДК на 0,75 та 0,56 од.опт.щ./мл (46,0% та 23,5%, $p<0,05$), МДА – на 0,84 та 0,83 мкмоль/л (27,9% та 27,8%, $p<0,05$), табл. 3.15. Подібну закономірність виявлено на фоні вогнищевої склеродермії після 70 років - збільшення вмісту ГП на 16,8% та 11,1%, ДК – на 0,92 та 0,73 од.опт.щ./мл (56,4% та 40,1%, $p<0,05$), МДА – на 0,94 та 0,93 мкмоль/л (31,2 та 30,8%, $p<0,05$), табл. 4.15.

За оцінки вмісту окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від перебігу захворювання та його тривалості було виявлено лінійну залежність більш виражене збільшення вмісту ГП через 2-6 років (3,3%) та при зверненні більш, ніж через 6 років (4,4%) відносно групи пацієнтів, де звернення було до 2-х років ($p<0,05$), табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від перебігу захворювання

Перебіг ВС	Гідроперекиси, %	ДК, од.опт.щ./мл	МДА, мкмоль/л
до 2-х років	57,1±1,74	2,48±0,10	3,48±0,20
2-6 років	59,0±3,34*	2,50±0,13	3,94±0,18*
більше 6 років	59,6±2,69*	2,48±0,12	3,98±0,16*

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Подібну лінійну закономірність виявлено також для вмісту МДА - 3,48±0,20 мкмоль/л при перебізі ВС менше 2-х років, 3,94±0,18 мкмоль/л при тривалості захворювання 2-6 років (приріст на 13,2%) та 3,98±0,16 мкмоль/л при тривалості більше 6 років (приріст на 14,4%), табл. 4.16.

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від форми захворювання представлені в таблиці 4.17. Слід зазначити, що вірогідної різниці щодо вмісту

гідроперекисів, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду при бляшковій та лінійній склеродермії, склероатрофічному ліхені, ідіопатичній атрофодермії встановлено не було ($p>0,05$), табл. 4.17.

Таблиця 4.17

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від форми захворювання

Вік	Гідроперекиси, %	ДК, од.опт.щ./мл	МДА, мкмоль/л
Контроль	48,5±3,75	1,15±0,11	2,29±0,39
Склероатрофічний ліхен	57,1±2,60	2,51±0,10	4,07±0,17
Ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрні	58,5±2,83	2,44±0,11	3,99±0,16
Бляшкова склеродермія	58,8±3,52	2,51±0,11	3,96±0,16
Лінійна склеродермія	58,2±1,92	2,42±0,10	3,93±0,130

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Встановлено приріст вмісту ГП на 22,7%, ДК на 28,1% та МДА на 28,9% при верифікації у пацієнта з ВС площі ураження більше 5,0%, табл. 4.18.

Таблиця 4.18

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від площі ураження шкіри

Показник	Площа ураження до 5,0%	Площа ураження більше 5,0%	p
ГП, %	48,1±3,56	59,0±3,61	<0,05
ДК, од.опт.щ./мл	2,49±0,12	3,19±0,14	<0,05
МДА, мкмоль/л	3,11±0,36	4,01±0,38	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Подібну закономірність встановлено за оцінки показників окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від важкості захворювання, табл. 4.19. Зокрема, при перебізі середньої важкості вміст гідроперекисів збільшувався на 19,3% ($p<0,05$), дієнових кон'югатів на 17,4% ($p<0,05$), малонового діальдегіду – на 20,2% ($p<0,05$), порівняно з перебігом легкої важкості.

Таблиця 4.19

Показники окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від важкості захворювання

Показник	Легкий перебіг	Перебіг середньої важкості	p
ГП, %	46,1±2,56	55,0±4,61	<0,05
ДК, од.опт.щ./мл	2,59±0,15	3,04±0,13	<0,05
МДА, мкмоль/л	3,31±0,38	3,98±0,41	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Тобто, патологічна активація імунної системи при ВС є джерелом АФК і вносить свій внесок в розвиток окислювального стресу. Повідомлення, які розглядають роль системи антиоксидантного захисту в патогенезі вогнищевої склеродермії залишаються дискутабельними. Зокрема, у сироватці крові хворих на ВС нами виявлено підвищення декількох маркерів вільних радикалів, тому наступною задачею було вивчити напруження системи антиоксидантного захисту.

З цією метою вивчалась активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) в сироватці, співвідношення СОД/КТ, а також активність глутатіонредуктази та відновленого глутатіону в плазмі крові хворих на вогнищеву склеродермію порівняно з групою практично здорових осіб, табл. 4.20.

Таблиця 4.20

Показники системи антиоксидантного захисту в еритроцитах у хворих на вогнищеву склеродермію

Показник	Хворі на ВС (n=78)	Контрольна група (n=35)	p
СОД, ум.од./мг білку	38,0±2,17	42,8±4,27	<0,05
КТ, мккат/л	6,87±0,99	3,17±0,52	<0,05
СОД/КТ	5,71±1,17	13,9±2,68	<0,05
ГТ _{відн} , мкмоль/л	1,47±0,08	2,22±0,09	<0,05
ГТР, Мкат/л гемолізату	4,03±0,54	8,50±1,83	<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників між групами порівняння.

Було встановлено вірогідне зниження активності СОД (на 12,6%, $p < 0,05$), підвищення активності каталази в 2,17 разів ($p < 0,05$), а також зниження співвідношення СОД/КТ до $5,71 \pm 1,17$ Од. при його нормальному рівні близько 14 Од. ($13,9 \pm 2,68$, $p < 0,05$), табл. 4.20.

Активність глутатіонредуктази та вміст глутатіону відновленого при вогнищевій склеродермії порівняно з групою практично здорових осіб наведений в табл. 4.20. У пацієнтів з ВС встановлено суттєве зниження рівня природнього антиоксиданту – глутатіону відновленого – $1,47 \pm 0,08$ проти $2,22 \pm 0,09$ мкмоль/л групи контролю (на 51,0%, $p < 0,05$) та його пов'язаного ензиму – глутатіонредуктази – $4,03 \pm 0,54$ проти $8,50 \pm 1,83$ Мкат./л_{гем.} (в 2,11 разів, $p < 0,05$).

За оцінки гендерної залежності показників системи антиоксидантного захисту в еритроцитах у хворих на вогнищеву склеродермію були отримані дані, що наведені в табл. 4.21. Слід сказати, що за більшістю показників вірогідної різниці між чоловіками та жінками з ВС не встановлено. Виключення становив вміст глутатіону відновленого, який зростав у пацієнтів жіночої статі на 4,2%, порівняно з чоловіками ($p < 0,05$).

Таблиця 4.21

Показники системи антиоксидантного захисту в еритроцитах у хворих на вогнищеву склеродермію залежно від статі

Показник	Чоловіки (n=27)	Жінки (n=51)
СОД, ум.од./мг білку	$37,4 \pm 3,52$	$38,3 \pm 5,24$
КТ, мккат/ лгем.	$7,14 \pm 1,03$	$6,73 \pm 0,94$
СОД/КТ	$5,83 \pm 0,94$	$5,48 \pm 1,27$
ГТР, Мкат./лгем.	$4,03 \pm 0,62$	$4,02 \pm 0,49$
ГТ _{відн.} , мкмоль/л	$1,43 \pm 0,08$	$1,49 \pm 0,09^*$

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Порівнюючи вміст компонентів системи антиоксидантного захисту в різних вікових категоріях хворих на вогнищеву склеродермію, було підкреслено роль цієї системи – зниження СОД, підвищення КТ, зниження

співвідношення СОД/КТ в еритроцитах та системи глутатіонредуктаза - глутатіон відновлений в усіх вікових групах відносно здорових осіб, табл. 4.22. Проте, особливого значення активація оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії набувала значення у віковій групі старше 70 років, де вміст СОД ($p < 0,05$) та СОД/КТ ($p < 0,05$), глутатіонредуктази ($p < 0,05$) та глутатіону відновленого ($p < 0,05$) були вірогідно нижчими, ніж в інших вікових групах, рівень каталази – вірогідно вищим ($p < 0,05$).

Таблиця 4.22

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з вогнищевою склеродермією ($n=78$) залежно від віку

Вік	СОД, ум.од./мг білку	КТ, мккат/ лгем.	СОД/КТ	ГТР, Мкат./лгем.	ГТ _{відн.} , мкмоль/л
до 20 років	40,3±2,11	6,64±1,16	6,25±2,21	4,19±0,65	1,44±0,08
20-35 років	40,6±5,16	4,33±1,55	11,1±4,31	4,03±0,26	1,45±0,09
35-55 років	39,5±4,54	5,26±2,34	9,66±4,82	4,0±0,69	1,46±0,09
55-70 років	38,3±1,11*	6,37±1,41	6,59±2,94	4,0±0,46	1,48±0,09
Старше 70 років	37,3±1,22*	7,12±0,64*	5,29±0,82*	3,89±0,51*	1,34*±0,07
Kruskal-Wallis ANOVA test	H=6,04; $\chi^2=5,27$; p=0,026	H=18,9; $\chi^2=15,5$; p=0,0036	H=22,7; $\chi^2=20,4$; p=0,0004	H=25,0; $\chi^2=19,5$; p=0,0006	H=18,7; $\chi^2=15,7$; p=0,0034

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Окрім того, залежно від тривалості захворювання, було оцінено компоненти оксидативного стресу, табл. 4.23. Зокрема, у пацієнтів з ВС при тривалості ВС до 2-х років, активність СОД була на 5,9% менша, СОД/КТ - на 3,2% нижча, ніж при тривалості ВС більше 6 років. Рівень КТ був більшим на 3,2%, активність ГТР - на 2,8%, ГТ відновленого - на 2,8% при тривалості до 2-х років щодо пацієнтів з тривалістю ВС більше 6 років, табл. 4.23.

Таблиця 4.23

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від тривалості хвороби

Перебіг ВС	СОД, ум.од./мг білку	КТ, мккат/ лгем.	СОД/КТ	ГТР, Мкат./лгем.	ГТ _{відн.} , мкмоль/л
до 2-х років	37,6±1,83*	6,92±0,16*	5,70±0,15*	3,95±0,18*	1,45±0,10*
2-6 років	37,2±4,63*	6,91±0,17	5,63±0,21	4,03±0,17	1,47±0,09
більше 6 років	39,8±2,25	6,71±0,14	5,88±0,30	4,06±0,13	1,49±0,08

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від форми захворювання наведений в табл. 4.24.

Таблиця 4.24

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від форми захворювання

Вік	СОД, ум.од./мг білку	КТ, мккат/ лгем.	СОД/КТ	ГТР, Мкат./лгем.	ГТ _{відн.} , мкмоль/л
Контроль	42,8±4,27	3,17±0,52	13,9±2,68	8,50±1,83	2,22±0,09
Бляшкова склеродермія	37,9±5,05	6,44±0,15	5,74±1,31	4,22±0,46	1,54±0,09
Склероатрофічний ліхен	37,3±3,33	7,21±0,29 *	5,55±0,49 *	4,09±0,77 *	1,47±0,08 *
Лінійна склеродермія	39,5±2,85	6,99±0,86	5,75±0,92	4,02±0,73 *	1,44±0,06 *
Ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єріні	35,6±6,35 *	6,84±0,14	5,54±0,97 *	3,99±0,47 *	1,47±0,04 *

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

В цілому, на тлі вірогідних змін системи АОЗ при шкірній формі склеродермії, в межах різних клінічних форм нами були виявлені певні особливості та підвищення ролі оксидативного стресу при ідіопатичній

атрофодермії Пазіні-П'єрні за активністю СОД ($p < 0,05$) порівняно з іншими формами, ролі високого рівня каталази при склероатрофічному ліхені ($p < 0,05$), співвідношення СОД/КТ при склероатрофічному ліхені ($p < 0,05$) та ідіопатичній атрофодермії ($p < 0,05$).

Відносно системи глутатіону було встановлено більш суттєве зниження активності ГТР та вмісту ГТ відновленого при всіх клінічних шкірних формах ВС відносно бляшкової форми: склероатрофічному ліхені (на 3,2% та 4,8%), лінійній склеродермії (на 5,0% та 7,0%), ідіопатичній атрофодермії Пазіні- П'єрні (на 5,8% та 4,8%), табл. 4.24.

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від площі ураження наведений в табл. 4.25.

Виявлено вірогідне зниження всіх складових системи АОЗ у пацієнтів з площею ураження шкіри більше 5,0%.

Таблиця 4.25

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів вогнищевою склеродермією ($n=78$) залежно від площі ураження шкіри

Показник	Площа ураження шкіри до 5,0%	Площа ураження шкіри більше 5,0%
СОД, ум.од./мг білку	39,2±3,14	36,5±2,17*
КТ, мккат/ лгем.	6,25±0,19	7,48±0,18*
СОД/КТ	6,29±0,51	4,87±0,49*
ГТР, Мкат./лгем.	4,28±0,41	3,96±0,46*
ГТ _{відн} , мкмоль/л	1,67±0,08	1,46±0,09*

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

Зокрема, активність СОД знижувалась на 7,4% ($p < 0,05$), а каталази підвищувалась на 19,6% ($p < 0,05$) при більшій площі ураження. Логічним було зниження співвідношення СОД/КТ на 29,1% ($p < 0,05$) та вмісту глутатіону відновленого на 14,4% ($p < 0,05$), табл. 4.25.

Подібну картину отримано за оцінки рівня компонентів системи антиоксидантного захисту залежно від важкості захворювання, табл. 4.26.

Таблиця 4.26

Рівень компонентів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з вогнищевою склеродермією (n=78) залежно від важкості захворювання

Показник	Легкий ступінь	Середній ступінь важкості
СОД, ум.од./мг білку	39,5±2,34	36,9±2,47*
КТ, мккат/ лгем.	6,45±0,15	7,28±0,14*
СОД/КТ	6,12±0,37	5,07±0,42*
ГТР, Мкат./лгем.	4,36±0,35	3,86±0,49*
ГТ _{відн} , мкмоль/л	1,71±0,08	1,49±0,07*

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами порівняння

У пацієнтів з перебігом середньої важкості ВС виявлено вміст зниження активності СОД на 7,1% ($p < 0,05$) та підвищення активності КТ на 12,9% ($p < 0,05$). Співвідношення СОД/КТ знижувалось на 20,7% ($p < 0,05$). Стан системи глутатіону характеризувався зменшенням зниженням активності ГТР на 13,0% та рівня глутатіону відновленого на 14,7% ($p < 0,05$) при перебізі середньої важкості, табл. 4.26.

4.2 Регресійні взаємозв'язки між параметрами ендотеліальної дисфункції, показниками ендогенної інтоксикації та прооксидантно - антиоксидантної рівноваги при вогнищевій склеродермії.

Таким чином, тканинна ішемія і дисбаланс цитокінів при вогнищевій склеродермії сприяють формуванню активних форм кисню (АФК), посиленню генерації АКМ (активованих кисневих метаболітів) і розвитку оксидативного стресу. В свою чергу, АФК індукують пошкодження ендотеліальних клітин, що додатково супроводжується розвитком дисфункції ендотелію (проліферативної, судиннорухової, адгезивної).

Існує кілька патогенетичних шляхів розвитку ВС. Тому наступним завданням роботи було проаналізувати взаємозв'язок між різними біомаркерами (ендотеліном-1, VEGF-A, VCAM) у хворих з ВС.

Зокрема, було виявлено вірогідний прямий регресійний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та продуктами окисної модифікації білків ($r=0,39$, $p<0,05$, рис. 4.11), проте, зворотній зв'язок між маркером системи АОЗ глутатіонредуктазою та вмістом ендотеліну-1 ($r=-0,36$, $p<0,05$, рис. 4.12).

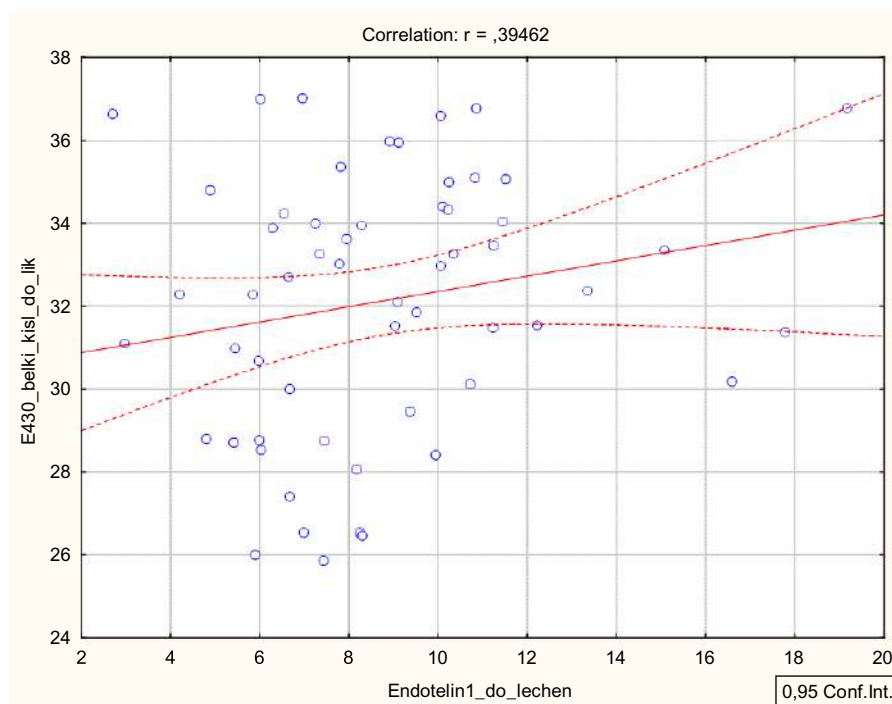


Рисунок 4.11 - Регресійний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та ОМБ-КГ E₄₃₀

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{Ендотелін-1} = 2,1231 + 0,20518 * \text{E430}.$$

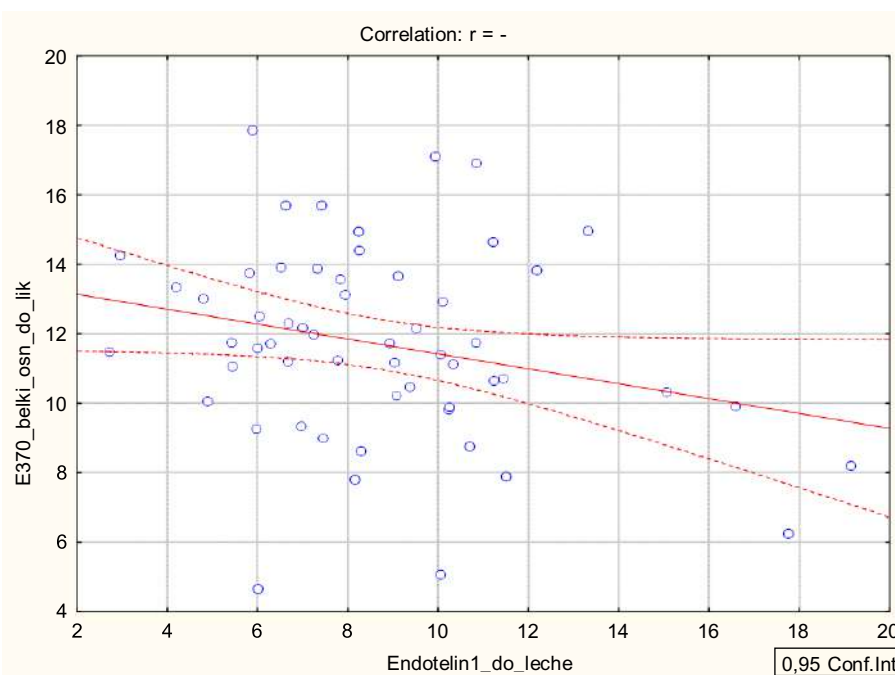


Рисунок 4.12 - Регресійний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та ГТР

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{ГТР} = 13,539 - 0,2145 * \text{Ендотелін}$$

Стосовно маркера проліферативної функції ендотелію (VEGF-A) - було виявлено прямий зв'язок ($r=0,34$, $p<0,05$) з рівнем ендотеліну-1, який відповідає за вазоконстрикцію, рис. 4.13.

Поряд з чисельними пошкоджуючими прооксидантними факторами в організмі існує також система контролю продукції АФК за допомогою ферментних (супероксидисмутаза, каталаза та пероксидаза) антиоксидантних захисних систем, спрямованих на підтримку відповідного клітинного редокс-балансу.

На наступному етапі вивчалися взаємозв'язки ферментів системи АОЗ та продуктів ПОЛ та ОМБ-КГ з маркером проліферативної функції ендотелію VEGF-A та маркером адгезивної функції ендотелію VCAM.

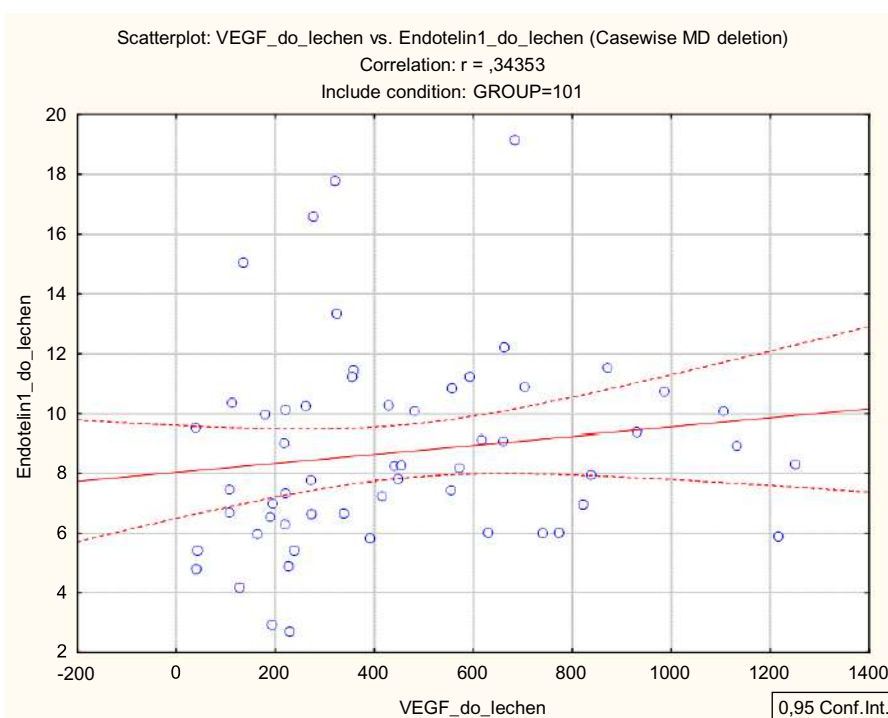


Рисунок 4.13 - Регресійний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та VEGF-A

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{Ендотелін-1} = 8,0286 + 0,00150 * \text{VEGF}$$

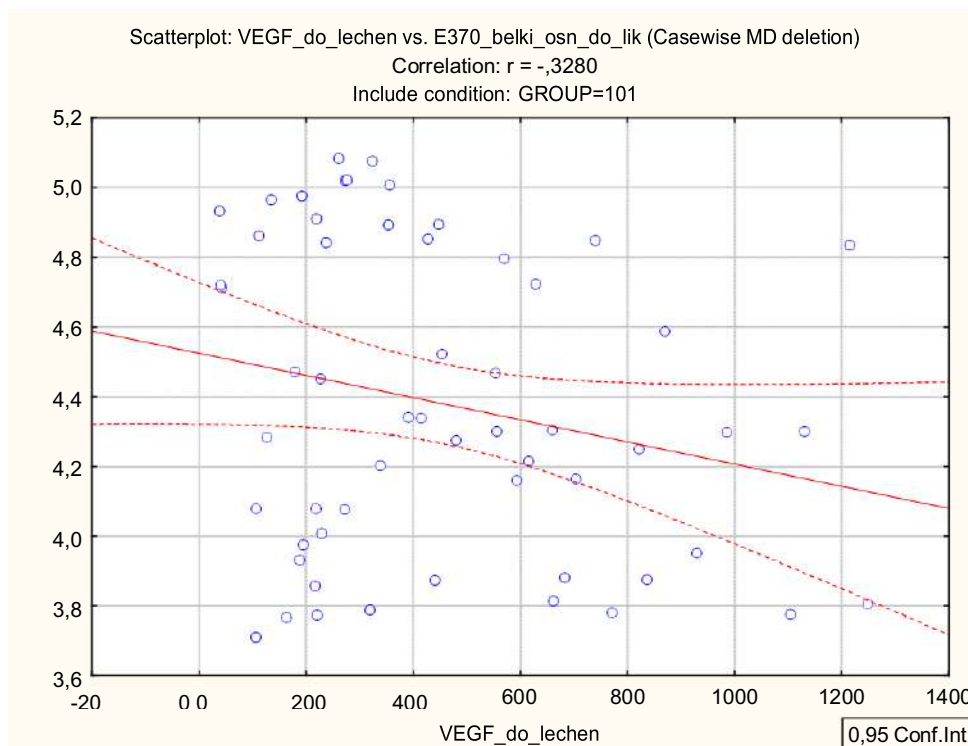


Рисунок 4.14 - Регресійний зв'язок між вмістом VEGF-A та ОМБ-КГ E₃₇₀

Зокрема, між вмістом VEGF-A та каталазою встановлено позитивний середньої сили регресійний зв'язок на рівні $r=0,34$ ($p<0,05$, рис. 4.15.), щодо вмісту VEGF-A та глутатіонпероксидази – негативний регресійний зв'язок ($r=-0,30$, $p<0,05$, рис. 4.16).

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{VEGF} = -134,4 + 86,053 * \text{Каталаза}$$

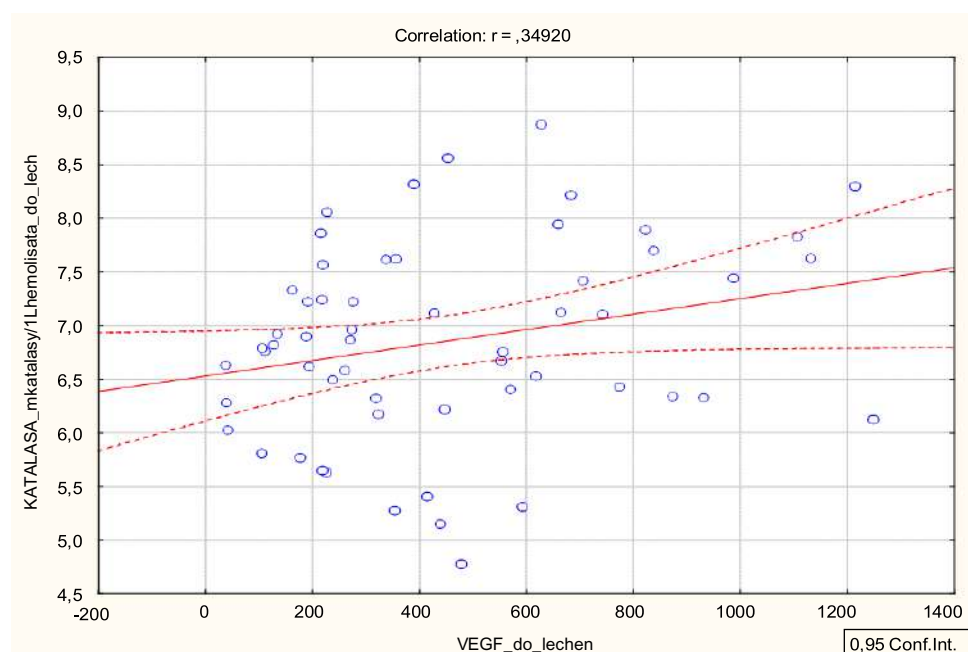


Рисунок 4.15. Регресійний зв'язок між вмістом VEGF-A та каталазою.

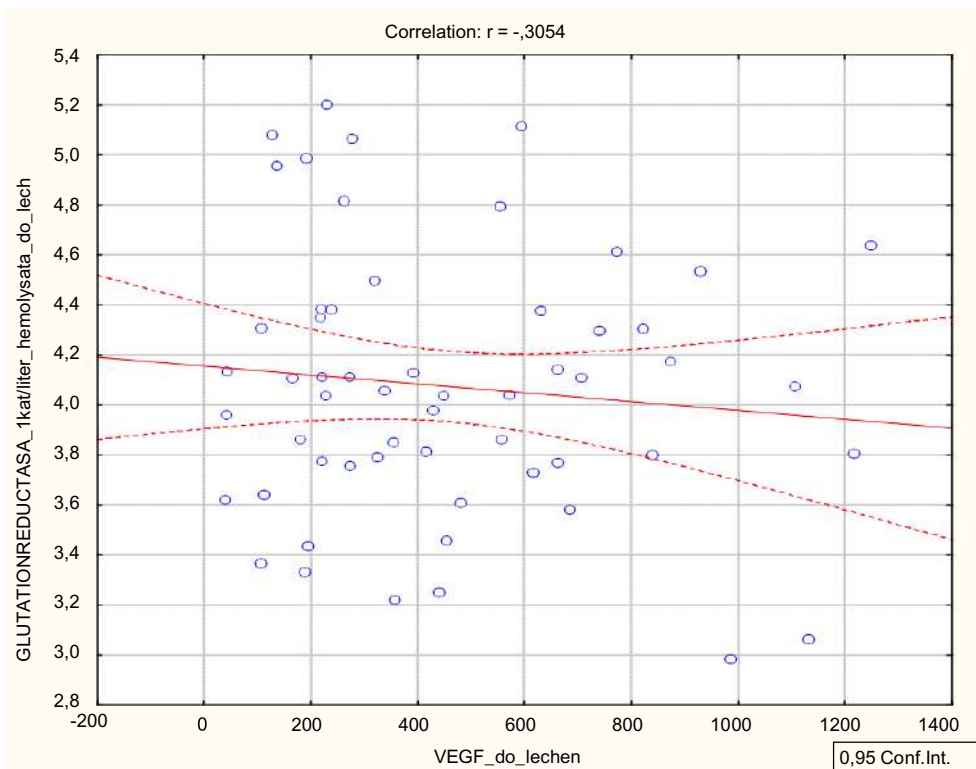


Рисунок 4.16 - Регресійний зв'язок між вмістом VEGF-A та глутатіонпероксидазою.

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{ГТП} = 4,1551 - 0,23 * \text{VEGF}$$

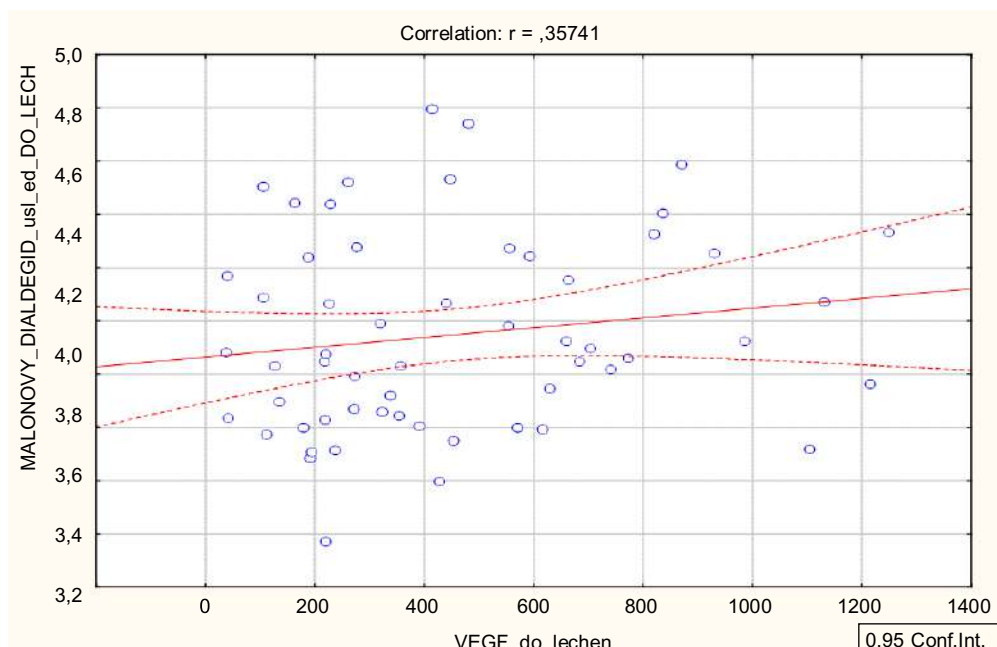


Рисунок 4.17 - Регресійний зв'язок між вмістом VEGF-A та вмістом малонового діальдегіду в сироватці крові.

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{МДА} = 3,8642 + 0,183 * \text{VEGF}$$

Натомість, наростання вмісту VEGF-A супроводжувалось наростанням вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові, ($r=0,36$, $p<0,05$) рис. 4.17.

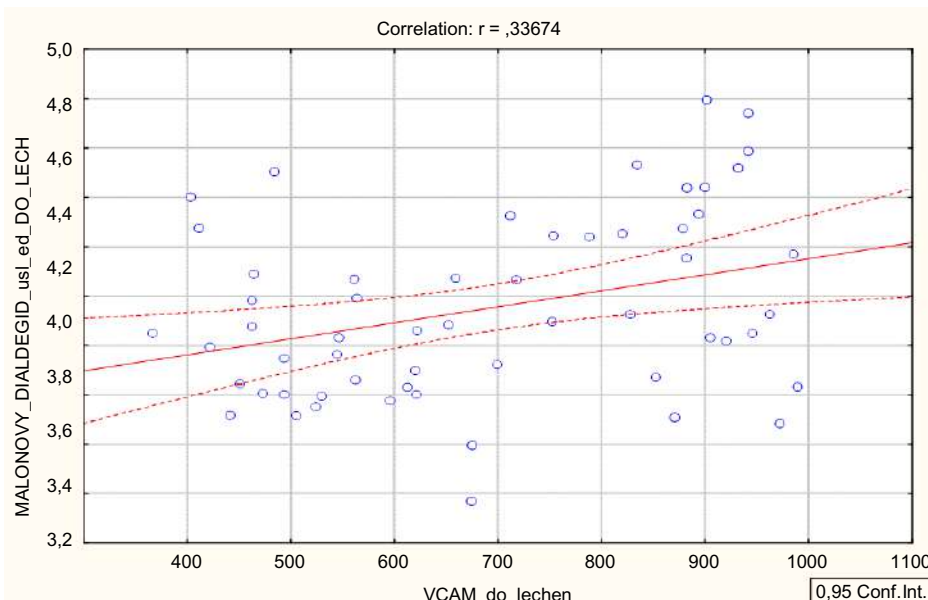


Рисунок 4.18 - Регресійний зв'язок між вмістом VCAM та малоновим діальдегідом в сироватці крові.

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{МДА} = 3,4995 + 0,653 * \text{VCAM}$$

Подібну закономірність виявлено відносно вмісту молекули адгезії VCAM та рівнем продуктів перекисного окиснення ліпідів – позитивний вірогідний регресійний зв'язок відносно рівня малонового діальдегіду ($r=0,34$, $p<0,05$), рис. 4.18.

На наступному етапі проаналізовано зв'язок між різними компонентами показниками ендогенної інтоксикації та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при вогнищевій склеродермії.

Встановлено прямий вірогідний зв'язок між вмістом динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру у хворих на вогнищеву склеродермію ОМБ-КГ та рівнем дієнових кон'югатів ($r=0,35$, $p<0,05$, рис. 4.19).

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{ДК} = 2,0654 + 0,09525 * \text{E370}$$

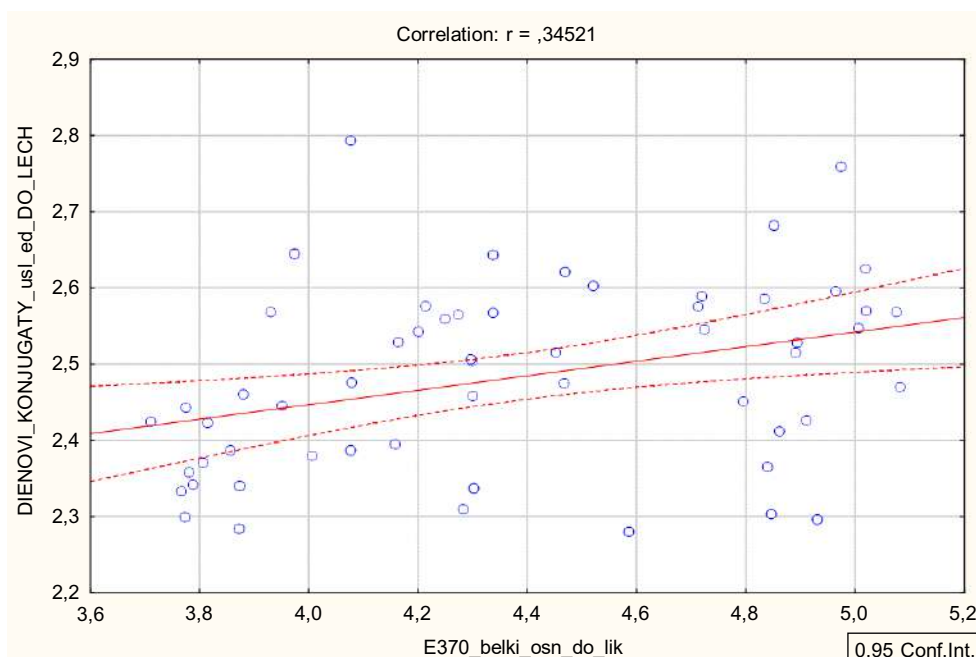


Рисунок 4.19 - Регресійний зв'язок між вмістом динітрофенілгідразонів нейтрального характеру та малоновим діальдегідом в плазмі крові.

Також підкреслено зв'язок системи антиоксидантного захисту, представлену СОД та вмістом динітрофенілгідразонів нейтрального характеру, що представлено вірогідною зворотною регресійною залежністю середньої сили ($r=-0,37$, $p<0,05$, рис. 4.20) та рівнянням регресії:

$$\text{СОД}=54,238-0,2006*\text{E430}$$

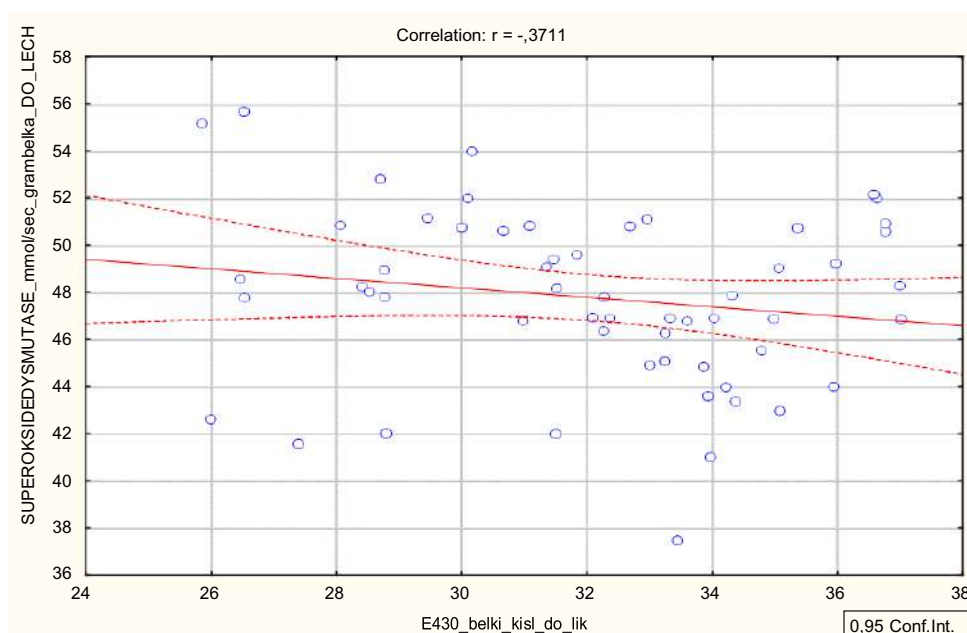


Рисунок 4.20 - Регресійний зв'язок між вмістом динітрофенілгідразонів основного характеру та активності супероксидисмутази в сироватці крові.

В той же час, зв'язок між ОМБ-КГ та вмістом каталази був вірогідний, позитивного характеру, середньої сили ($r=0,36$, $p<0,05$, рис. 4.21) та представлений наступним рівнянням: Каталаза= $5,3881+0,04552 * E430$

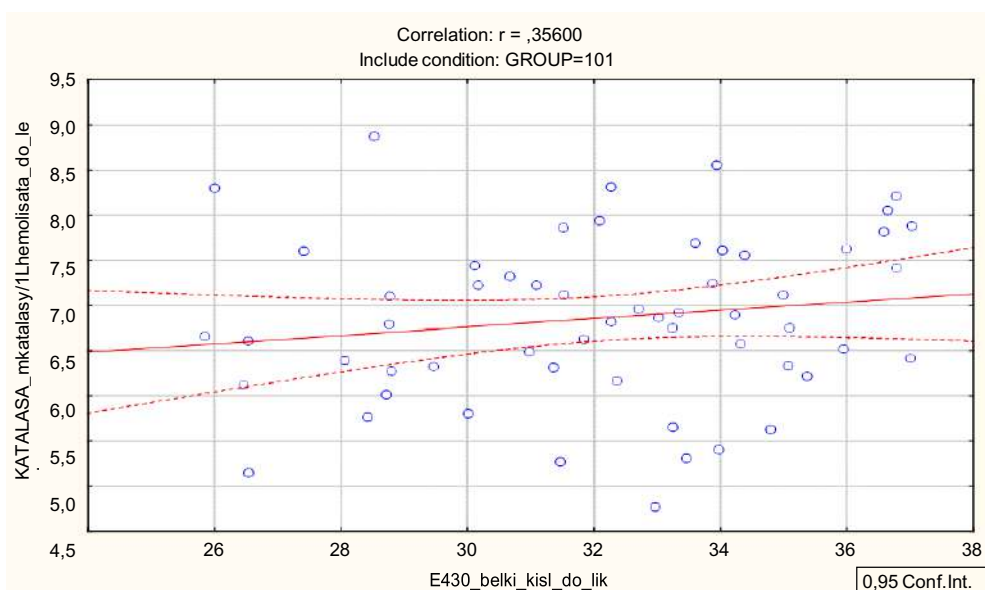


Рисунок 4.21 - Регресійний зв'язок між вмістом динітрофенілгідразонів основного характеру та рівнем каталази в сироватці крові.

Підвищення вмісту глутатіону відновленого сприяло зменшенню рівня динітрофенілгідразонів основного характеру в плазмі крові, було представлено зворотною регресійною залежністю ($r=-0,32$, $p<0,05$, рис. 4.22) та наступним рівнянням: ГТ відн.= $1,7835-0,0093 * E430$

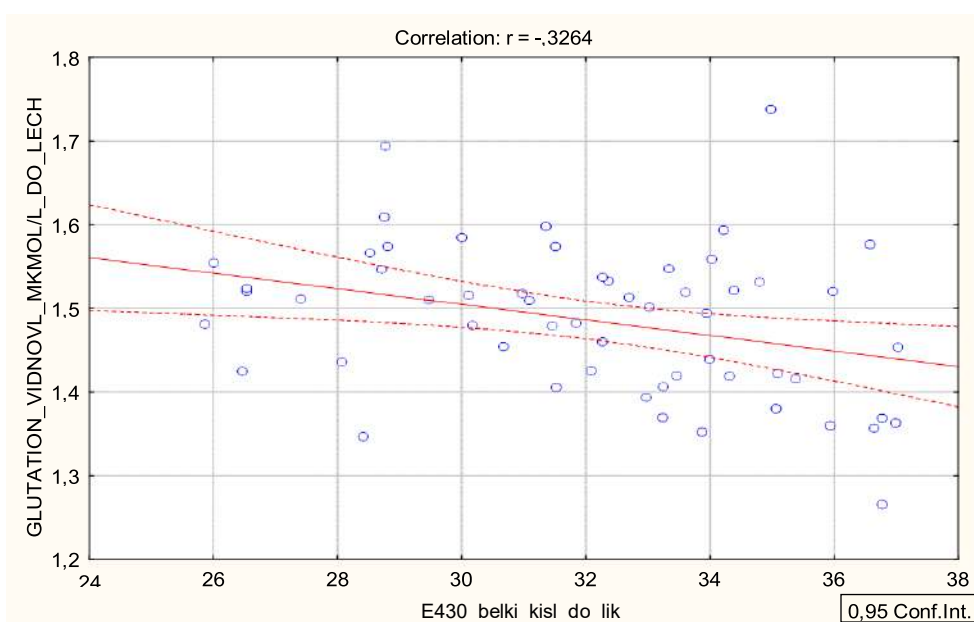


Рисунок 4.22 - Регресійний зв'язок між вмістом динітрофенілгідразонів основного характеру та вмістом відновленого глутатіону.

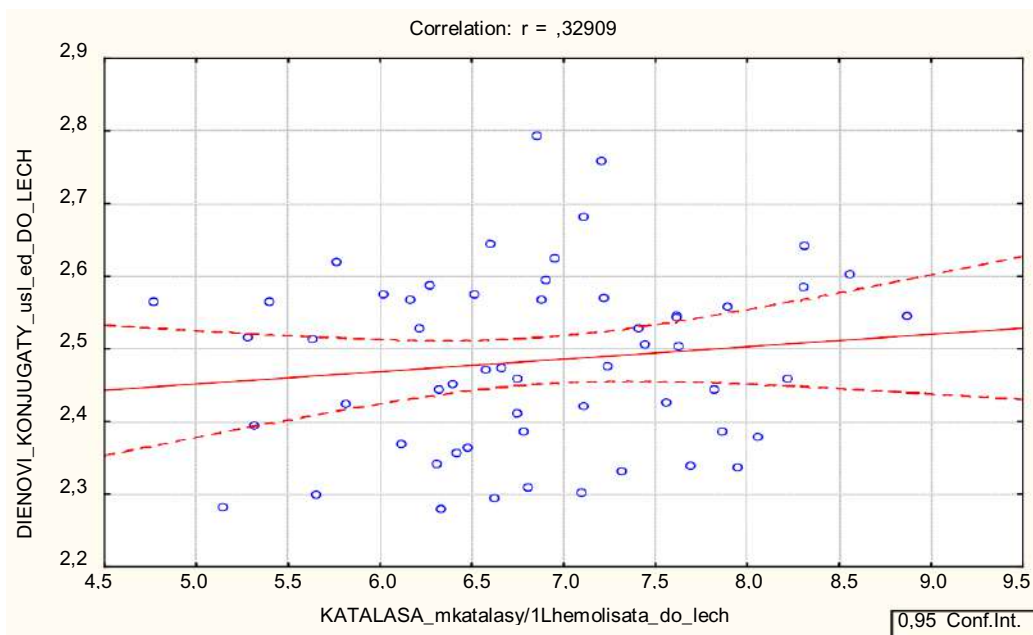


Рисунок 4.23 - Регресійний зв'язок між вмістом дієнових кон'югатів та каталази в плазмі.

Проте, наростання каталази супроводжувалось збільшенням рівня дієнових кон'югатів ($r=0,32$, $p<0,05$, рис. 4.23) та гідроперекисів ($r=0,39$, $p<0,05$, рис. 4.24).

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$ДК=2,3652+0,01714*Каталаза$$

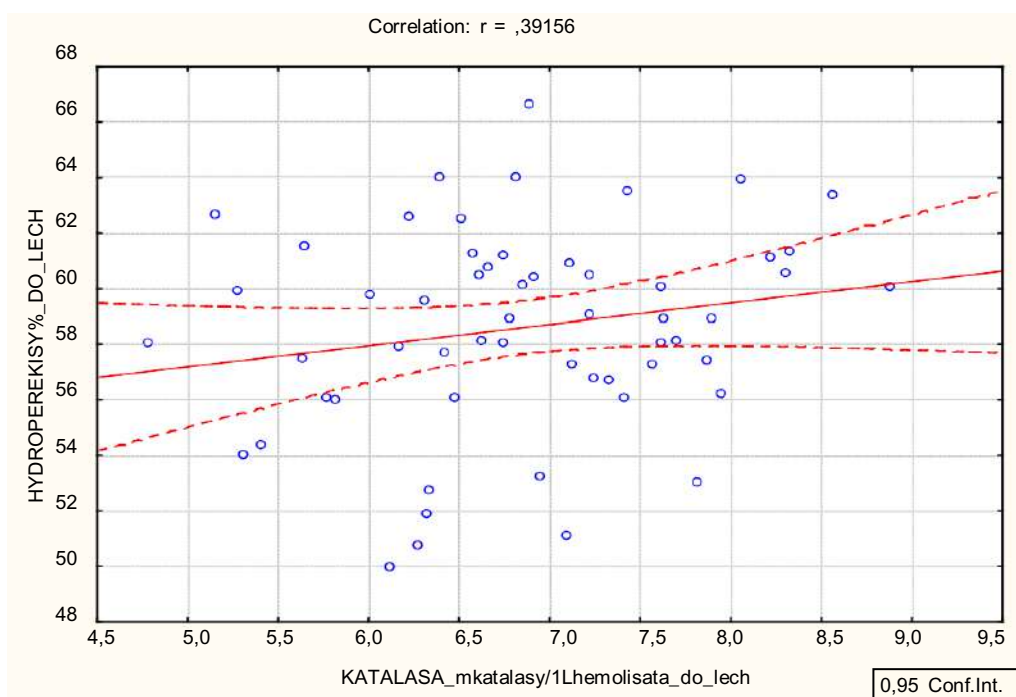


Рисунок 4.24 - Регресійний зв'язок між вмістом гідроперекисів та каталази в плазмі.

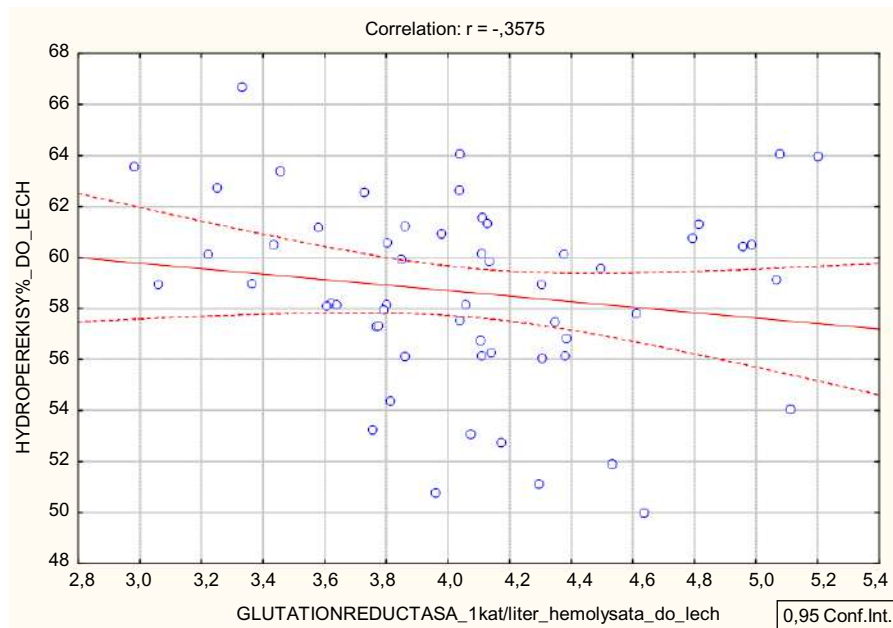


Рисунок 4.25 - Регресійний зв'язок між вмістом гідроперекисів та глутатіонредуктази в плазмі крові.

$$\text{Гідроперекиси} = 53,391 + 0,76017 * \text{Каталаза}$$

В той же час, вміст гідроперекисів зворотно зменшувався при наростанні глутатіонредуктази ($r = -0,36$, $p < 0,05$,) рис. 4.25.

Дана залежність була представлена наступним рівнянням:

$$\text{Гідроперекиси} = 62,987 - 1,077 * \text{ГТР}$$

Окрім того, падіння вмісту глутатіону відновленого при вогнищевій склеродермії корелювало зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду ($r = -0,32$, $p < 0,05$, рис. 4.26) та було представлено рівнянням лінійної регресії:

$$\text{МДА} = 5,3410 - 0,9386 * \text{Глутатіон}_{\text{відновл.}}$$

Тобто, в нормальних умовах процес перекисного окиснення білків та ліпідів знаходиться під суворим контролем ферментативних та неферментативних систем клітин. Незважаючи на малу активність радикалів антиоксидантів, їх накопичення в клітинах небажано. Антиоксиданти можуть знешкоджувати вільні радикали ще до розвитку ефекту пошкодження біомолекул, а інтенсивність перекисного окиснення є найважливішим фактором, що регулює роботу імунної системи. При вогнищевій склеродермії, окрім імунного дисбалансу, надзвичайно важливе значення відіграє дисфункція ендотелію, рівень перекисного окислення ліпідів і неспроможність антиоксидантної системи.

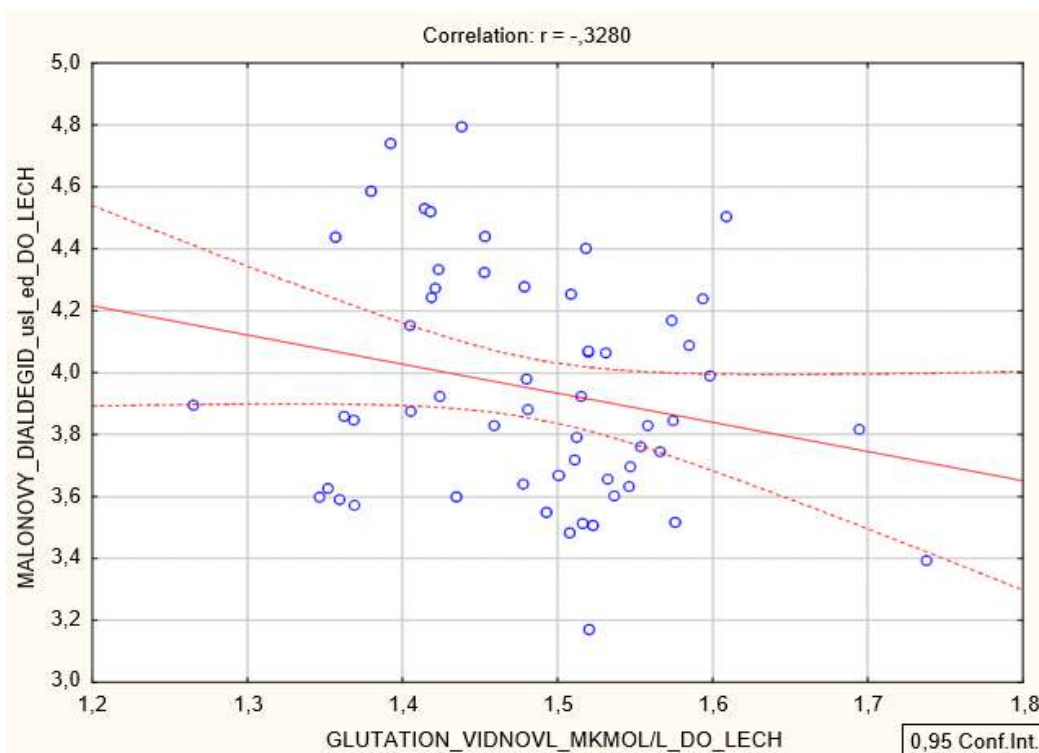


Рисунок 4.26 - Регресійний зв'язок між вмістом малонового діальдегіду та глутатіонредуктазою сироватці крові.

Таким чином, в розділі 4 розглядається роль дисфункції ендотелію та токсично - метаболічних процесів у хворих на вогнищеву склеродермію.

Для досягнення даної мети проводилось дослідження вмісту речовин, що характеризують наявність дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, судинного ендотеліального фактора росту, молекули клітинної адгезії), ендотоксикозу рівня вираженості оксидативного стресу та системи антиоксидантного захисту у хворих з вогнищевою склеродермією.

Було доведено порушення судиннорухової функції ендотелію та підвищення рівня ендотеліну-1 в 2,44 разів порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Залежно від клінічних форм вміст ендотеліну-1 вірогідно не відрізнявся у пацієнтів з бляшковою, лінійною склеродермією та склероатрофічним ліхеном, проте при ідіопатичній атрофодермії рівень цього біомаркери був вірогідно вищим ($p < 0,05$). Не було встановлено гендерних відмінностей щодо вмісту ендотеліну-1 між жінками та чоловіками ($p > 0,05$).

Одночасно, рівень ендотеліну-1 показав вікову залежність при вогнищевій склеродермії, вірогідно підвищуючись як у пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$), так і у хворих старше 70 років ($p < 0,05$). Вміст ендотеліну-1 був вірогідно вищим (на 30,4%) при площі шкірного ураження більше 5,0% проти вмісту біомаркера при площі ураження до 5,0%, $p < 0,05$. Подібну залежність встановлено за аналізу вмісту ендотеліну-1 при важкому перебізі захворювання, де вміст біомаркеру підвищувався на 17,6%, $p < 0,05$.

В роботі встановлено значне підвищення проліферативної функції ендотелію за вістом VEGF-A при вогнищевій склеродермії порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності виявлено більш високий вміст VEGF-A у пацієнтів жіночої статі проти чоловічої ($p < 0,05$). Рівень васкулоендотеліального фактора росту вірогідно підвищувався при ранньому прогресуванні захворювання – в перші 2 роки після початку клінічних проявів проти групи пацієнтів з повільним прогресуванням – більше 6 років ($p < 0,05$). Відмічено U-подібну вікову залежність патогенезу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактору у пацієнтів 20-35 років ($p < 0,05$) та подальшим наростанням з 35 до 55 років ($p < 0,05$) пг/мл. Максимальний вміст фактору росту судинного ендотелію при вогнищевій склеродермії встановлено у пацієнтів після 55 років ($p < 0,05$), $p < 0,05$.

За оцінки вмісту фактору росту судинного ендотелію при різних шкірних формах вогнищевої склеродермії, було виявлено, що найвищий вміст маркера проліферативної дисфункції ендотелію спостерігався при класичній бляшкоподібній формі ($p < 0,05$), найнижчий – при ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні ($p < 0,05$), вірогідно не відрізняючись при склероатрофічному ліхені ($p > 0,05$) та лінійній склеродермії ($p > 0,05$). Окрім того, рівень VEGF-A був більшим на 28,2% при склеродермічному ураженні більше 5,0% шкіри, $p < 0,05$. При перебігу середньої важкості вміст VEGF-A підвищувався на 21,7%, порівняно з легким.

Встановлено значне підвищення вмісту молекули адгезії VCAM при шкірній формі склеродермії порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності вмісту VCAM - у жінок було встановлено більш високий рівень біомаркери порівняно з чоловіками ($p < 0,05$). За аналізу вікової залежності вмісту молекули адгезії, було виявлено U-подібну залежність – найбільший вміст у пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$) та хворих віком 55-70 років ($p < 0,05$). Домінування адгезивного фенотипу патогенезу вогнищевої склеродермії доведено для хворих з тривалістю захворювання до 2-х років ($p < 0,05$), порівняно з тривалістю хвороби 2-6 років та більше 6 років. Проте, вірогідної різниці вмісту VCAM залежно від площі склеродермічного ураження та важкості захворювання не було встановлено.

При вивченні стану ендотоксикозу про який свідчать показники перекисного окислення білків було встановлено значне збільшення рівня динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру та динітрофенілгідрозонів основного характеру у всіх хворих з вогнищевою склеродермією проти групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). Встановлено вікову залежність рівня окисної модифікації білків карбонільних груп у пацієнтів з вогнищевою склеродермією та вірогідний приріст рівня динітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру у віці старше 70 років ($p < 0,05$). Також відмічено достовірне збільшення рівня окисної модифікації білків – карбонільних груп при тривалості захворювання більше 2-х років ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між чоловіками та жінками за даними показниками виявлено не було ($p > 0,05$). Окрім того, не встановлено залежності рівня динітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру від площі ураження ($p > 0,05$) та важкості перебігу ($p > 0,05$).

Серед показників перекисного окиснення ліпідів встановлено вірогідне підвищення концентрації гідроперекисів – більш ніж на 20,0% в групі пацієнтів з ВС порівняно з контролем ($p < 0,05$). Гендерної залежності щодо вмісту гідроперекисів, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду не встановлено ($p > 0,05$). Як наслідок надмірної активації гідроперекисів

відбувалось підвищення рівня дієнових кон'югатів в 2,16 разів ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду на 72,3% ($p < 0,05$) проти групи практично здорових осіб. Окрім того, встановлено вірогідні коливання ($p < 0,05$) вмісту гідроперекисів ($p < 0,05$), рівня дієнових кон'югатів ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду за типом U- подібної залежності у пацієнтів зі вогнищевою склеродермією до 20 років ($p < 0,05$) та після 55 років ($p < 0,05$). Встановлено приріст вмісту ГП на 22,7%, ДК на 28,1% та МДА на 28,9% при верифікації у пацієнта з ВС розповсюдженості шкірного ураження більше 5,0%. Подібну закономірність встановлено за оцінки показників окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від важкості захворювання. Зокрема, при перебізі середньої важкості, вміст гідроперекисів збільшувався на 19,3% ($p < 0,05$), дієнових кон'югатів на 17,4% ($p < 0,05$), малонового діальдегіду – на 20,2% ($p < 0,05$).

За оцінки вмісту окисної модифікації ліпідів у пацієнтів залежно від перебігу захворювання та його тривалості було виявлено лінійну залежність та більш виражене збільшення вмісту гідроперекисів через 2-6 років та при зверненні більш, ніж через 6 років відносно групи пацієнтів, де звернення було до 2-х років ($p < 0,05$). Подібну лінійну закономірність виявлено також для вмісту малонового діальдегіду та приріст його при збільшенні тривалості захворювання ($p < 0,05$).

З метою дослідження стану системи антиоксидантного захисту в роботі вивчалась активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) в сироватці, співвідношення СОД/КТ, а також рівень глутатіонредуктази та відновленого глутатіону в плазмі крові хворих на вогнищеву склеродермію порівняно з групою практично здорових осіб. Встановлено зниження активності СОД на 12,6% ($p < 0,05$), підвищення активності каталази в 2,17 разів ($p < 0,05$), а також зниження співвідношення СОД/КТ до $5,71 \pm 1,17$ Од. ($p < 0,05$). Виявлено зниження вмісту глутатіону відновленого на 51,0% ($p < 0,05$) та його пов'язаного ензиму – глутатіонредуктази в 2,11 разів ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності показників системи антиоксидантного захисту в плазмі

у хворих на вогнищеву склеродермію слід сказати, що за більшістю показників вірогідної різниці між чоловіками та жінками з ВС не встановлено. Виключення становив вміст глутатіону відновленого, який зростав у пацієнтів жіночої статі на 4,2%, порівняно з чоловіками ($p < 0,05$).

Доведено значення стану оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії у віковій групі старше 70 років, де активність СОД ($p < 0,05$) та СОД/КТ ($p < 0,05$), глутатіонредуктази ($p < 0,05$) та глутатіону відновленого ($p < 0,05$) була вірогідно нижча, ніж в інших вікових групах, активність каталази – вірогідно вища ($p < 0,05$).

Було виділено вірогідну роль системи АОЗ при тривалості ВС до 2-х років зі зменшенням активності СОД (на 5,9%) та співвідношення СОД/КТ (на 3,2%) на фоні підвищення активності КТ (на 3,2%), зменшення активності ГТР (на 2,8%) та ГТ відновленого (на 2,8%) порівняно з хворими з перебігом ВС більше 2-х років.

Виявлено підвищення ролі оксидативного стресу при ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні за активності СОД ($p < 0,05$) порівняно з іншими формами, ролі високого рівня каталази при склероатрофічному ліхені ($p < 0,05$), співвідношення СОД/КТ при склероатрофічному ліхені ($p < 0,05$) та ідіопатичній атрофодермії ($p < 0,05$). Відносно системи глутатіону було встановлено більш суттєве зниження активності глутатіонредуктази та вмісту глутатіону відновленого при всіх клінічних шкірних формах ВС відносно бляшкової форми: склероатрофічному ліхені (на 3,2% та 4,8%), лінійній склеродермії (на 5,0% та 7,0%), ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні (на 5,8% та 4,8%). Виявлено вірогідне зниження всіх складових системи АОЗ у пацієнтів з площею ураження шкіри понад 5,0%. Зокрема, активність СОД знижувалась на 7,4% ($p < 0,05$), а каталази та ГТР підвищувався на 19,6% та 8,1% ($p < 0,05$) при більшій площі ураження. Логічним було зниження співвідношення СОД/КТ на 29,1% ($p < 0,05$) та вмісту глутатіону відновленого на 14,4% ($p < 0,05$). Подібні результати отримано за оцінки рівня компонентів системи антиоксидантного захисту залежно від важкості захворювання. У пацієнтів з середнім ступенем важкості дерматозу виявлено вміст зниження

активності СОД на 7,1% ($p < 0,05$) та підвищення активності КТ на 12,9% ($p < 0,05$). Співвідношення СОД/КТ знижувалось на 20,7% ($p < 0,05$). Стан системи глутатіону характеризувався зменшенням зниженням активності ГТР на 13,0% та рівня глутатіону відновленого на 14,7% ($p < 0,05$) при більш важкому перебігу ВС.

Наступним завданням роботи було проаналізувати взаємозв'язок між різними біомаркерами (ендотеліном-1, VEGF-A, VCAM) та показниками ендогенної інтоксикації у хворих з ВС. Було виявлено вірогідний прямий регресійний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та продуктами окисної модифікації білків ($r = 0,39$, $p < 0,05$, Ендотелін-1 = $2,1231 + 0,20518 * E430$), проте, зворотній зв'язок між маркером системи АОЗ глутатіонредуктазою та вмістом ендотеліну-1 ($r = -0,36$, $p < 0,05$, ГТР = $13,539 - 0,2145 * \text{Ендотелін}$). Стосовно проліферативної та вазоконстрикторної функцій ендотелію було виявлено прямий зв'язок VEGF-A ($r = 0,34$, $p < 0,05$) з рівнем ендотеліну-1.

Між вмістом VEGF-A та каталазою встановлено позитивний середньої сили регресійний зв'язок на рівні $r = 0,34$ ($p < 0,05$, VEGF = $-134,4 + 86,053 * \text{Каталаза}$), щодо вмісту VEGF-A та глутатіонпероксидази – негативний регресійний зв'язок ($r = 0,30$, $p < 0,05$, ГТР = $4,1551 - 0,23 * \text{VEGF}$). Натомість, наростання вмісту VEGF-A супроводжувалось наростанням вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові, ($r = 0,36$, $p < 0,05$, МДА = $3,8642 + 0,183 * \text{VEGF}$). Подібну закономірність виявлено відносно вмісту молекули адгезії VCAM та рівнем продуктів перекисного окиснення ліпідів – позитивний вірогідний регресійний зв'язок відносно рівня малонового діальдегіду ($r = 0,34$, $p < 0,05$, МДА = $3,4995 + 0,653 * \text{VCAM}$).

Встановлено прямий вірогідний зв'язок між вмістом динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру у хворих на вогнищеву склеродермію ОМБ-КГ та рівнем дієнових кон'югатів ($r = 0,35$, $p < 0,05$, ДК = $2,0654 + 0,09525 * E370$). Зв'язок системи антиоксидантного захисту, представлени СОД та вмістом динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру представлено вірогідною зворотньою регресійною залежністю середньої сили

($r=-0,37$, $p<0,05$) та рівнянням регресії: $\text{СОД}=54,238-0,2006*\text{E430}$. Зв'язок між ОМБ-КГ та активністю каталази був вірогідний, позитивного характеру, середньої сили ($r=0,35$, $p<0,05$, $\text{Каталаза}=5,3881+0,04552*\text{E430}$).

Підвищення вмісту глутатіону відновленого сприяло зменшенню рівня динітрофенілгідразонів основного характеру в плазмі крові ($r=-0,32$, $p<0,05$), проте, наростання каталази супроводжувалось збільшенням рівня дієнових кон'югатів ($r=0,32$, $p<0,05$) та гідроперекисів ($r=0,39$, $p<0,05$). Падіння вмісту глутатіону відновленого при вогнищевій склеродермі корелювало зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду ($r=-0,32$, $p<0,05$) та було представлено рівнянням лінійної регресії: $\text{МДА}=5,3410-0,9386*\text{Глутатіон}_{\text{Відновл.}}$

Таким чином ми встановили, що у хворих на ВС формується несприятливий метаболічно-токсичний патерн, який характеризується зростанням вмісту показників ендотеліальної функції, ендотоксикозу, вираженості оксидативного стресу (пероксидації ліпідів та протеїнів) на тлі виснаження системи антиоксидантного захисту. Найбільш виразні зміни реєструються у пацієнтів з віком, більшою важкістю, та тривалістю захворювання.

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

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: 2, 3, 4, 6 (див. «Анотація»).

РОЗДІЛ 5.

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ВОГНИЩЕВОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ З КОРЕКЦІЄЮ РІВНІВ ТОКСИЧНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ

5.1 Зміни показників ендотеліальної дисфункції, ендогенної інтоксикації та стану системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в процесі комплексної терапії у хворих на вогнищеву склеродермію.

Одним із завдань дисертаційного дослідження було оцінити рівні та ефективність корекції виявлених порушень функції ендотелію, ендогенної інтоксикації та стану системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в процесі комплексного лікування у хворих на вогнищеву склеродермію.

У зв'язку з цим становить інтерес ефективності метаболічних засобів, що містять в своєму складі природні метаболіти з ендотеліопротекторною дією (L- аргінін, α -ліпоєву кислоту), а також мають властивості метаболічної енергокорекції, антигіпоксичну та антиоксидантну активність, впливають на процеси енергоутворення в клітині, що зменшує продукцію вільних радикалів і відновлює активність ферментів антиоксидантної системи [22, 23, 201, 210,243].

Поряд з цим, корекцію рівнів токсично-метаболічних процесів в організмі хворих при ВС здійснювали за допомогою фізіотерапевтичного методу, заснованого на застосуванні ультрафонофорезу з гіалуронідазою.

Для реалізації поставленої мети проводили дослідження в двох групах пацієнтів з ВС.

В групі порівняння (n=38) призначалося лікування відповідно до клінічних рекомендацій при даній нозології (пеніцилін-G 1 млн. ОД внутрішньом'язево двічі на день 10 днів, лідаза 64 ОД 1,0 мл внутрішньом'язево через день 10 доз,

скловидне тіло 2 мл внутрішньом'язево через день 10 доз, вітаміни А та Е 1 капсула 1 раз на день 4 тижні, ксантинола нікотинат 1 т тричі на день 4 тижні. Також в цій групі призначалось місцеве лікування гідрокортизонова мазь двічі на день 4 тижні).

В основній групі (n=40, 51,3%) пацієнти середнього ступеня важкості ВС одержували базисне лікування з додаванням L-аргініну - тівортину по 1 ложці двічі на день 2 тижні, тіоктової кислоти - еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, кремнію діоксиду колоїдного - альфа-ліпону 300мг 1 раз на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, а також ультрафонофорезу з гіалуронідазою - лонгідазою 3000 МЕ 1раз на день 7 процедур.

Було встановлено зменшення вмісту ендотеліну-1 через 6 місяців після лікування в групі порівняння (з 8,22 (5,99-10,9) пг/мл до 5,45 (4,99-6,26) пг/мл) та в основній групі (з 8,24 (6,96-10,2) пг/мл до 3,61 (2,42-4,84) пг/мл), рис. 5.1.

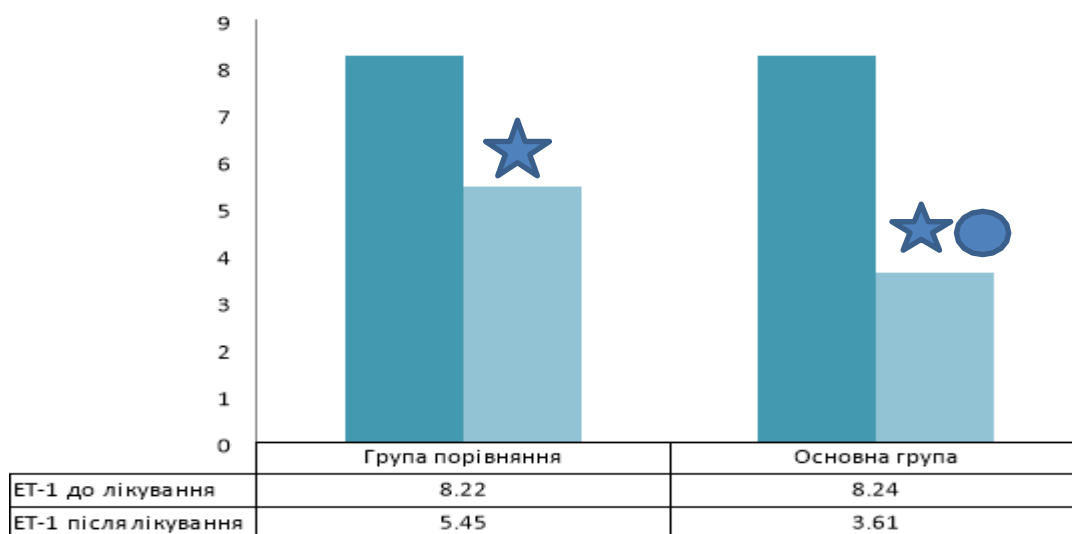


Рисунок 5.1 - Вміст ендотеліну-1 при різних режимах терапії в динаміці лікування

Примітка:



- вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);



- вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$)

В основній групі (n=40) комплексну терапію призначали залежно від ступеня важкості ВС: при легкому ступені важкості основна терапія поєднувалась із додаванням L-аргініну - тівортіну по 1 ложці двічі на день 2 тижні, тіоктової кислоти - еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, кремнію діоксиду колоїдного - альфа-ліпону 300мг 1 раз на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, а також ультрафонофорезом з лонгідазою 3000 МЕ 1 раз на день 7 процедур. При середньому ступені важкості: L-аргініну - тівортіну по 1 ложці двічі на день 3 тижні, тіоктової кислоти - еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, кремнію діоксиду колоїдного - альфа-ліпону 300мг 2 рази на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, ультрафонофорезу з лонгідазою 3000 МЕ 1 раз на день 10 днів.

При базисному лікуванні ступінь зменшення ендотеліну-1 досягала 50,8% ($p < 0,05$), при комплексному лікуванні – 128,0% ($p, p_1 < 0,05$).

На наступному етапі нами було визначено терапевтичну ефективність кожного з напрямків запропонованої терапії. За критерій ефективності, в даному випадку, приймалася здатність обраного напрямку терапії нормалізувати вміст ендотеліну-1 до рівня контрольної групи (3,57 (3,05-3,92) пг/мл).

Для досягнення даної мети проводився підрахунок абсолютної кількості хворих з позитивним ефектом лікування щодо певного показника до кількості хворих з відсутністю бажаного клінічного ефекту або негативною динамікою, тобто проводилась оцінка впливу препаратів на проміжні («сурогатні») точки, на основі чого вираховувалися абсолютний та відносний ефекти (АЕ, ВЕ), терапевтична користь, та відношення шансів (ВШ) між досліджуваними препаратами.

Відносно рівня ендотеліну-1 за цільову («сурогатну») точку приймався вміст біомаркера на рівні 3,57 пг/мл.

Таким чином, в даному випадку позитивний або негативний ефекти та відмінності між лікуванням за різними напрямками можна оцінювати за наслідками лікування – кінцевими або проміжними «сурогатними» точками. Будь який вихід лікування має два можливих наслідки, які можна визначити поняттями «є ефект» або «немає ефекту». Окрім того, визначення переважної дії того чи

іншого методу лікування на певний параметр за оцінкою середніх величин є недостатньо інформативним, особливо якщо ефект є однонаправленим.

Тому в проведеному дисертаційному дослідженні порівняння ефектів базисної терапії та комплексної терапії із додаванням ендотеліопротекторів, антиоксидантів та дезінтоксикаційних препаратів ґрунтувалося не лише на оцінці вихідних середніх показників та цих же показників в динаміці лікування, а з врахуванням наслідків лікування з підрахунком абсолютної кількості пацієнтів, у яких було отримано очікуваний ефект та кількості хворих, де очікуваний ефект не було отримано. На основі цього вираховувались абсолютний (АЕ, %) та відносний (ВЕ) терапевтичні ефекти, терапевтична користь (різниця АЕ) препаратів, а також відношення шансів (ВШ) дії препаратів на той чи інший параметр, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ, що дозволило більш об'єктивно оцінити дію базисної та комплексної терапії на вивчаємі показники.

Результати терапевтичної ефективності за додавання ендотеліопротекторів, антиоксидантів та дезінтоксикаційних засобів при вогнищевій склеродермії наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно судиннорухової функції ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	39,0	36,0	0,53 [0,34-0,81]	0,65 [0,08-0,57]
Основна група (n=40)	75,0		p<0,05	p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Встановлено, що за критерієм нормалізації судиннорухової функції ендотелію призначення базисної терапії характеризувалось 39,0% абсолютного ефекту (АЕ, %), додавання комплексної терапії збільшувало

терапевтичну ефективність (ТЕ, %) на 36,0% з досягненням абсолютного ефекту (АЕ) на рівні 75,0%, відносної ефективності (ВЕ) - 0,53 [0,34-0,81] ($p < 0,05$), відношення шансів (ВШ) - 0,65 [0,08-0,57] ($p < 0,05$), табл. 5.1.

Вміст фактора росту судинного ендотелію в динаміці проспективного спостереження через 6 місяців лікування наведений на рисунку 5.2.

Рівень біомаркера, що характеризує порушення проліферативної функції ендотелію зменшувався на 185,3% ($p < 0,05$) в основній групі (з 422,0 (195,0-662,8) пг/мл до 147,9 (118,5-192,5) пг/мл), в групі порівняння – на 78,9% (з 431,5 (226,0-616,3) пг/мл до 240,0 (218,2-276,1) пг/мл), ($p, p_1 < 0,05$), рис. 5.2.

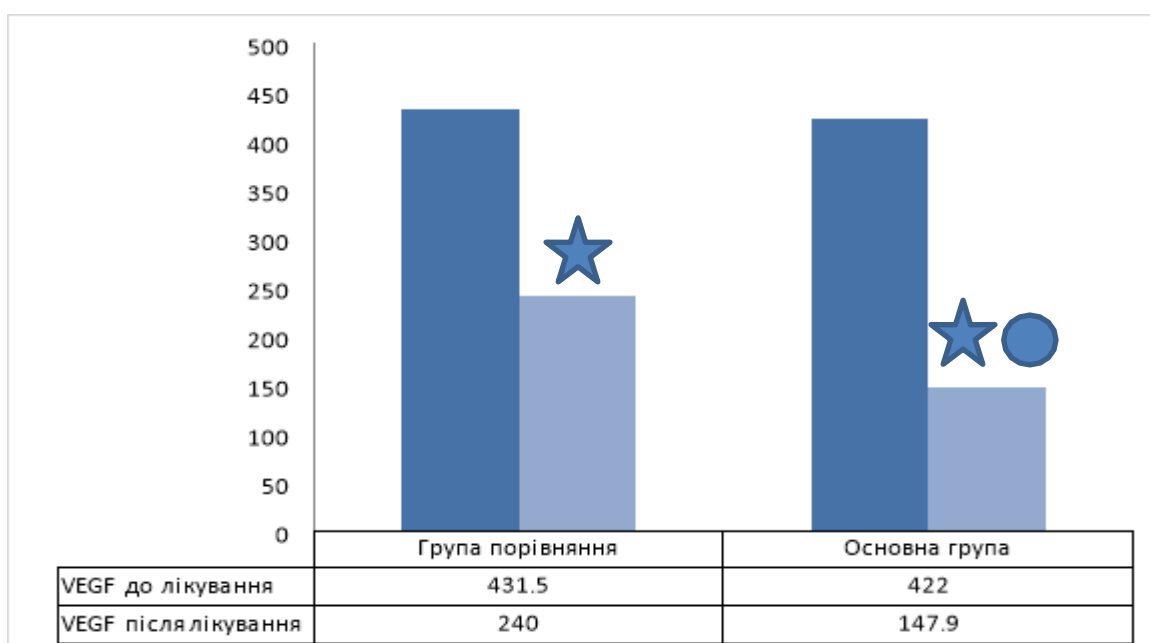


Рисунок 5.2 - Вміст фактора росту судинного ендотелію при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка:



- вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);

- вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$)

Тобто, фактично, за рівнем васкулоендотеліального фактора росту комплексна терапія із включенням базисної терапії та ендотеліопротекторів, антиоксидантів та дезінтоксикаційних засобів була майже втричі ефективнішою, ніж застосування тільки базисної терапії.

Наступним завданням була оцінка показників абсолютної та відносної терапевтичної ефективності обраних напрямків фармакотерапії у хворих з вогнищевою склеродермією. За цільовий рівень біомаркеру був прийнятий вміст VEGF у пацієнтів контрольної групи – 108,2 (78,3-130,4 пг/мл), табл. 5.2.

Бажаним позитивним ефектами щодо проліферативної функції ендотелію було зниження рівня вмісту VEGF до рівня, що верифікований у практично здорових осіб. По кожному параметру вираховувалась абсолютна кількість хворих, у яких досягнуто бажаний ефект та кількість хворих, де ефект не досягався, табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно проліферативної функції ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	32,0	31,0	0,51 [0,29-0,85]	0,46 [0,11-0,71]
Основна група (n=40)	63,0		p<0,05	p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Якщо показники відносного терапевтичного ефекту та відношення шансів наближені до одиниці – це свідчить про відсутність переваги одного методу лікування щодо іншого відносно даного параметру. У випадках, якщо ВЕ та ВШ більше одиниці – це свідчить про більш виражений ефект базисної терапії, відповідно ВЕ та ВШ менше одиниці засвідчують користь комплексної терапії.

Доведено, що абсолютна терапевтична ефективність комплексної терапії вогнищевої склеродермії із застосуванням ендотеліопротекторів антиоксидантів та дезінтоксикаційних засобів та зниженням вмісту VEGF до цільового рівня становила 63,0% проти 32,0% абсолютної ефективності базисної терапії, табл. 5.2.

Додатній терапевтичний ефект встановлений на рівні 31,0%. Встановлено вірогідні показники відносної ефективності (0,51 [0,29-0,85], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,46 [0,11-0,71], $p < 0,05$) за критерієм впливу на проліферативну функцію ендотелію за застосування комплексної терапії із включенням L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного проти виключно базисної терапії, табл. 5.2.

Наступною задачею нашої дисертаційної роботи було вивчити вплив обраних терапевтичних стратегій на адгезивну функцію ендотелію в динаміці тривалого контрольованого спостереження у хворих на вогнищеву склеродермію, біомаркером якої був вміст молекули клітинної адгезії VCAM.

За аналізу коливань вмісту VCAM до призначення лікування та через 6 місяців після початку терапії, були отримані результати, що представлені на рис. 5.3.

Встановлено зменшення рівня VCAM в групі порівняння з 686,9 (524,2-852,4) пг/мл до 460,5 (410,6-538,6) пг/мл (49,1%, $p < 0,05$), а також зменшення вмісту молекули адгезії в основній групі з 669,5 (484,5-882,1) пг/мл до 353,4 (329,3-390,8) пг/мл, 89,5% ($p, p_1 < 0,05$), рис. 5.3.

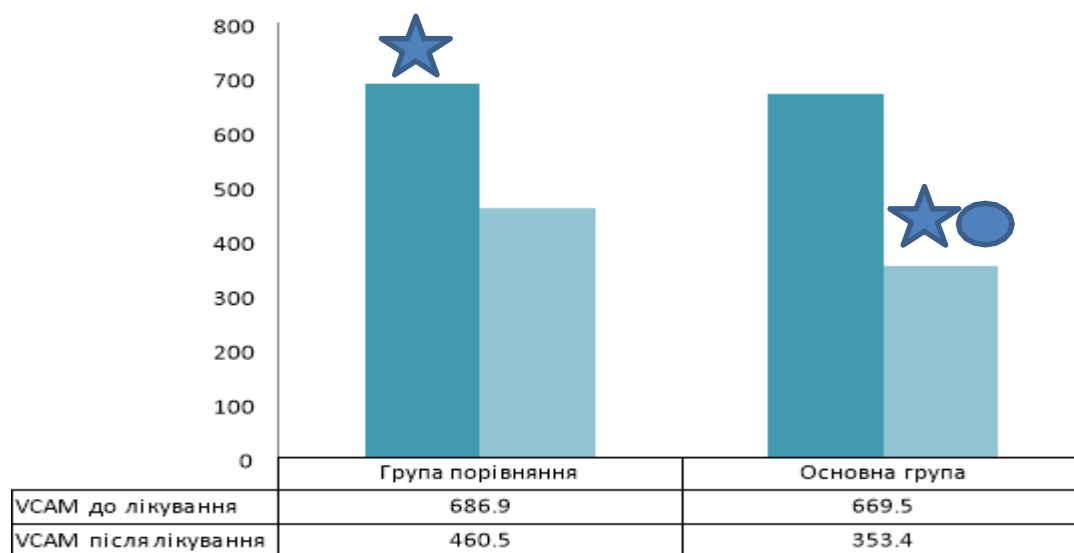


Рисунок 5.3 - Вміст молекули клітинної адгезії при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка:



- вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);

- вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

Для визначення показників терапевтичної ефективності різних режимів терапії у хворих з вогнищевою склеродермією був обраний цільовий рівень вмісту молекули адгезії, що становив 338,3 пг/мл у практично здорових осіб.

Отримані дані представлені в таблиці 5.3. Абсолютна ефективність (АЕ) комплексної терапії становила 88,0%, що перевищувало ефективність базисної терапії на 25,0%, де АЕ сягала 63,0%. При цьому, були встановлені вірогідні показники відносної ефективності (0,72 [0,55-0,95], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,24 [0,08-0,77]), $p < 0,05$, табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно адгезивної функції ендотелію у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	63,0	25,0	0,72 [0,55-0,95]	0,24 [0,08-0,77]
Основна група (n=40)	88,0		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Розвиток оксидативного стресу та ендотоксикозу при ВС є підґрунтям для використання в лікуванні цього захворювання антиоксидантної та дезинтоксикаційної терапії, що призводить до зниження експресії матриксних білків і внутрішньоклітинної продукції АФК, корекції мікроциркуляторних розладів. У зв'язку з цим становлять інтерес препарати, що є донаторами оксиду азоту, природніми антиоксидантами та наділені детоксикаційними властивостями [7, 201, 243].

Тому наступним завданням нашої роботи було вивчити вплив комплексної терапії на розвиток ендотоксикозу перекисного окиснення білків та ліпідів, ступінь системи антиоксидантного захисту.

Зокрема, вміст продуктів окисної модифікації протеїнів вивчався за динамікою динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру через місяців контрольованого спостереження.

Рівень динітрофенілгідразонів нейтрального характеру (Е370) при різних режимах терапії в динаміці лікування наведений на рис. 5.4.

Виявлено вірогідне зменшення динітрофенілгідразонів нейтрального характеру в обох групах лікування – базисної терапії (на 47,5%, з $4,47 \pm 0,42$ до $3,03 \pm 0,40$ нмоль/мг, $p < 0,05$) та комплексної терапії (на 71,6%, з $4,36 \pm 0,40$ до $2,54 \pm 0,37$ нмоль/мг, $p, p_1 < 0,05$), рис. 5.4.

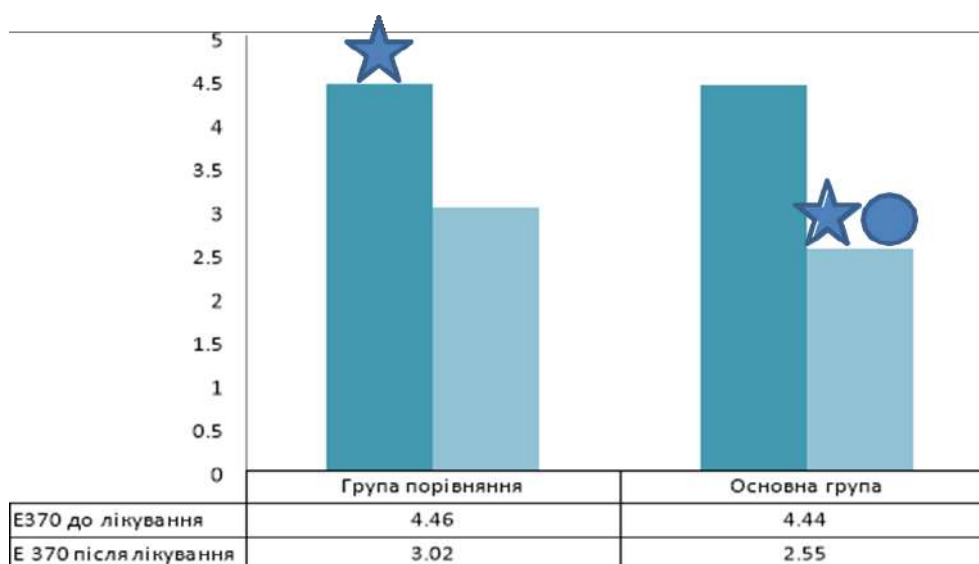


Рисунок 5.4 - Рівень динітрофенілгідразонів нейтрального характеру при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка:



- вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
- вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

За оцінки терапевтичних ефектів базисної та комплексної терапії стосовно динітрофенілгідразонів нейтрального характеру у пацієнтів з вогнищевою склеродермією цільовим критерієм вважався вміст продуктів Е370 на рівні контрольної групи – $1,67 \pm 0,22$ нмоль/мг.

Таблиця 5.4

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно динітрофенілгідразонів нейтрального характеру у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	33,0	27,0	0,56 [0,34-0,91] p<0,05	0,33 [0,14-0,82] p<0,05
Основна група (n=40)	60,0			

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

За даним критерієм було встановлено АЕ базисної терапії на рівні 33,0%, комплексної терапії – 60,0%, ТЕ комплексної терапії – 27,0%, ВЕ - 0,56 [0,34-0,91] (p<0,05), ВШ - 0,33 [0,14-0,82] (p<0,05), табл. 5.4.

Рівень динітрофенілгідразонів основного характеру в групі порівняння через 6 місяців зменшувався на 40,7% (з 31,8±3,24 до 22,6±2,04 нмоль/мг, p<0,05), в основній групі – на 73,5% (з 32,1±3,23 до 18,5±2,18 нмоль/мг, p, p₁<0,05), рис. 5.5.

АЕ базисної терапії ВС щодо вмісту динітрофенілгідразонів основного характеру (цільовий критерій – 16,2±0,82 у.о. у практично здорових осіб) становила 26,0%, комплексної терапії – 50,0% (терапевтична ефективність – 24,0%), ВЕ - 0,53 [0,28-0,97] (p<0,05), «шанси» - 0,36 [0,14-0,92] (p<0,05), табл. 5.5.

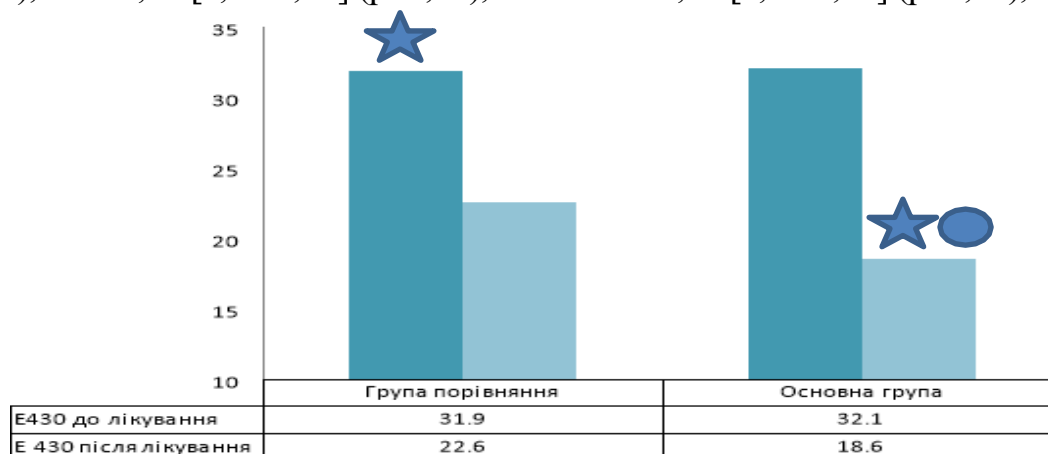


Рисунок 5.5 - Рівень динітрофенілгідразонів основного характеру при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка: ★ вірогідність різниці показників в динаміці лікування (p<0,05);
● вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння (p₁<0,05).

Таблиця 5.5

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно динітрофенілгідразонів основного характеру у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	26,0	24,0	0,53 [0,28-0,97]	0,36 [0,14-0,92]
Основна група (n=40)	50,0		p<0,05	p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Стосовно продуктів перекисного окиснення ліпідів в динаміці контрольованого спостереження вивчався вміст дієнових кон'югатів, гідроперекисів та малонового діальдегіду.

Встановлено зниження рівня дієнових кон'югатів на 52,7% в групі комплексної терапії (з $2,49 \pm 0,10$ до $1,63 \pm 0,16$ од.опт.щ./мл), що було на 15,7% більше, ніж в групі порівняння (з $2,48 \pm 0,13$ до $1,81 \pm 0,16$ од.опт.щ./мл, на 37,0%, $p, p_1 < 0,05$), рис. 5.6.

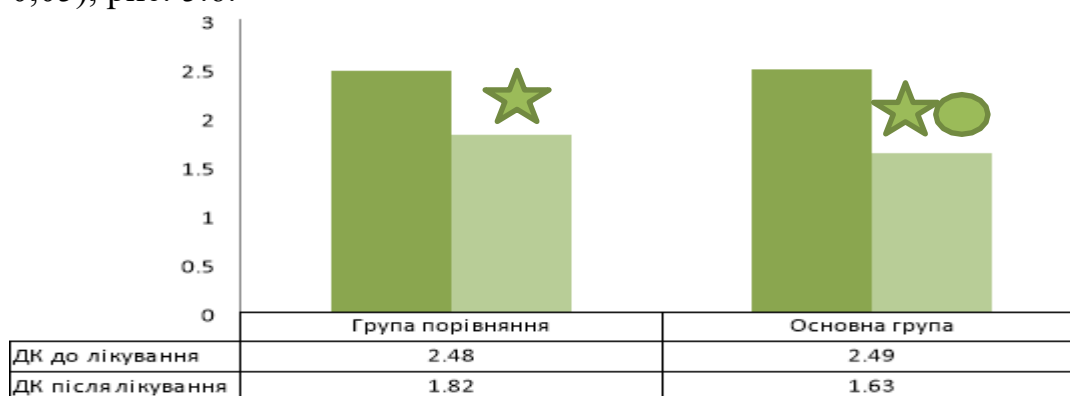


Рисунок 5.6 - Рівень дієнових кон'югатів (ДК) при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка: ★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

За абсолютною ефективністю встановлено 33,0% терапевтичної користі при додаванні ендотеліопротекторів антиоксидантів та дезінтоксикаційних

засобів до комплексного лікування з вірогідними показниками відносної ефективності (0,59 [0,41-0,86], $p < 0,05$) та відношенням шансів (0,23 [0,08-0,61], $p < 0,05$), табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно рівня дієнових кон'югатів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	47,0	33,0	0,59 [0,41-0,86]	0,23 [0,08-0,61]
Основна група (n=40)	80,0		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Також доведено вірогідне зниження вмісту гідроперекисів – як в основній групі (з $59,0 \pm 3,22$ до $51,5 \pm 2,87$, на 14,6%), так і в групі порівняння (з $59,1 \pm 3,94$ до $54,9 \pm 2,91$, на 7,7%), $p, p_1 < 0,05$. При додаванні комплексної терапії рівень гідроперекисів знижувався на 14,6% порівняно з 7,6% базисного лікування, рис. 5.7.

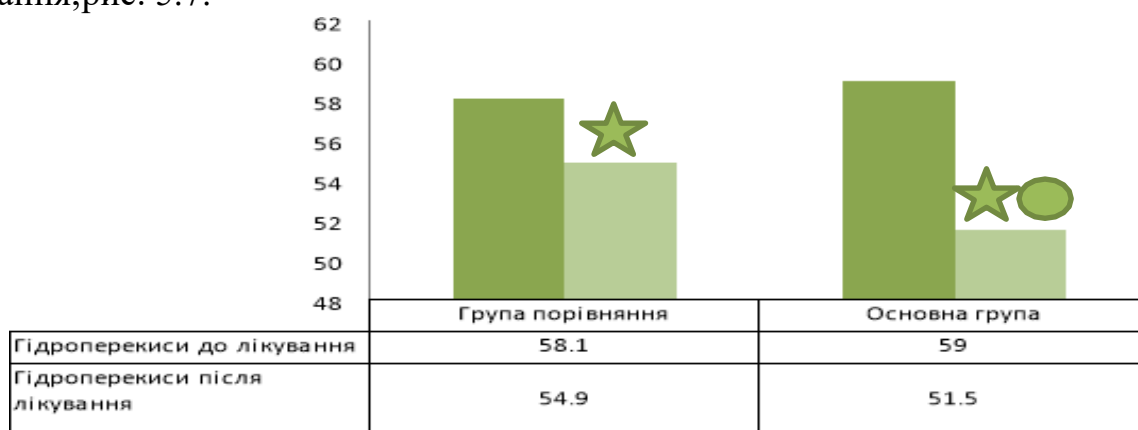


Рисунок 5.7 - Вміст гідроперекисів при різних режимах терапії в динаміці лікування

Примітка: ☆ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

АЕ комплексного лікування щодо вмісту гідроперекисів становила 75,0% проти 53,0%, ТЕ – 22,0%, ВЕ - 0,70 [0,49-0,99] ($p<0,05$), ВШ - 0,37 [0,14-0,96] ($p<0,05$), табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно вмісту гідроперекисів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контролюваного спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	53,0	22,0	0,70	0,37
Основна група (n=40)	75,0		[0,49-0,99] $p<0,05$	[0,14-0,96] $p<0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Цільовий рівень показника в групі практично здорових осіб встановлений як $45,8\pm 3,75\%$. Вміст малонового діальдегіду зменшувався на 45,9% в основній групі (з $3,97\pm 0,31$ до $2,72\pm 0,27$ Од.) та на 21,1% в групі порівняння (з $3,96\pm 0,33$ до $3,27\pm 0,41$ Од., $p_1<0,05$), рис. 5.8.

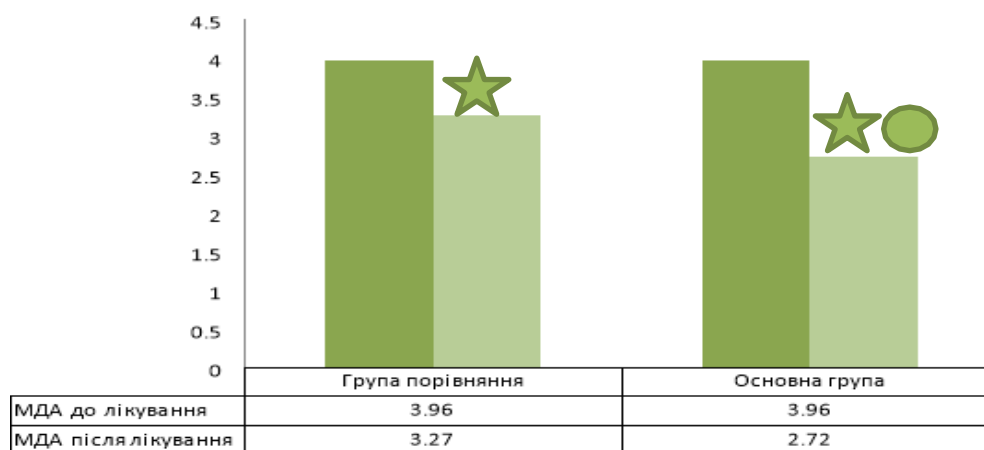


Рисунок 5.8 - Вміст малонового діальдегіду (МДА) при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка: ☆ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p<0,05$);

● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1<0,05$).

Терапевтична користь комплексного лікування стосовно вмісту МДА (вміст у практично здорових – $2,29 \pm 0,39$ мкмоль/л) становила 41,0% (АЕ – 80,0%, проти АЕ – 39,0%), відносна ефективність - 0,49 [0,32-0,75] ($p < 0,05$), шанси - 0,16 [0,06-0,45] ($p < 0,05$), табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно рівня малонового діальдегіду у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	39,0	41,0	0,49 [0,32-0,75] $p < 0,05$	0,16 [0,06-0,45] $p < 0,05$
Основна група (n=40)	80,0			

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Поряд зі зниженням вмісту дієвих кон'югатів, МДА та гідроперекисів в динаміці лікування спостерігалось підвищення рівня глутатіону відновленого, рис. 5.9. Даний природній антиоксидант збільшувався з $1,46 \pm 0,08$ до $1,99 \pm 0,23$ мкмоль/л в основній групі (36,3%) та з $1,47 \pm 0,09$ до $1,73 \pm 0,17$ мкмоль/л - в групі порівняння (17,7%).

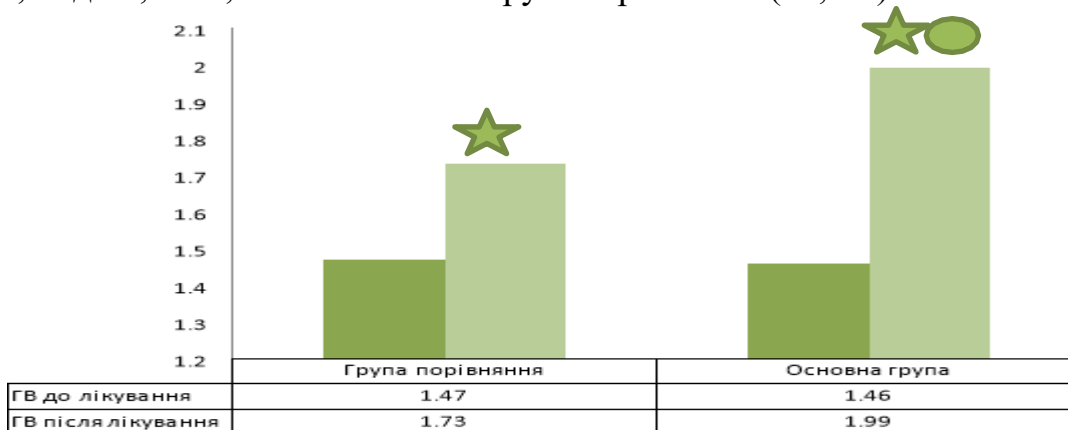


Рисунок 5.9 - Вміст глутатіону відновленого (ГВ) при різних режимах терапії в динаміці лікування

Примітка: ★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
 ● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно вмісту глутатіону відновленого у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження наведені в таблиці 5.9. Цільовий рівень глутатіону відновленого у практично здорових осіб – $2,21 \pm 0,08$ мкмоль/л.

Терапевтична користь при додаванні ендотеліопротекторів антиоксидантів та дезинтоксикаційних засобів встановлена на рівні 24,0%, відносна ефективність - 0,59 [0,35-0,99] ($p < 0,05$), відношення шансів - 0,38 [0,15-0,96] ($p < 0,05$).

Таблиця 5.9

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно вмісту глутатіону відновленого у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	34,0	24,0	0,59 [0,35-0,99] $p < 0,05$	0,38 [0,15-0,96] $p < 0,05$
Основна група (n=40)	58,0			

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Оцінка загальної антиоксидантної активності периферичної крові пацієнтів з ВС, які отримували різні види терапії також свідчить про позитивні ефекти комплексної терапії, при якій активність системи антиоксидантного захисту достовірно зростає за показниками супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази, що представлено в наступному підрозділі дисертаційної роботи.

Зокрема, у співставленні з групою порівняння, в основній групі відзначено збільшення загальної антиоксидантної активності за активністю супероксиддисмутази на 15,4% (з $37,7 \pm 4,38$ до $43,5 \pm 2,21$ ум.од./мг.б, $p < 0,05$), а в групі базисного лікування спостерігалось її збільшення лише на 1,3% (з $38,3 \pm 5,08$ до $38,8 \pm 2,28$, ум.од./мг.б, $p > 0,05$, рис. 5.10).

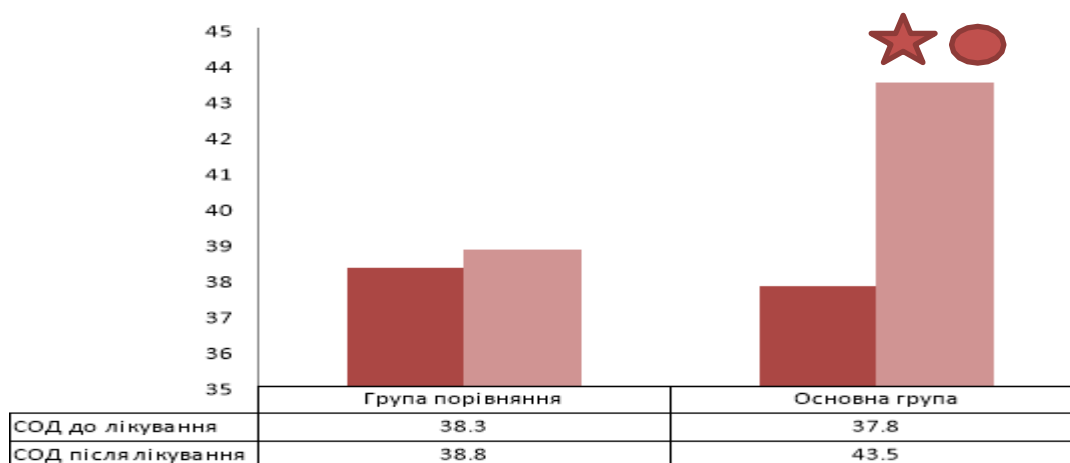


Рисунок 5.10 - Активність супероксиддисмутази (СОД) при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка: ★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
 ● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$)

Терапевтична ефективність комплексного лікування (цільовий рівень – $42,7 \pm 4,27$ ум.од./мг.б СОД) становила 28,0% ($AE_{\text{досл.}} - 75,0\%$ проти $AE_{\text{порівн.}} - 47,0\%$), з вірогідними показниками ВЕ (0,63 [0,43-0,92], $p < 0,05$) та ВШ (0,30 [0,11-0,78], $p < 0,05$) проти базисної терапії, рис. 5.10.

Таблиця 5.10

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно вмісту супероксиддисмутази у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	47,0	28,0	0,63	0,30
Основна група (n=40)	75,0		[0,43-0,92] $p < 0,05$	[0,11-0,78] $p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Зворотню залежність доведено відносно активності каталази – зниження прооксидантного ензиму на 68,2% в основній групі (з $6,88 \pm 0,85$ до $4,09 \pm 0,61$ мккат./л_{Гем.}, $p < 0,05$) проти 46,6% групи порівняння (з $6,85 \pm 0,81$ до $4,67 \pm 0,62$ мккат./л_{Гем.}, $p < 0,05$), рис. 5.11.

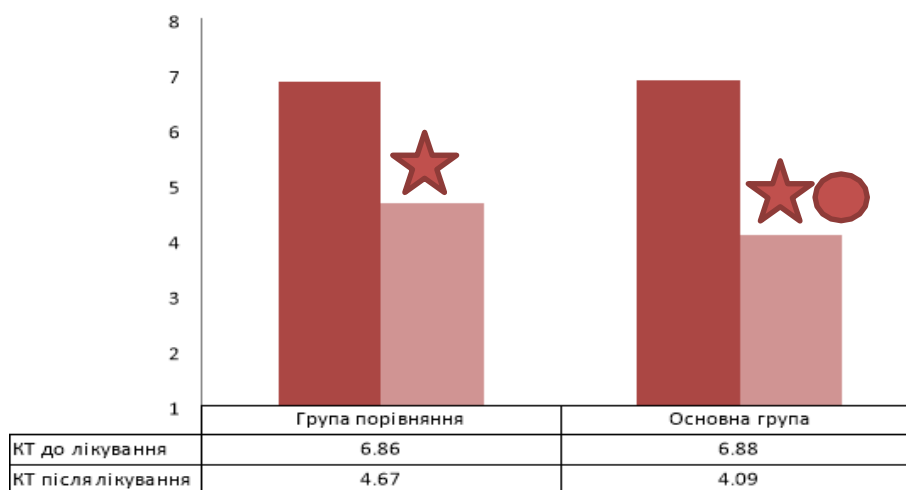




Рисунок 5.11 - Активність каталази (КТ) при різних режимах терапії в динаміці лікування

Примітка:

-  - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
-  - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

Таблиця 5.11

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно вмісту каталази у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через бмісяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	26,0	34,0	0,44	0,24
Основна група (n=40)	60,0		[0,24-0,79]	[0,09-0,62]
			$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

При порівнянні з активністю каталази у практично здорових осіб ($3,17 \pm 0,52$, мккат./л_{гем.}), абсолютна ефективність базисної терапії при ВС становила 26,0%, комплексної терапії – 60,0%, терапевтична користь – 34,0, з вірогідними показниками ВЕ (0,44 [0,24-0,79], $p < 0,05$) та ВШ (0,24 [0,09-0,62], $p < 0,05$), табл. 5.11.

Як наслідок зростання активності СОД та зниження активності каталази, в усіх групах в динаміці лікування відмічалось зростання співвідношення СОД/КТ (рис. 5.12).

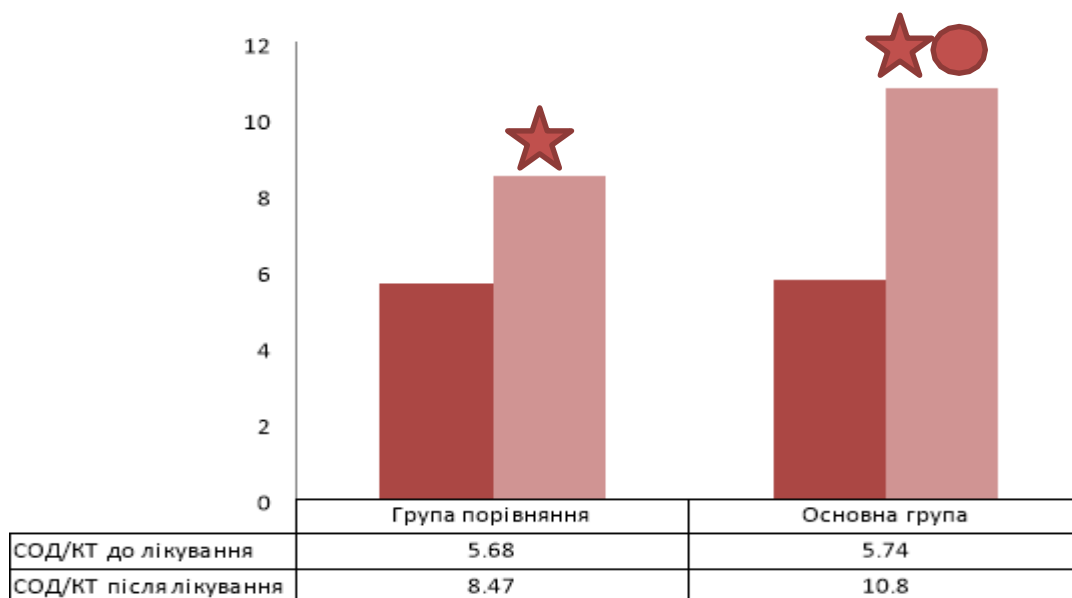


Рисунок 5.12 - Величина співвідношення СОД/КТ при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка:

- ★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
- - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$)

За застосування базисної терапії співвідношення СОД/КТ зросло з $5,67 \pm 1,10$ до $8,46 \pm 1,37$ Од. (49,2%), за застосування комплексної – з $5,74 \pm 1,25$ до $10,9 \pm 1,77$ Од. (89,9%), $p, p_1 < 0,05$, рис. 5.12. Абсолютна ефективність лікування в основній групі за критерієм нормалізації СОД/КТ ($13,9 \pm 2,68$ Од.) становила 68,0% проти 26,0% в групі порівняння, терапевтична ефективність – 42,0%, ВЕ – $0,39 [0,22-0,69]$ ($p < 0,05$), ВШ – $0,17 [0,06-0,46]$ ($p < 0,05$), табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно співвідношення СОД/КТ у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контрольованого спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	26,0	42,0	0,39	0,17
Основна група (n=40)	68,0		[0,22-0,69] p<0,05	[0,06-0,46] p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

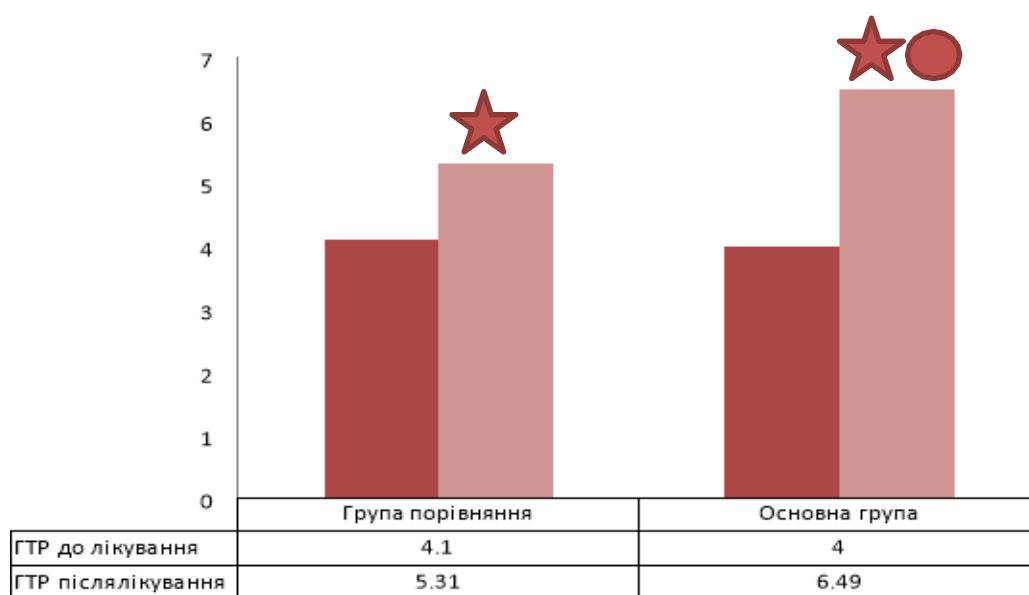


Рисунок 5.13 - активність глутатіонредуктази (ГР) при різних режимах терапії в динаміці лікування.

Примітка:

★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування (p<0,05);
● - вірогідність різниці показників між дослідною групою та групою порівняння (p₁<0,05).

В обох групах хворих – основній групі та групі порівняння відзначалося зростання показника глутатіонредуктази через 6 місяців терапії – на 29,5% в групі порівняння (з 4,10±0,49 до 5,31±0,57 мкат./Л_{гем.}), на 64,3% - в основній групі (з 3,95±0,58 до 6,49±0,59 мкат./Л_{гем.}), p, p₁<0,05, рис. 5.13.

За оцінки терапевтичних ефектів базисної та комплексної терапії стосовно вмісту глутатіонредуктази і досягнення її цільового рівня ($8,49 \pm 1,83$ $\text{OD}_{\text{кат.}}/\text{L}_{\text{Гем.}}$) було встановлено терапевтичну користь застосування комплексної терапії на рівні 22,0% (АЕ в групі порівняння – 26,0%, в основній групі – 48,0%), з вірогідними показниками щодо відносної ефективності (0,55 [0,29-1,0], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,39 [0,15-1,0], $p < 0,05$), табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно вмісту глутатіонредуктази у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 6 місяців контролюваного спостереження

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	26,0	22,0	0,55 [0,29-1,0] $p < 0,05$	0,39 [0,15-1,0] $p < 0,05$
Основна група (n=40)	48,0			

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Таким чином, препарати, які мають ендотеліопротекторну дію в комплексному лікуванні ВС мають додатково антигіпоксичну та антиоксидантну дію, зменшуючи продукцію вільних радикалів і відновлюють активність ферментів антиоксидантного захисту.

5.2 Клінічна оцінка ефективності застосування комплексного методу лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

Окрім зміни показників ендотеліальної дисфункції, ендогенної інтоксикації та стану системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, надзвичайно важливим моментом при лікуванні вогнищевої склеродермії є клінічна ефективність обраного методу лікування. Слід підкреслити, що основними вимогами до результатів лікування ВС є зменшення важкості захворювання; запобігання появи нових і розширення існуючих вогнищ

ураження (припинення прогресування захворювання); регрес або зменшення симптомів захворювання; зменшення площі ураження; запобігання розвитку ускладнень; підвищення якості життя хворих.

На другому етапі дисертаційної роботи в процесі тривалого проспективного спостереження в динаміці лікування було проведено дослідження клінічної ефективності базисного та комплексного лікування ВС.

Оцінка найближчих результатів лікування хворих на ВС проводилася за наступними клінічними критеріями:

1) значне покращення: повна відсутність скарг з боку хворого, його добре самопочуття; зникнення запальних елементів висипу і запальних проявів при поверхневих формах, у пацієнтів зі стадією еритеми та набряку відновлення кольору шкіри або коричневий колір вогнищ, зменшення розмірів вогнищ, відсутність появи нових вогнищ, відновлення еластичності шкіри, зменшення щільності; нормалізація лабораторних показників впродовж року і більше;

2) покращення: задовільне самопочуття, частковий регрес елементів висипки, зменшення проявів запалення (збліднення запального вінчика периферичного росту, бурий колір вогнищ ураження та ін.), відсутність нових вогнищ ураження; позитивна динаміка лабораторних параметрів впродовж 6 і більше місяців;

3) погіршення: в процесі лікування спостерігалось обтяження шкірного патологічного процесу або подальше прогресування (збільшення кількості та розмірів вогнищ ураження шкіри, наявність бузкової облямівки навколо бляшок, посилення набряку та/чи індурації, суб'єктивних відчуттів), розвиток ускладнень і побічних ефектів;

4) без ефекту – видимих змін ознак хвороби не спостерігалось.

Для вивчення ефективності комплексного лікування всі пацієнти були розподілені на 2 зіставні за всіма параметрами групи (група порівняння – 38 чол. та основна група – 40 чол.). Клінічна ефективність оцінювалась через 1 та 6 місяців спостереження.

Динаміку шкірного патологічного процесу в ході лікування оцінювали за зміною суб'єктивних відчуттів (парестезії, відчуття поколювання, печіння або

дискомфорту в вогнищах) та об'єктивних ознак (забарвлення, індурація, зміна розміру патологічного вогнища). Також, надзвичайно важливим моментом була оцінка поширення уражень.

Зокрема, динаміка розповсюдженості та кількості шкірних уражень при вогнищевій склеродермії впродовж 6-місячного проспективного спостереження наведена на рис. 5.14.

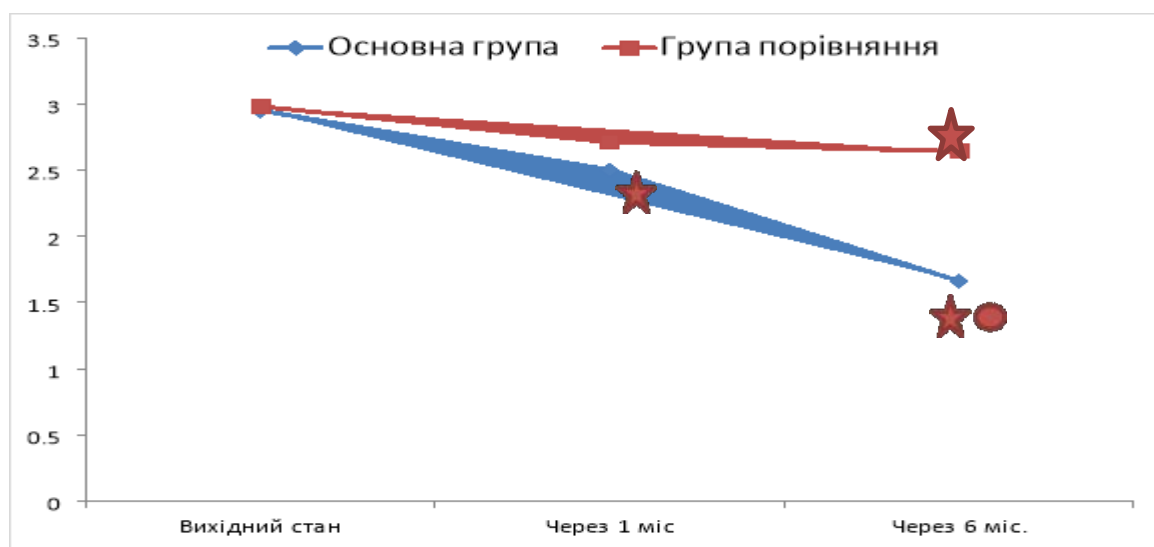


Рисунок 5.14 - Кількість шкірних уражень у пацієнтів з вогнищевою склеродермією в динаміці лікування

Примітка:

- ★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
- - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

Встановлено, що в групі порівняння через 1 місяць контрольованого спостереження поширення шкірного ураження при ВС зменшилось на 10,0%, в основній групі – на 17,7% ($p < 0,05$), рис. 5.14.

Подальше зменшення поширення шкірних уражень спостерігалось через 6 місяців контрольованого спостереження в основній групі (на 51,8%, $p < 0,05$), рис. 5.14.

Таким чином, загальне зменшення числа вогнищ склеродермічного ураження становило 12,9% в групі порівняння (з $2,98 \pm 0,19$ до $2,64 \pm 0,87$ вогнищ, $p < 0,05$) та 78,3% - в основній групі (з $2,96 \pm 0,18$ до $1,66 \pm 0,87$ вогнищ, $p < 0,05$), рис. 5.14.

За основу терапевтичної ефективності базисної та комплексної терапії стосовно числа склеродермічних вогнищ брали критерій зникнення або значне зменшення розмірів шкірних уражень. Результати клінічної ефективності в групах контрольованого спостереження наведені в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно числа склеродермічних вогнищ через 1 та 6 місяців контрольованого спостереження

1 місяць спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	13,0	22,0	0,38	0,28
Основна група (n=40)	35,0		[0,15-0,94]	[0,09-0,88]
			p<0,05	p<0,05
6 місяців спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	39,0	34,0	0,63	0,29
Основна група (n=40)	63,0		[0,39-1,0]	[0,16-0,97]
			p<0,05	p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Згідно отриманих даних можна сказати, що абсолютна ефективність комплексної терапії щодо зменшення кількості склеродермічних вогнищ переважала ефективність суто базисної терапії (35,0% проти 13,0%) через 1 місяць контрольованого спостереження з терапевтичною користю 22,0%, вірогідною відносною ефективністю (0,38 [0,15-0,94], p<0,05) та відношенням шансів (0,28 [0,09-0,88], p<0,05), табл. 5.14.

Через 6 місяців спостереження АЕ базисної терапії щодо кількості вогнищ становив 39,0%, АЕ комплексної терапії – 63,0%, з терапевтичною користю в основній групі – 34,0%, ВЕ - 0,63 [0,39-1,0] (p<0,05), ВШ - 0,29 [0,16-0,97] (p<0,05), табл. 5.14.

Окрім того, клінічна ефективність медикаментозної терапії оцінювалася відповідно до динаміки міжнародного, високовалідного індексу активності склеродермії mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Severity Index).

За допомогою даного індексу можна оцінити ступінь вираженості клінічних симптомів обмеженої склеродермії. Даний індекс включає наступні показники: зміна розмірів вогнища, еритему і товщину тканини для 18 анатомічних ділянок. Використання даного напівкількісного методу є високовалідним, і доступним для повсякденних клінічних досліджень, в той же час не вимагає складної апаратури. Збільшення розміру вогнища оцінювалось об'єктивно шляхом вимірювань бляшки. Для визначення позитивної динаміки проведеного лікування враховувалися такі показники: зникнення еритеми та/або зменшення товщини тканини, відсутність збільшення старих вогнищ і появи нових. Діаметр бляшок вимірювався за допомогою лінійки.

Величина високовалідного індексу активності склеродермії через 1 місяць спостереження в основній групі зменшувалась з $11,3 \pm 3,79$ до $8,62 \pm 0,52$ балів (31,1%, $p < 0,05$), в групі порівняння з $11,5 \pm 4,11$ до $10,4 \pm 0,24$ балів (10,6%, $p > 0,05$), рис. 5.15.

Впродовж подальшого лікування та спостереження зменшення індексу mLoSSI в основній групі становило 57,3% (до $5,48 \pm 2,45$ балів, $p < 0,05$), в групі порівняння – 18,6% (до $8,77 \pm 2,31$ балів, $p < 0,05$), рис. 5.15.

Таким чином, загальна ефективність лікування в групі базисної терапії за величиною високовалідного індексу активності склеродермії становила 31,1% (з $11,5 \pm 4,11$ до $8,77 \pm 2,31$ балів, $p < 0,05$), в групі комплексної терапії – 106,2% (з $11,3 \pm 3,79$ до $5,48 \pm 2,45$ балів, $p, p_1 < 0,05$), рис. 5.15.

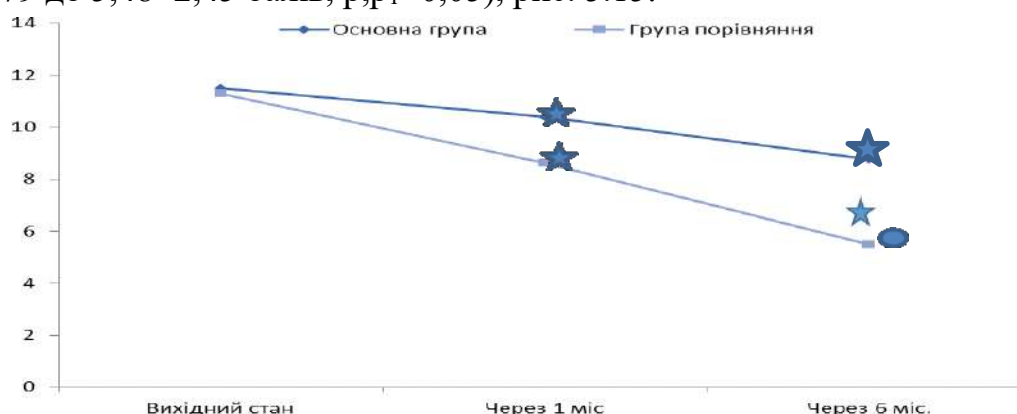


Рисунок 5.15 - Величина високовалідного індексу активності склеродермії у пацієнтів в динаміці лікування.

Примітка: ★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);
 ● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

За аналізу терапевтичної ефективності базисної та комплексної терапії щодо величини високовалідного індексу активності склеродермії через 1 та 6 місяців контрольованого спостереження були отримані результати, представлені в таблиці 5.15.

Таблиця 5.15

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно величини високовалідного індексу активності склеродермії через 1 та 6 місяців контрольованого спостереження

1 місяць спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	26,0	24,0	0,53 [0,28-0,97]	0,36 [0,14-0,92]
Основна група (n=40)	50,0		p<0,05	p<0,05
6 місяців спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	50,0	25,0	0,67 [0,46-0,96]	0,33 [0,13-0,86]
Основна група (n=40)	75,0		p<0,05	p<0,05

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Встановлено, що абсолютна ефективність базисної терапії через 1 місяць спостереження досягала 26,0%, комплексної терапії – 50,0%, терапевтична користь – 24,0%, відносна ефективність - 0,53 [0,28-0,97] (p<0,05), відношення шансів - 0,36 [0,14-0,92] (p<0,05), табл. 5.15.

Впродовж 6 місяців контрольованого лікування ефективність терапії в основній групі за величиною високовалідного індексу активності склеродермії збільшувалась до 75,0%, в групі порівняння – до 50,0%, з терапевтичною користю комплексного лікування – 25,0%, відносною ефективністю - 0,67 [0,46-0,96] (p<0,05), відношенням шансів - 0,33 [0,13-0,86] (p<0,05), табл. 5.15.

Таким чином, за даними динаміки сумарного індексу mLoSSI, у усіх групах хворих, спостерігалось виражене зниження активності склеродермічного процесу. При цьому, в групі, що отримувала комплексне лікування відзначалося більш виражене зниження показника.

Наступною задачею нашої роботи була глобальна оцінка загального стану за допомогою 100-мм візуальної аналогової шкали (VAS). Активність захворювання визначали як ступінь та тяжкість зворотніх проявів, як шкірних, так і позашкірних.

Дослідивши динаміку Global assessment using a 100-mm visual analog scale (PhysGA-A) за критерієм VAS, було встановлено зменшення активності захворювання на вогнищеву склеродермію в усіх спостережувальних групах (основній, що приймала комплексне лікування та порівняння, що отримувала лише базисне лікування), рис. 5.16.

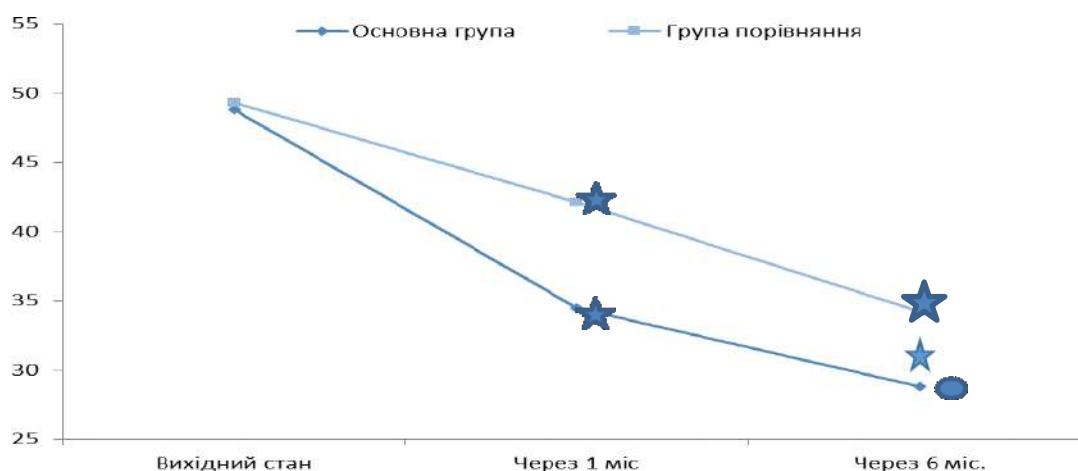


Рисунок 5.16. Динаміка глобальної оцінки загального стану у пацієнтів з вогнищеву склеродермією при тривалому контрольованому лікуванні

Примітка:



★ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$);



● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p_1 < 0,05$).

Через 1 місяць після початку лікування активність захворювання в основній групі зменшилась з $48,8 \pm 8,6$ до $34,5 \pm 7,4$ балів (41,4%, $p < 0,05$), в групі порівняння – з $49,3 \pm 11,8$ до $42,1 \pm 8,4$ балів (17,1%, $p < 0,05$), рис. 5.16.

Впродовж подальшого піврічного спостереження ступінь та тяжкість зворотніх проявів зменшилась на 19,8% в основній групі (до $28,8 \pm 8,2$ балів, $p < 0,05$) та на 23,1% в групі порівняння (до $34,2 \pm 8,4$ балів, $p < 0,05$), рис. 5.16.

Тобто, загальна ступінь зменшення активності вогнищевої склеродермії була на 25,3% більше при додаванні ендотеліопротекторів, антиоксидантів, еліміналь-гелю та ультрафонофорезу з гіалуронідазою до базисної терапії (69,4% проти 44,1%, $p < 0,05$), рис. 5.16.

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно глобальної оцінки загального стану та активності захворювання у пацієнтів з вогнищевою склеродермією наведені в таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно глобальної оцінки загального стану у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 1 та 6 місяців контрольованого спостереження

1 місяць спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	21,0	17,0	0,56 [0,27-1,17]	0,44 [0,16-1,21]
Основна група (n=40)	38,0		$p > 0,05$	$p > 0,05$
6 місяців спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	39,0	24,0	0,63 [0,39-1,0]	0,39 [0,15-0,97]
Основна група (n=40)	63,0		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Верифіковано, що через місяць контрольованого лікування терапевтична користь фармакологічної стратегії в основній групі на 17,0%

переважала абсолютну ефективність лікувальної стратегії в групі порівняння (абсолютна ефективність – 38,0% проти 21,0%), проте за даними відносної ефективності та шансів різниця за даним показником була невірогідною (BE - 0,56 [0,27-1,17] ($p>0,05$), ВШ - 0,44 [0,16-1,21] ($p>0,05$)), табл. 5.16.

Через 6 місяців лікування прослідковувалась вірогідна закономірність щодо збільшення ефективності комплексного лікування. Хоча, слід додати, що абсолютна ефективність базисного лікування за глобальною оцінкою загального стану зросла до 39,0%, комплексного лікування – до 63,0%. Терапевтична користь при додаванні L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою через 6 місяців встановлена на рівні 24,0%, BE - 0,63 [0,39-1,0] ($p<0,05$), ВШ - 0,39 [0,15-0,97] ($p<0,05$), табл. 5.16.

На наступному етапі нашого дослідження для вивчення клінічної ефективності різних схем фармакотерапії проводилась оцінка дерматологічного індексу якості життя (DLQI).

Отримані дані предсталені на рисунку 5.17 та в таблиці 5.17.

Загалом, більшість пацієнтів в обох групах спостереження відмічали зменшення впливу шкірного захворювання на якість життя.

В основній групі дерматологічний індекс якості життя через 1 місяць лікування зменшувався з $20,6\pm 3,0$ до $15,4\pm 2,1$ балів (33,8%, $p<0,05$), в групі порівняння – з $19,9\pm 2,9$ до $16,3\pm 2,2$ балів (22,1%, $p<0,05$), рис. 5.17.

Через 6 місяців комплексного лікування покращення якості життя за рахунок зменшення проявів шкірного захворювання відбувалось на 35,1% в основній групі ($11,4\pm 2,15$ балів, $p<0,05$) та на 19,9% в групі порівняння ($13,6\pm 2,12$ балів, $p<0,05$), рис. 5.17.

Сумарне покращення якості життя внаслідок зменшення дерматологічного індексу було на рівні 46,3% в групі базисної терапії ($p<0,05$) та на рівні 80,7% в разі призначення комплексної терапії ($p<0,05$), рис. 5.17.

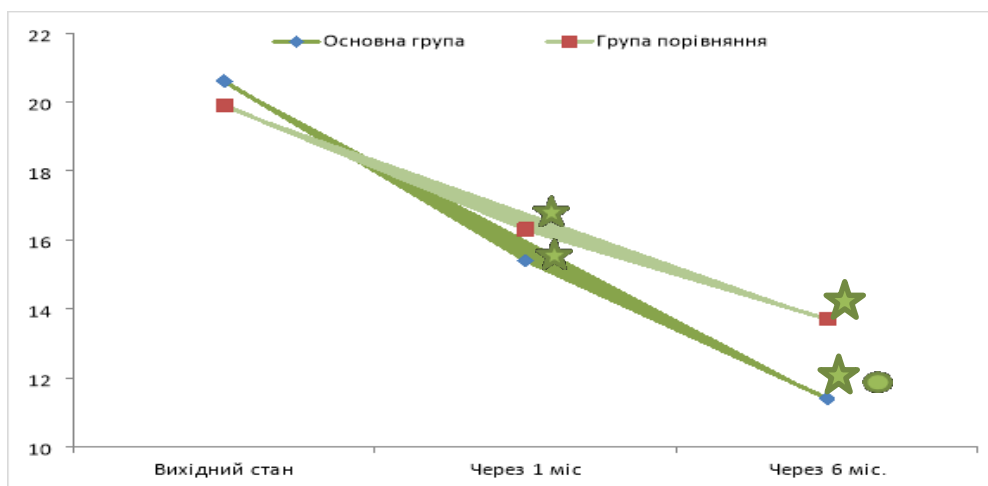


Рисунок 5.17 - Динаміка дерматологічного індексу якості життя у пацієнтів з вогнищевою склеродермією при тривалому контрольованому спостереженні.

Примітка: ☆ - вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$); ● - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння ($p < 0,05$).

При вивченні терапевтичної ефективності базисної та комплексної терапії стосовно дерматологічного індексу якості життя у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 1 та 6 місяців контрольованого спостереження були отримані наступні результати, табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно дерматологічного індексу якості життя у пацієнтів з вогнищевою склеродермією через 1 та 6 місяців контрольованого спостереження

1 місяць спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	34,0	16,0	0,68 [0,39-1,17]	0,52 [0,20-1,29]
Основна група (n=40)	50,0		$p > 0,05$	$p > 0,05$
6 місяців спостереження				
Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Група порівняння (n=38)	50,0	20,0	0,71 [0,48-1,0]	0,43 [0,16-1,0]
Основна група (n=40)	70,0		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

Через 1 місяць клінічна ефективність дещо переважала в групі комплексного лікування з терапевтичною користю 16,0% (АЕ – 50,0% в основній групі, 34,0% - в групі спостереження), проте, за показниками відносної ефективності (0,68 [0,39-1,17], $p > 0,05$) та відношенням шансів (0,52 [0,20-1,29], $p > 0,05$) вірогідно не відрізнялась, табл. 5.17.

Натомість, через 6 місяців, при різних терапевтичних стратегіях, абсолютна ефективність лікування із додаванням додаванні L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою через збільшувалась до 70,0% проти 50,0% в групі суто базисної терапії (терапевтична користь - 20,0%), що відображалось у достовірних значеннях ВЕ (0,71 [0,48-1,0], $p < 0,05$) та ВШ (0,43 [0,16-1,0], $p < 0,05$), табл. 5.17.

Таким чином, в розділі 5 проводиться оцінка ефективності застосування базисної терапії вогнищевої склеродермії з додаванням препаратів L-аргініну, кремнію діоксиду колоїдного та тіоктової кислоти, на клінічний перебіг захворювання, стан ендотеліальної дисфункції, ендогенної інтоксикації та стану системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Для реалізації поставленої мети проводили дослідження в двох групах пацієнтів, що формувалися рандомним способом. В групі порівняння ($n=38$) призначалося лікування відповідно до клінічних рекомендацій при даній нозології. В основній групі ($n=40$) комплексну терапію призначали залежно від ступеня важкості ВС: при легкому ступені важкості основна терапія поєднувалась із додаванням тівортину по 1 ложці двічі на день 2 тижні, еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, альфа-ліпону 300мг 1 раз на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, а також ультрафонофорезом з гіалуронідазою 3000 МЕ 1 раз на день 7 процедур. При середньому ступені важкості - тівортін по 1 ложці двічі на день 3 тижні, еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, альфа-ліпону 300мг 2 рази на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, ультрафонофорезу з гіалуронідазою 3000 МЕ 1 раз на день 10 днів.

Згідно отриманих даних, було встановлено зменшення вмісту ендотеліну-1 через 6 місяців лікування в групі порівняння на 50,8% ($p < 0,05$), в основній групі – на 128,0% ($p, p_1 < 0,05$). За критерієм нормалізації судиннорухової функції ендотелію призначення базисної терапії характеризувалось 39,0% абсолютної ефективності, додавання комплексної терапії - 75,0% абсолютної ефективності та терапевтичною користю 36,0%, відносною ефективністю - 0,53 [0,34-0,81] ($p < 0,05$), відношенням шансів - 0,65 [0,08-0,57] ($p < 0,05$).

Доведено, що вміст фактора росту судинного ендотелію через 6 місяців лікування зменшувався на 185,3% ($p < 0,05$) в основній групі, в групі порівняння – на 78,9%, ($p, p_1 < 0,05$). Для оцінки показників абсолютної та відносною терапевтичної ефективності за цільовий рівень біомаркеру був прийнятий вміст VEGF у пацієнтів контрольної групи – 108,2 (78,3-130,4 пг/мл). Абсолютна терапевтична ефективність комплексної терапії щодо вмісту VEGF до цільового рівня становила 63,0% проти 32,0% при базисній терапії з вірогідними показниками відносною ефективності (0,51 [0,29-0,85], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,46 [0,11-0,71], $p < 0,05$). Додатній терапевтичний ефект встановлений на рівні 31,0%.

Встановлено зменшення порушень адгезивної функції ендотелію за рівнем VCAM в основній групі (89,5%, $p, p_1 < 0,05$), що майже вдвічі перевищувало ефективність в групі порівняння (49,1%, $p < 0,05$). Для визначення показників терапевтичної цільовий рівень вмісту молекули адгезії становив 338,3 пг/мл у практично здорових осіб. Виявлено, що абсолютна ефективність комплексної терапії становила 88,0%, що перевищувало ефективність базисної терапії на 25,0% з АЕ 63,0%. При цьому, встановлені вірогідні показники відносною ефективності (0,72 [0,55-0,95], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,24 [0,08-0,77]), $p < 0,05$.

Наступним завданням при тривалому проспективному спостереженні було вивчити вплив комплексної терапії на розвиток ендотоксикозу, перекисного окиснення білків та ліпідів, ступінь системи антиоксидантного захисту.

Вміст продуктів окисної модифікації протеїнів вивчався за динамікою динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру. Виявлено вірогідне зменшення динітрофенілгідразонів нейтрального характеру в обох групах лікування – базисної терапії (на 47,5%, $p < 0,05$) та комплексної терапії (на 71,6%, $p, p_1 < 0,05$). За критерієм нормалізації E370 ($1,67 \pm 0,22$ нм) встановлено абсолютну ефективність базисної терапії на рівні 33,0%, комплексної терапії – 60,0%, терапевтичну ефективність при додаванні L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного – 27,0%, вірогідну відносну ефективність - 0,56 [0,34- 0,91] ($p < 0,05$) та відношення шансів - 0,33 [0,14-0,82] ($p < 0,05$).

Рівень динітрофенілгідразонів основного характеру в основній групі зменшувався на 73,5% ($p < 0,05$), в групі порівняння - на 40,7% ($p < 0,05$). Абсолютна ефективність базисної терапії вогнищевої склеродермії щодо вмісту динітрофенілгідразонів основного характеру (цільовий критерій – $16,2 \pm 0,82$ у.о. у практично здорових осіб) становила 26,0%, комплексної терапії – 50,0% (терапевтична ефективність – 24,0%), відносна ефективність - 0,53 [0,28-0,97] ($p < 0,05$), «шанси» - 0,36 [0,14-0,92] ($p < 0,05$).

Відносно продуктів перекисного окиснення ліпідів встановлено зниження рівня дієнових кон'югатів на 52,7% в групі комплексної терапії, що було на 15,7% більше, ніж в групі порівняння ($p, p_1 < 0,05$). За абсолютною ефективністю встановлено 33,0% терапевтичної користі при додаванні ендотеліопротекторів до комплексного лікування з вірогідними показниками відносної ефективності (0,59 [0,41-0,86], $p < 0,05$) та відношенням шансів (0,23 [0,08-0,61], $p < 0,05$).

Вміст малонового діальдегіду зменшувався на 45,9% в основній групі ($p < 0,05$) та на 21,1% в групі порівняння. Терапевтична користь L-аргініну, еліміналь гелю та альфа-ліпону стосовно вмісту МДА (вміст у практично здорових – $2,29 \pm 0,39$ Од.) становила 41,0% (АЕ – 80,0%, проти АЕ – 39,0%), відносна ефективність - 0,49 [0,32-0,75] ($p < 0,05$), шанси - 0,16 [0,06-0,45] ($p < 0,05$).

Також доведено вірогідне зниження вмісту гідроперекисів – як в основній групі (14,6%), так і в групі порівняння (7,6%), $p, p_1 < 0,05$. Абсолютна ефективність комплексного лікування щодо вмісту гідроперекисів становила 75,0% проти 53,0%, терапевтична користь – 22,0%, відносна ефективність - 0,70 [0,49-0,99] ($p < 0,05$), відношення шансів - 0,37 [0,14-0,96] ($p < 0,05$).

Поряд зі зниженням вмісту дієнових кон'югатів, активності МДА та гідроперекисів в динаміці лікування спостерігалось підвищення рівня глутатіону відновленого в основній групі на 36,3%, в групі порівняння – на 17,7%. Цільовий рівень глутатіону відновленого у практично здорових осіб встановлений на рівні $2,21 \pm 0,08$ мкмоль/л. Терапевтична користь при додаванні ендотеліопротекторів, антиоксидантів та дезінтоксикаційних засобів верифікована як 24,0%, відносна ефективність - 0,59 [0,35-0,99] ($p < 0,05$), відношення шансів - 0,38 [0,15-0,96] ($p < 0,05$).

В основній групі відзначено збільшення загальної антиоксидантної активності супероксиддисмутази на 15,4% ($p < 0,05$), проте, в групі базисного лікування спостерігалось її збільшення лише на 1,3% ($p > 0,05$). Терапевтична ефективність комплексного лікування відносно СОД в основній групі становила 28,0% (АЕ – 75,0% проти АЕ 47,0%), з вірогідними показниками ВЕ (0,63 [0,43-0,92], $p < 0,05$) та ВШ (0,30 [0,11-0,78], $p < 0,05$) проти базисної терапії.

Зворотню залежність доведено відносно активності каталази – зниження прооксидантного ензиму на 68,2% в основній групі ($p < 0,05$) проти 46,6% групи порівняння ($p < 0,05$). Абсолютна ефективність базисної терапії щодо активності каталази становила 26,0%, комплексної терапії – 60,0%, терапевтична користь – 34,0, з вірогідними показниками ВЕ (0,44 [0,24-0,79], $p < 0,05$) та ВШ (0,24 [0,09-0,62], $p < 0,05$).

Як наслідок зростання активності СОД та зниження рівня каталази, в усіх групах в динаміці лікування відмічалось зростання співвідношення СОД/КТ: за застосування базисної терапії на 49,2%, за застосування комплексного лікування – на 89,9%, $p, p_1 < 0,05$. Абсолютна ефективність лікування в основній групі за

критерієм нормалізації СОД/КТ ($13,9 \pm 2,68$ Од.) становила 68,0% проти 26,0% в групі порівняння, терапевтична ефективність – 42,0%, ВЕ – 0,39 [0,22-0,69] ($p < 0,05$), ВШ – 0,17 [0,06-0,46] ($p < 0,05$).

В обох групах хворих – основній групі та групі порівняння відзначалося зростання показника глутатіонредуктази через 6 місяців терапії – на 29,5% в групі порівняння, на 64,3% – в основній групі, $p, p_1 < 0,05$. За оцінки терапевтичних ефектів базисної та комплексної терапії стосовно активності глутатіонредуктази і досягнення її цільового рівня ($8,49 \pm 1,83$ мккат./л_{гем.}) було встановлено терапевтичну користь застосування комплексної терапії на рівні 22,0% (АЕ в групі порівняння – 26,0%, в основній групі – 48,0%), з вірогідними показниками щодо відносної ефективності (0,55 [0,29-1,0], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,39 [0,15-1,0], $p < 0,05$).

Окрім того, в динаміці лікування було проведено дослідження клінічної ефективності базисного та комплексного лікування вогнищевої склеродермії. Встановлено, що в групі порівняння через 1 місяць контрольованого спостереження розповсюдженість шкірних уражень зменшилась на 10,0% ($p > 0,05$), в основній групі – на 17,7% ($p < 0,05$). Подальше зменшення числа шкірних уражень спостерігалось через 6 місяців контрольованого спостереження – на 2,9% в групі порівняння (2,9%, $p > 0,05$), на 51,8% в основній групі ($p < 0,05$). Тобто, впродовж всього періоду контрольованого спостереження зменшення числа вогнищ склеродермічного ураження становило 12,9% в групі порівняння ($p < 0,05$) та 78,3% – в основній групі ($p < 0,05$). Абсолютна ефективність комплексної терапії щодо зменшення кількості склеродермічних вогнищ через 6 місяців лікування переважала ефективність суто базисної терапії (63,0% проти 39,0%) з терапевтичною користю 34,0%, вірогідною відотною ефективністю (0,63 [0,39-1,0], $p < 0,05$) та відношенням шансів (0,29 [0,16-0,97], $p < 0,05$).

Окрім того, клінічна ефективність медикаментозної терапії оцінювалася відповідно до динаміки міжнародного, високовалідного індексу активності склеродермії mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Severity Index), величина якого через 1 місяць спостереження в основній групі зменшувалась на 31,1%

($p < 0,05$), в групі порівняння – на 10,6% ($p > 0,05$), через 6 місяців – на 57,3% ($p < 0,05$) та 18,6% ($p < 0,05$) відповідно. Тобто, загальна ефективність лікування в групі базисної терапії за величиною індексу mLoSSI становила 31,1% ($p < 0,05$), в групі комплексної терапії – 106,2% ($p, p_1 < 0,05$). Встановлено, що абсолютна ефективність базисної терапії через 6 місяців спостереження досягала 50,0%, комплексної терапії – 75,0%, терапевтична користь – 250%, відносна ефективність – 0,67 [0,46-0,96] ($p < 0,05$), відношення шансів – 0,33 [0,13-0,86] ($p < 0,05$).

Дослідивши динаміку Global assessment using a 100-mm visual analog scale (PhysGA-A) за критерієм VAS, було встановлено зменшення активності захворювання на вогнищеву склеродермію в усіх спостережувальних групах (основній, що приймала комплексне лікування та порівняння, що отримувала лише базисне лікування). Через 1 місяць після початку лікування активність захворювання в основній групі зменшилась на 41,4% ($p < 0,05$), в групі порівняння – на 17,1% ($p < 0,05$). Загальний ступінь зменшення активності вогнищевої склеродермії через піврічний період спостереження був на 25,3% більшим при додаванні ендотеліопротекторів, антиоксидантів, дезінтоксикаційних засобів та електрофорезу з лідазою до базисної терапії (69,4% проти 44,1%, $p < 0,05$). Верифіковано, що через місяць контрольованого лікування терапевтична користь фармакологічної стратегії в основній групі на 17,0% переважала абсолютну ефективність лікувальної стратегії в групі порівняння (абсолютна ефективність – 38,0% проти 21,0%), проте за даними відносної ефективності та шансів різниця за даним показником була не вірогідною (BE – 0,56 [0,27-1,17] ($p > 0,05$), ВШ – 0,44 [0,16-1,21] ($p > 0,05$)). Також через 6 місяців прослідковувалась вірогідна закономірність щодо збільшення ефективності комплексного лікування (AE в групі порівняння зросла до 39,0%, в основній групі – до 63,0%), BE – 0,63 [0,39-1,0] ($p < 0,05$), ВШ – 0,39 [0,15-0,97] ($p < 0,05$).

На наступному етапі нашого дослідження для вивчення клінічної ефективності різних схем фармакотерапії проводилась оцінка дерматологічного індексу якості життя (DLQI). Більшість пацієнтів в обох групах відмічали зменшення впливу шкірного захворювання на якість життя ($p < 0,05$).

Доведено, що корекція аберантних рівнів ендотеліальних маркерів, ендотоксикозу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу підвищує терапевтичну ефективність лікування ВС. Застосування L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою сприяло достовірному збільшенню частки осіб, які досягли значного покращення до 80,7% (проти 46,3% у групі, що отримувала традиційну терапію), ремісії впродовж року до 70,0% (проти 50,0% у групі, що отримувала традиційну терапію), що і було метою та завданням нашої наукової роботи.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: 3, 4, 5 (див. «Анотація»).

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вогнищева склеродермія є одним з найбільш поширених захворювань в структурі шкірної патології зі значним збільшенням числа випадків в останні десятиліття [93, 105, 125].

На думку більшості вчених, за останні 30-40 років відзначається зростання числа хворих зазначеним дерматозом [5, 38]. За даними МОЗ України, тільки за останні 4 роки захворюваність на ВС в середньому збільшилася на 25,0% [53]. Наведені факти обумовлюють актуальність вивчення даного захворювання в контексті як наукового напрямку, так і практичної дерматології.

В той же час, при ретельному аналізі літературних джерел, було виявлено, що невирішеними питаннями дерматології є причина виникнення ВС. Як наслідок, концепція патогенезу склеродермії залишається дискутабельною. На думку науковців, зміни шкіри, наявні при склеродермії, розвиваються у пацієнтів в результаті впливу різних хімічних речовин і медикаментів. В ході захворювання відзначається порушення метаболізму сполучної тканини з розвитком гіперпродукції колагену фібробластами, причому, однією з причин даного стану є порушення співвідношення оксидантів та антиоксидантів. З точки зору практичного лікаря, відзначається різний ступінь ураження кровоносних судин дерми, в основному - мікроциркуляторного русла розвитком дисфункції ендотелію, що має місце вже в дебюті захворювання. Ці напрямки ми виділили як пріоритетні в нашій роботі.

У зв'язку з незрозумілою етіологією та багатогранністю патогенезу ВС, традиційні методи лікування даного захворювання призводять до недостатньої клінічної ефективності, нетривалої ремісії, викликають ряд побічних ефектів і ускладнень, що зумовлює необхідність диференційованого лікування цього складного захворювання, що також було однією із задач дисертації.

Метою проведеного дослідження було підвищити ефективність діагностики та лікування вогнищевої склеродермії на основі вивчення

ендотеліальних, ендотоксичних та прооксидантних метаболічних порушень, їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

Для досягнення даної мети та реалізації поставлених задач в роботу було включено 78 хворих на вогнищеву склеродермію та 35 практично здорових осіб. Серед пацієнтів проводилось тривале проспективне спостереження протягом 1-го року. Всіх досліджуваних хворих було розподілено на 2 групи – основну (40 чол.) та групу порівняння (38 чол.) згідно конкретної мети, задач, а також методу лікування. В групу 1 порівняння увійшли 38 (48,7%) хворих на вогнищеву склеродермію, що отримали стандартне лікування за схемою: пеніцилін-G 1 млн. ОД внутрішньом'язево двічі на день 10 днів, лідаза 64 ОД 1,0 мл внутрішньом'язево через день 10 доз, скловидне тіло 2 мл внутрішньом'язево через день 10 доз, вітамін А та Е 1 капсула 1 раз на день 4 тижні, ксантинола нікотинат 1т. тричі на день 4 тижні. Також в цій групі призначалось місцеве лікування гідрокортизонова мазь двічі на день 4 тижні.

До групи 2 (основної) рандомним методом було включено 40 хворих (51,3%), які одержували базисне лікування з додаванням L-аргініну - тівортіну по 1 ложці двічі на день 3 тижні, кремнію діоксиду колоїдного - еліміналь гелю 1 стік двічі на день за годину до їжі 2 тижні, тіоктової кислоти - альфа-ліпону 300мг 2 раз на день за 30 хвилин до сніданку 2 тижні, а також ультрафонофорезу з гіалуронідазою - лонгідазою 3000 МЕ 1 раз на день 7 процедур.

Групи пацієнтів були репрезентативні за статтю, віком, вихідними клініко-лабораторними показниками.

Дослідження проводилось на базі Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця) та «Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного центру Вінницької обласної ради» з 2019 по 2021 рр.. Лабораторні обстеження виконані на базі навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Перед включенням в проспективне спостереження всім хворим проводились клінічне (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне

обстеження), лабораторне (загальноклінічне, біохімічне), імуноферментне дослідження (вміст ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), показника молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM)), а також аналіз систем антиоксидантного захисту, дослідження крові на маркери оксидативного стресу, рівня ендотоксикозу.

Критеріями включення в дослідження були наявність вогнищевої склеродермії (типові еритема, набряк, ущільнення), відсутність ознак системності процесу, письмова інформована згода на участь в дослідженні згідно Гельсінської декларації з прав пацієнта.

Критерії невключення були онкологічний анамнез, психічні захворювання, грубі органічні ураження центральної нервової системи, виражені зміни особистості і слабоумство, наявність захворювань, асоційованих з підвищеною чутливістю до ультрафіолетового опромінення (пігментна ксеродерма, еритематоз, альбінізм, порфірії, меланома, синдром диспластичних неvusів), вагітність та лактація, захворювання печінки, нирок та легенева патологія в стадії декомпенсації, ендокринні захворювання в стадії декомпенсації, гострі інфекційні захворювання, тривалий прийом глюкокортикоїдів та цитостатиків, вживання наркотиків в анамнезі, відмова пацієнтів від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США) та програмний пакет Epi Info 2000, версія 3.3.2. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді середнє±стандартне відхилення. При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани як міри положення, верхнього і нижнього квантилів як міри розсіювання. Для реалізації ряду задач проводився аналіз показників ризику – абсолютного (attributable risk - AR) та відносного ризик (відношення ризиків, relative risk - RR). Оцінка ефективності лікування проводилась з врахуванням наслідків лікування, абсолютного (AE) та відносного (BE) терапевтичних ефектів, також відношення шансів (ВШ)

препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо ВЕ та ВШ.

У власному дослідженні, за аналізу гендерних особливостей було доведено, що захворювання частіше реєструється у жінок (65,4%, $p < 0,05$). Окрім того, за місцем проживання, міські жителі переважали над хворими, що проживають в сільській місцевості (71,8% проти 28,2%). Давність захворювання на момент початку лікування варіювала від 6 міс. до 10,5 років (в середньому $4,32 \pm 2,59$ років), Згідно отриманих даних було доведено пізню діагностику захворювання у 78,2% хворих.

Отримані результати підтверджуються даними літератури. Автори вказують, що патологія частіше діагностується в осіб жіночої статі, а співвідношення жінки:чоловіки становить 2,6-6:1 [93]. Інші підкреслюють, що серед дорослих пацієнтів середній вік захворюваності на склеродермію становить 40-55 років, серед них близько 75% - жінки.

У дослідженні Andersen L. K. та ін. було відзначено збільшення усіх госпіталізацій хворих на склеродермію у жінок старше 50 років [74]. Автори вказують, що поступове збільшення може бути пов'язане з наявністю невідомого фактора, такого як інфекційні, алергічні або демографічні зміни [74].

В нашій роботі також встановлено, що первинне виникнення вогнищевої склеродермії є не лише гендер-обумовленим, але також існують певні вікові особливості даної патології – чоловіки частіше страждають у молодому віці (до 20 років, 22,2% обстежених) проте у віці 55-70 років та серед пацієнтів старше 70 років вірогідно переважали жінки (56,8% проти 18,5%, 11,8% проти 3,7%). Абсолютний ризик ВС у віці до 55 років серед чоловіків досягав 78,0%.

В той же час, дані іншого дослідження, свідчать про поступове зменшення співвідношення жінок і чоловіків з часом та вищі показники госпіталізацій [115]. Ці автори підтримують концепцію екологічного, інфекційного, або іншого тригера у генетично сприйнятливій популяції. У цьому ж дослідженні пік захворюваності на склеродермію припадав на вік 55 років, а співвідношення жінок та чоловіків становило від 6,2:1–4,6:1 [115].

У власному дослідженні середня тривалість захворювання на момент первинного звернення становила $4,32 \pm 2,59$ років. В цілому серед усіх обстежених встановлено пізні звернення з приводу ВС – 78,2% (через 2 та більше років після початку захворювання). Жінки звертались раніше, порівняно з чоловіками – 29,4%, серед чоловіків доля ранніх звернень становила всього 7,4% ($p < 0,05$). Близько третини чоловіків (29,6%) та четвертої частини жінок (25,5%) звертались більш ніж через 6 років після початку захворювання.

Fett N. M. та ін. в своїх публікаціях вказують на поширеність склеродермії наступним чином - 74,4 випадків на 100000 жінок та 13,3 випадків на 100000 чоловіків. Поширеність була вищою серед людей похилого віку, особливо у міських жінок 161,2 випадки на 100000 населення. Поширеність була найнижчою серед молодих чоловіків (у сільській місцевості - 2,8 випадки на 100 000) [115].

В нашій роботі майже у половини осіб з ВС (44,9%) осіб була виявлена супутня патологія, яка посилювала перебіг основного захворювання. Переважала гіпертонічна хвороба (20,5%). На другому місці за частотою були цукровий діабет (10,3%) та захворювання шлунково-кишкового тракту – (17,9%). Серед осередків хронічної інфекції хронічний пієлонефрит (2,6%) та хронічний бронхіт (5,1%).

Bali G. та співав. вивчали поширеність коморбіної патології у пацієнтів зі склеродермією. Дослідники вказують на наявність дисліпідемії у 18,4%, цукрового діабету у 5,6%, ішемічної хвороби серця у 2,7%, ХОЗЛ у 5,2%, остеопорозу у 24% пацієнтів зі склеродермією [80].

Дослідження, під керівництвом Adler S. та співав. вивчали зв'язок між госпіталізацією з приводу ІХС, ускладненої рядом коморбідностей, в тому числі ВС [70]. Дослідження не показало чіткої кореляції щодо ВС. Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що ВС дійсно є обмеженим захворюванням, без будь-якого системного ефекту.

Щодо клінічної маніфестації ВС в нашому дослідженні, найбільшу

частину випадків (70,5%) склала бляшкова форма. В ряді випадків спостерігалася лінійна форма (15,4%). У деяких пацієнтів діагностовано склероатрофічний ліхен (9,0%) та ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єріні (5,1%).

Стосовно аналізу інших робіт, Moinzadeh P. та співав. зазначають, що, дійсно, бляшкова склеродермія серед усіх форм ВС є найпоширенішою і частіше виникає у дорослих пацієнтів [176], а лінійну форму практичні лікарі та дослідники вважають ювенільною [175]. Більш рідкісні форми ВС, такі як склероатрофічний ліхен та ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єріні вважаються дорослими та характерні для пацієнтів 30-40 років [14, 20].

За стадіями розвитку патологічного процесу в нашому дисертаційному дослідженні більшість пацієнтів (61,0%) мали стадію ущільнення, у (31,0%) - плями чи набряку, окремі хворі стадію атрофії (8,0%). Забарвлення вогнищ варіювало від лілового (44,9%), до рожевого (50,0%) та білого (5,1%). Число осередків ураження на шкірі варіювало від 1 до 5 (середня кількість вогнищ $2,8 \pm 1,12$). Три вогнища мали майже половина хворих (34 чол., 43,6%). Пацієнтів з одним вогнищем було 23,1% (18 чол.), з двома – 16,7% (13 чол.), чотирма – 11,5% (9 чол.). П'ять та більше вогнищ мали 4 пацієнти 5,1%.

Mogono-Ajona D. та співав. вказують, що найбільш характерним при даному захворюванні є формування склеродермічних вогнищ на кінцівках і тулубі [177]. Проте, Норре I. С. та співав. [131], а також Jackson C. T. [135] зазначають, що, в ряді випадків ВС може локалізуватися також на обличчі.

Надалі завданням дисертаційної роботи було проаналізувати ступінь дисфункції ендотелію та рівень токсично-метаболічних процесів у хворих з вогнищевою склеродермією.

Нами було доведено порушення судиннорухової функції ендотелію та підвищення рівня ендотеліну-1 в 2,44 разів порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Залежно від клінічних форм вміст ендотеліну-1 вірогідно не відрізнявся у пацієнтів з бляшковою, лінійною склеродермією та склероатрофічним ліхеном, проте при ідіопатичній атрофодермії рівень цього біомаркери був вірогідно вищим ($p < 0,05$). Не було встановлено гендерних

відмінностей щодо вмісту ендотеліну-1 між жінками та чоловіками ($p > 0,05$). Одночасно, рівень ендотеліну-1 показав вікову залежність при вогнищевій склеродермії, вірогідно підвищуючись як у дуже молодих пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$), так і у хворих старечого віку старше 70 років ($p < 0,05$). Вміст ендотеліну-1 був вірогідно вищим (на 30,4%) при площі шкірного ураження більше 5,0% проти вмісту біомаркера при площі ураження менше 5,0%, $p < 0,05$. Подібну залежність встановлено за аналізу вмісту ендотеліну-1 у відповідності з важкістю захворювання та кількістю склеродермічних вогнищ – при кількості вогнищ 3 або більше вміст біомаркеру підвищувався на 17,6%, $p < 0,05$.

І, хоча ми знайшли лише поодинокі роботи, що стосуються подібного напрямку [69, 71, 104], дослідники вказують, що ендотелін-1 відіграє важливу роль в патогенезі склеродермії, оскільки викликає судинний спазм, запускаючи патологічний процес Tardieu M. та співав. вказують, що при охолодженні з ендотеліальних клітин хворих на склеродермію вивільняється ендотелін-1 (ET-1), що стимулює скорочення гладеньких м'язів і активує фібробласти [219]. Dhaliwal S. та співав. зазначають, що збільшення вмісту ендотеліну-1 може вважатися маркером тяжкості ВС внаслідок прогресування васкулопатії [104].

Tardieu M. та співав. зазначають, що ендотелін-1 *in vitro* викликає суттєве збільшення проліферації клітин-фібробластів шкіри людини у порівнянні з необробленим контролем [219]. Abraham D. та співав. також вказують, що ендотелін-1 здатний збільшувати синтез фібронектину в нормальних фібробластах шкіри людини, підтвердивши припущення відносно важливої ролі медіатора в патогенезі фіброзу шкіри, а також у проліферації клітин [69]. В інших дослідженнях показано, що ендотелін-1 індукує підвищену експресію фібронектину мРНК у культивованих клітинах мезотелію та активує таким шляхом профібротичний фенотип [219]. Тривала судинозвужувальна активність та профібротичний ефект під дією ендотеліну сприяє прогресуванню склеродермії [219].

В нашій дисертаційній роботі встановлено вірогідне порушення проліферативної функції ендотелію за вмістом VEGF-A при вогнищевій склеродермії порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$) з більш високим вмістом біомаркера у пацієнтів жіночої статі ($p < 0,05$). Окрім того, рівень VEGF- вірогідно підвищувався в перші 2 роки після початку клінічних проявів проти групи пацієнтів з тривалістю захворювання більше 6 років ($p < 0,05$).

Аналогічні результати були отримані в інших дослідженнях та доведено підвищення фактора росту судинного ендотелію [138, 181]. Vias J. та співав. зазначають доволі широкі межі коливання вмісту VEGF у пацієнтів з ВС, при цьому його середнє значення було вищим, ніж в групі контролю [235].

В нашій дисертації відмічено U-подібну вікову залежність патогенезу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактору у пацієнтів 20-35 років ($p < 0,05$) та подальшим наростанням з 35 до 55 років ($p < 0,05$) пг/мл. Максимальний вміст фактору росту судинного ендотелію при вогнищевій склеродермії встановлено у пацієнтів після 55 років ($p < 0,05$), $p < 0,05$.

Tardieu M. та співав. вказують на підвищення рівня VEGF вже на ранніх стадіях ВС [219], а Shenavandeha S. зі співав. відзначають кореляцію рівня VEGF з поширеністю ущільнення шкіри [208].

За оцінки вмісту фактору росту судинного ендотелію при різних шкірних формах вогнищевої склеродермії, було виявлено, що найвищий вміст маркера проліферативної дисфункції ендотелію спостерігався при класичній бляшкоподібній формі ($p < 0,05$), найнижчий – при ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні ($p < 0,05$), вірогідно не відрізняючись при склероатрофічному ліхені ($p > 0,05$) та лінійній склеродермії ($p > 0,05$). Окрім того, при кількості вогнищ 3 або більше вміст VEGF-A встановлений підвищувався на 21,7%.

В роботі Brunі С. та співав. доведено кореляцію вмісту VEGF з окремими клінічними ознаками та ускладненнями ВС [90]. Furuzawa-Carballeda J. та співав. провели співставлення морфологічних змін в ділянках фіброзу при ВС

з вмістом VEGF та вказують на при надмірну локальну експресію біомаркера [119]. De Santis M. та співав. в подібному дослідженні довели кореляцію рівня циркулюючого VEGF та з патологічними новоутвореннями капілярів в дермі [102].

За даними вітчизняних досліджень, достовірне підвищення прозапальних цитокінів при вогнищевій склеродермії вказує на активацію клітин-продуцентів прозапальних цитокінів - такі зміни здатні підвищувати експресію міжклітинних адгезивних молекул ендотеліальними клітинами (PECAM) [9].

В нашій роботі виявлено значне підвищення вмісту молекули адгезії VCAM при ВС порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності вмісту VCAM у жінок було встановлено більш високий рівень біомаркеру порівняно з чоловіками ($p < 0,05$). За аналізу вікової залежності вмісту молекули адгезії, було виявлено U-подібну залежність – найбільший вміст у пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$) та хворих віком 55-70 років ($p < 0,05$). Домінування адгезивного фенотипу патогенезу вогнищевої склеродермії доведено для хворих з тривалістю захворювання до 2-х років ($p < 0,05$), порівняно з тривалістю ВС 2-6 років та більше 6 років. Проте, вірогідної різниці вмісту VCAM залежно від площі склеродермічного ураження та важкості захворювання не було встановлено.

В ряді досліджень підтверджено, що підвищений рівень розчинних молекули клітинної адгезії (VCAM) може відображати важку та тривалу дисфункцію ендотелію при ВС та корелює із важкістю процесу [192, 222].

Тобто патогенез вогнищевої склеродермії, з одного боку, визначається характерними мікроциркуляторними порушення та різними проявами дисфункції ендотелію. З іншого боку – це аутоімунні зміни цитокінового профілю.

В дослідженні Fleming J. N. et al. доведено, що важливою ланкою патогенезу захворювання є розлади мікроциркуляції, загальні закономірності якої представлені при локальній склеродермії порушеннями тканинного

кровотоку, проникності, транскапілярного обміну, гемостазу та реологічних властивостей крові. Каскадні порушення мікроциркуляції характеризуються деструкцією ендотелію мікросудин, редуплікацією базальних мембран капілярів, інтимальною проліферацією гладком'язових клітин із гіперпродукцією колагену (тип III) і збільшенням схильності до вазоконстрикції, внутрішньосудинних змін у вигляді агрегації клітинних елементів крові та ін. [117].

В нашій роботі розглянуто роль дисфункції ендотелію при вогнищевій склеродермії, що також співставляється з роботами Müller-Ladner U. et al. [179]. Нами доведено порушення судиннорухової функції ендотелію та підвищення рівня ендотеліну-1 в 2,44 разів порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$).

В публікаціях Tardieu M. et al. вказується, що у системі мікроциркуляції при локальній склеродермії мають місце імунopatологічні, сполучнотканинні та інші реакції із залученням судинної стінки і прилеглих тканин. Виявлені певні морфологічні відмінності залежні від активності патологічного процесу, проте при кожному захворюванні генез і характер ураження судин суттєво відрізняється [219].

У власному дослідженні при ідіопатичній атрофодермії рівень ендотеліну-1 був вірогідно вищим ($p < 0,05$), ніж при інших клінічних формах. Також встановлено вазоспастичний тип патогенезу вогнищевої склеродермії як у молодих пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$), так і у хворих старечого віку старше 70 років ($p < 0,05$).

На думку дослідників, VEGF-A є патогенетичною особливістю швидкопрогресуючої клінічної форми вогнищевої склеродермії, де домінуючим механізмом, окрім аутоімунного, може бути порушення проліферативної функції ендотелію [227, 235]. В нашій роботі встановлено значне підвищення проліферації ендотелію за вмістом VEGF-A при вогнищевій склеродермії порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності виявлено більш високий вміст VEGF-

А у пацієнтів жіночої статі проти чоловічої ($p < 0,05$). Рівень васкулоендотеліального фактора росту вірогідно підвищувався в перші 2 роки після початку клінічних проявів проти групи пацієнтів з тривалістю ВС більше 6 років ($p < 0,05$). Окрім того, відмічено U-подібну вікову залежність патогенезу захворювання: високий вміст VEGF-A встановлено у пацієнтів віком до 20 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактору у пацієнтів 20-35 років ($p < 0,05$) та подальшим наростанням з 35 до 55 років ($p < 0,05$) пг/мл. Максимальний вміст фактору росту судинного ендотелію при вогнищевій склеродермії встановлено у пацієнтів після 55 років, $p < 0,05$.

Вважається, що проліферативний фенотип є патогенетичною особливістю вогнищевої склеродермії середнього ступеня важкості, де домінуючим механізмом, окрім аутоімунного, може бути порушення проліферативної функції ендотелію [76, 105].

З іншого боку, є роботи, автори яких вважають, що ініціюючим чинником у розвитку локальної склеродермії є пошкодження ендотелію, яке спричинене прямим або непрямим впливом антиендотеліальних антитіл, здатних активувати експресію молекул адгезії ендотеліальними клітинами (циркулюючі молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM)) [222]. На початкових етапах патологічного процесу в шкірі хворих на вогнищеву склеродермію виявляється периваскулярний інфільтрат, на тлі якого в мікросудинній системі відбуваються функціональні та структурні зміни з найбільш вираженим ураженням судин сосочкового шару епідермісу. У пацієнтів з вогнищевою склеродермією на поверхні ендотеліальних клітин і фібробластів виявлено підвищення експресії молекул ICAM-1 на 25 %, тільки на поверхні ендотеліальних клітин – VCAM-1 на 19 % [102].

В нашій роботі встановлено значне підвищення вмісту молекули адгезії VCAM при ВС порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). За оцінки гендерної залежності вмісту VCAM - у жінок було встановлено більш високий рівень біомаркеру порівняно з чоловіками ($p < 0,05$). За аналізу вікової

залежності вмісту молекули адгезії, було виявлено U-подібну залежність – найбільший вміст у пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$) та хворих віком 55-70 років ($p < 0,05$). Таким чином, домінування адгезивного фенотипу патогенезу вогнищевої склеродермії доведено для хворих з тривалістю захворювання до 2-х років ($p < 0,05$), порівняно з тривалістю ВС 2-6 років та більше 6 років.

Надалі, автори вважають, що активізовані при «коагуляційному каскаді» медіатори підсилюють деструкцію ендотелію, підтримуючи цикл пошкодження і наступної репарації судинної стінки з редуплікацією базальних мембран, інтимальною проліферацією гладком'язових клітин, а колаген, що знову надходить у циркуляцію, сприяє розвитку гемореологічних та імунних порушень. Розвивається характерна склеродермічна мікроангіопатія, органічно пов'язана з патологією метаболізму [229].

Рівень ендотоксикозу в дисертаційній роботі визначався за рівнем показників окисної модифікації карбонільних груп білків. Зокрема, було встановлено значне збільшення рівня динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у всіх хворих з ВС проти групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). Встановлено вікову залежність рівня окисної модифікації карбонільних груп білків у пацієнтів з ВС та вірогідний приріст рівня динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру у віці старше 70 років ($p < 0,05$). Також відмічено достовірне збільшення рівня карбонільних груп білків при тривалості вогнищевої склеродермії менше 2-х років ($p < 0,05$).

Приріст продуктів перекисного окиснення білків та окислювальний стрес, на думку авторів, відіграє ключову роль у виникненні та прогресуванні ВС через декілька процесів, таких як ішемія-реперфузія [201]. Причиною цього стану може бути опосередкована лігандом активація рецепторів цитокінами, виражена дисфункція ендотелію, що також може збільшити генерацію активних форм кисню та спричинити «хибне коло» [210].

В нашому дослідженні серед показників перекисного окиснення ліпідів встановлено вірогідне підвищення концентрації гідроперекисів – більш ніж на 20,0% в групі пацієнтів з ВС порівняно з контролем ($p < 0,05$). Як наслідок

надмірної активації гідроперекисів відбувалось підвищення рівня дієнових кон'югатів в 2,16 разів ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду на 72,3% ($p < 0,05$) проти групи практично здорових осіб. Окрім того, встановлено вірогідні коливання ($p < 0,05$) вмісту гідроперекисів ($p < 0,05$), рівня дієнових кон'югатів ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду за типом U-подібної залежності у пацієнтів зі вогнищевою склеродермією до 20 років ($p < 0,05$) та після 55 років ($p < 0,05$). Встановлено приріст вмісту ГП на 22,7%, ДК на 28,1% та МДА на 28,9% за наявності у пацієнта площі ураження більше 5,0%. Подібну закономірність встановлено за оцінки показників окисної модифікації ліпідів у пацієнтів з вогнищевою склеродермією залежно від важкості захворювання. Зокрема, при кількості склеродермічних вогнищ більше 3-х вміст гідроперекисів збільшувався на 19,3% ($p < 0,05$), дієнових кон'югатів на 17,4% ($p < 0,05$), малонового діальдегіду – на 20,2% ($p < 0,05$).

Отримані дані підтверджені в роботах інших авторів. Зокрема, Sambo P. та співав. вивчали роль перекисного окиснення ліпідів та активних форм кисню при склеродермії. Авторами доведено дозозалежну активацію фібробластів та порушення синтезу колагену при ВС [201].

Окрім того, у власній роботі, за оцінки вмісту продуктів пероксидації у пацієнтів залежно від перебігу захворювання та його тривалості було виявлено лінійну залежність та більш виражене збільшення вмісту гідроперекисів через 2-6 років та при зверненні більш, ніж через 6 років відносно групи пацієнтів, де звернення було до 2-х років ($p < 0,05$). Подібну лінійну закономірність виявлено також для вмісту малонового діальдегіду та приріст його при збільшенні тривалості захворювання ($p < 0,05$).

Дане положення підтверджується роботами вітчизняних дослідників, зокрема, питання глибоко вивчалось в роботах Кутасевич Я. Ф. [37-44] та Ата М. А. [4, 5, 9]. Окрім того, зарубіжними вченими, зокрема van Saam A., Kurien В. Т. [232] та Wolska-Gawron K. [239] показано, що ендотоксикоз та активація перекисного окиснення ліпідів є важливими факторами для проліферації фібробластів шкіри і утворення колагену I типу при склеродермії.

З метою дослідження стану системи антиоксидантного захисту в роботі вивчалась активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) в сироватці, співвідношення СОД/КТ, а також рівень глутатіонредуктази та відновленого глутатіону в плазмі крові хворих на вогнищеву склеродермію порівняно з групою практично здорових осіб. Встановлено зниження активності СОД на 12,6% ($p < 0,05$), підвищення активності каталази в 2,17 разів ($p < 0,05$), а також зниження співвідношення СОД/КТ до $5,71 \pm 1,17$ Од. ($p < 0,05$). Виявлено зниження рівня глутатіону відновленого на 51,0% ($p < 0,05$) та його пов'язаного ензиму – глутатіонредуктази в 2,11 разів ($p < 0,05$). Доведено значення моделі оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії у віковій групі старше 70 років, де активність СОД ($p < 0,05$) та СОД/КТ ($p < 0,05$), глутатіонредуктази ($p < 0,05$) та глутатіону відновленого ($p < 0,05$) була вірогідно нижча, ніж в інших вікових групах, активність каталази – вірогідно вища ($p < 0,05$). Виявлено підвищення ролі оксидативного стресу при ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні за активністю СОД ($p < 0,05$) порівняно з іншими формами, ролі високого рівня каталази при склероатрофічному ліхені ($p < 0,05$), співвідношення СОД/КТ при склероатрофічному ліхені ($p < 0,05$) та ідіопатичній атрофодермії ($p < 0,05$). Відносно системи глутатіону було встановлено більш суттєве зниження активності глутатіонредуктази та вмісту глутатіону відновленого при всіх клінічних шкірних формах ВС відносно бляшкової форми: склероатрофічному ліхені (на 3,2% та 4,8%), лінійній склеродермії (на 5,0% та 7,0%), ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єрїні (на 5,8% та 4,8%). Виявлено вірогідне зниження всіх складових системи АОЗ у пацієнтів з площею ураження шкіри більше 5,0%. Зокрема, вміст СОД знижувався на 7,4% ($p < 0,05$), а каталази та ГТР підвищувався на 19,6% та 8,1% ($p < 0,05$) при більшій площі ураження. Логічним було зниження співвідношення СОД/КТ на 29,1% ($p < 0,05$) та вмісту глутатіону відновленого на 14,4% ($p < 0,05$). Подібні результати отримано за оцінки рівня компонентів системи антиоксидантного захисту залежно від важкості захворювання. У пацієнтів з кількістю склеродермічних вогнищ більше 3-х виявлено зниження

активності СОД на 7,1% ($p < 0,05$) та підвищення активності КТ на 12,9% ($p < 0,05$). Співвідношення СОД/КТ знижувалось на 20,7% ($p < 0,05$). Стан системи глутатіону характеризувався зменшенням зниженням активності ГТР на 13,0% та рівня глутатіону відновленого на 14,7% ($p < 0,05$) при більш важкому перебігу ВС.

Автори дотримуються думки, що для розвитку судинної дисфункції за типом облітеруючої мікроангіопатії важливе значення має порушення антиоксидантного статусу. Зокрема, порушення процесів колагеноутворення та баланс редокс-системи взаємопов'язані на субклітинному і молекулярному рівнях. Зміна структури фібробластів за рахунок активних форм кисню призводить до збільшення їх синтетичної активності, активації лімфоцитів і звуження капілярів, а надмірний вміст колагену, в свою чергу, стимулює запуск аутоімунної реакції. Результати, отримані за аналізу власних даних, співставляються з роботами інших дослідників. Зокрема, Тлиш М. вказує на зниження вихідного рівня загальної антиоксидантної активності за рахунок зменшення концентрації загальних антиоксидантів ($p < 0,05$), що свідчить про суттєві дефекти системи контролю продукції активних форм кисню [63, 64].

Наступним завданням роботи було проаналізувати взаємозв'язок між різними біомаркерами (ендотеліном-1, VEGF-A, VCAM) та показниками ендогенної інтоксикації у хворих з ВС. Було виявлено вірогідний прямий регресійний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та продуктами окисної модифікації карбонільних груп білків ($r = 0,39$, $p < 0,05$), проте, зворотній зв'язок між маркером системи АОЗ глутатіонредуктазою та вмістом ендотеліну-1 ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Між вмістом VEGF-A та каталазою встановлено позитивний середньої сили регресійний зв'язок на рівні $r = 0,34$ ($p < 0,05$). Натомість, наростання вмісту VEGF-A супроводжувалось наростанням вмісту малонового діальдегіду в плазмі крові, ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Також зв'язок системи антиоксидантного захисту – СОД та вмістом динітрофенілгідразонів нейтрального характеру представлено вірогідною зворотньою регресійною залежністю середньої сили ($r = -0,37$, $p < 0,05$), а зв'язок між ОМБ-КГ та

вмістом каталази – позитивною залежністю ($r = 0,35, p < 0,05$).

В нашій роботі також підвищення вмісту глутатіону відновленого сприяло зменшенню рівня динітрофенілгідразонів основного характеру в плазмі крові ($r = - 0,32, p < 0,05$), проте, наростання каталази супроводжувалось збільшенням рівня дієнових кон'югатів ($r = 0,32, p < 0,05$) та гідроперекисів ($r = 0,39, p < 0,05$). Падіння вмісту глутатіону відновленого при вогнищевій склеродермі корелювало зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду ($r = - 0,32, p < 0,05$).

Слід додати, що порушення балансу оксидантів та антиоксидантів призводить до прогресування склеродермічних вогнищ, а розвиток оксидативного стресу порушує роботу мітохондрій, стимулюючи пероксисомальний та мікросомальний шляхи патогенезу, провокує виділення запальних цитокінів і, отже, розвиток запалення і процесів фіброзу.

За даними власного дослідження було доведено, що дисфункція ендотелію та оксидативний стрес являють собою одну з найважливіших ланок патогенезу локальної склеродермії. Отримані за аналізу джерел літератури дані підтверджують, що накопичення високоактивних форм кисню (супероксид-аніон-радикалів, гідроперекисів, гідроксильних радикалів) в епідермісі та дермі підтримує пошкодження клітин та запальний процес. Важливе значення при цьому має зниження загальної антиоксидантної активності крові, а також фермента супероксиддисмутази. Таким чином, визначення рівня системної та локальної антиоксидантної активності, оцінка ступеню вираженості окислювального стресу розкриває нові можливості для розуміння активних ланок патогенезу локалізованої склеродермії [47].

Наступним завданням дисертаційної роботи було оцінити ефективність комплексного диференційованого лікування при ВС. Згідно отриманих даних, було встановлено зменшення вмісту ендотеліну-1 через 6 місяців лікування в групі порівняння на 50,8% ($p < 0,05$), в основній групі – на 128,0% ($p, p_1 < 0,05$). За критерієм нормалізації судиннорухової функції ендотелію призначення базисної терапії характеризувалось 39,0% абсолютної ефективності,

додавання комплексної терапії 75,0% абсолютної ефективності та терапевтичною користю 36,0%, вірогідними відносною ефективністю та відношенням шансів ($p < 0,05$). Вміст фактора росту судинного ендотелію через 6 місяців лікування зменшувався в групі порівняння – на 78,9% ($p < 0,05$), в основній групі - на 185,3% ($p, p_1 < 0,05$). Абсолютна терапевтична ефективність комплексної терапії щодо вмісту VEGF до цільового рівня становила 63,0% проти 32,0% при базисній терапії з вірогідними показниками відносною ефективності ($p < 0,05$) та відношення шансів ($p < 0,05$). Додатній терапевтичний ефект встановлений на рівні 31,0%. Зменшення порушень адгезивної функції ендотелію за рівнем VCAM в основній групі (89,5%, $p, p_1 < 0,05$) майже вдвічі перевищувало ефективність в групі порівняння (49,1%, $p < 0,05$). Абсолютна ефективність комплексної терапії становила 88,0%, що перевищувало ефективність базисної терапії на 25,0% з АЕ 63,0%. При цьому, встановлені вірогідні показники відносною ефективності (0,72 [0,55-0,95], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,24 [0,08-0,77]), $p < 0,05$.

Наступною задачею при тривалому проспективному спостереженні було вивчити вплив комплексної терапії на ступінь окиснення карбонільних груп білків, ступінь системи антиоксидантного захисту. В роботі виявлено вірогідне зменшення динітрофенілгідразонів нейтрального характеру в обох групах лікування – базисної терапії (на 47,5%, $p < 0,05$) та комплексної терапії (на 71,6%, $p, p_1 < 0,05$). За критерієм нормалізації E370 ($1,67 \pm 0,22$ нм) встановлено абсолютну ефективність базисної терапії на рівні 33,0%, комплексної терапії – 60,0%, терапевтичну ефективність при додаванні L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного – 27,0%, ($p < 0,05$). Рівень динітрофенілгідразонів основного характеру в основній групі зменшувався на 73,5% ($p < 0,05$), в групі порівняння на 40,7% ($p < 0,05$). Абсолютна ефективність базисної терапії становила 26,0%, комплексної терапії – 50,0%, терапевтична ефективність – 24,0%, ($p < 0,05$).

За даними Sambo P. та співав., дисфункція ендотелію та приріст ендотеліну-1 здатний активувати НАДФН-оксидазу в ендотеліальних

клітинах, що призводить до порушення окисно-відновного балансу [201]. Однак, застосування ендотеліопротекторів, зокрема L-аргініну сприяє відновленню судинної інтими [107]. Також L-аргінін суттєво знижує генерування активних форм кисню за допомогою залежного від оксидази NADPH шляху [242].

Тому застосування лікарських засобів з антиоксидантною дією – L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою в даному випадку цілком виправдано. Дані препарати гальмують утворення та вивільнення з ендотеліальних клітин вільних радикалів кисню, які здатні пригнічувати експресію ендотеліальної NO-синтази, зв'язувати та інактивувати NO [82].

Відносно продуктів перекисного окиснення ліпідів в дисертації встановлено зниження рівня дієнових кон'югатів на 52,7% в групі комплексної терапії, що було на 15,7% більше, ніж в групі порівняння ($p, p_1 < 0,05$). Вміст малонового діальдегіду зменшувався на 45,9% в основній групі ($p < 0,05$) та на 21,1% в групі порівняння. Терапевтична користь ендотеліопротекторів стосовно вмісту МДА становила 41,0%.

Тобто дисфункція ендотелію є важливим патогенетичним механізмом при ВС і потребує спеціальної корекції. Розуміння ендотеліальних апоптотичних шляхів, які змінюються при судинних ускладненнях, їх роль при ВС, може дати змогу глибше зрозуміти патогенез захворювання та сприяти розвитку нових методів лікування, зокрема застосовувати ендотеліопротектори та комплексне лікування у вигляді L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою. Таким чином, антиапоптотична роль запропонованого лікування є основним механізмом, залученим до терапії вогнищевої склеродермії.

Також доведено вірогідне зниження вмісту гідроперекисів – як в основній групі (14,6%), так і в групі порівняння (7,6%), $p, p_1 < 0,05$. Абсолютна ефективність комплексного лікування щодо вмісту гідроперекисів становила 75,0% проти 53,0%, терапевтична користь – 22,0%, ($p < 0,05$).

Поряд зі зниженням вмісту дієнових кон'югатів, МДА та гідроперекисів в динаміці лікування спостерігалось підвищення рівня глутатіону відновленого в основній групі на 36,3%, в групі порівняння – на 17,7%. Цільовий рівень глутатіону відновленого у практично здорових осіб встановлений на рівні $2,21 \pm 0,08$ мкмоль/л. Терапевтична користь при додаванні ендотеліопротекторів верифікована як 24,0%, ($p < 0,05$).

В основній групі відзначено збільшення загальної антиоксидантної активності за вмістом супероксиддисмутази на 15,4% ($p < 0,05$), проте, в групі базисного лікування спостерігалось її збільшення лише на 1,3% ($p > 0,05$). Терапевтична ефективність комплексного лікування відносно СОД в основній групі становила 28,0% ($p < 0,05$) проти базисної терапії. Зворотню залежність доведено відносно вмісту каталази – зниження прооксидантного ензиму на 68,2% в основній групі ($p < 0,05$) проти 46,6% групи порівняння ($p < 0,05$). Абсолютна ефективність базисної терапії щодо вмісту каталази становила 26,0%, комплексної терапії – 60,0%, терапевтична користь – 34,0, ($p < 0,05$). Як наслідок зростання активності СОД та зниження активності каталази, в усіх групах в динаміці лікування відмічалось зростання співвідношення СОД/КТ: за застосування базисної терапії на 49,2%, за застосування комплексного лікування – на 89,9%, $p, p_1 < 0,05$. Абсолютна ефективність лікування в основній групі за критерієм нормалізації СОД/КТ ($13,9 \pm 2,68$ Од.) становила 68,0% проти 26,0% в групі порівняння, терапевтична ефективність – 42,0%, ($p < 0,05$).

Повідомлялося, що L-аргінін захищає судинні ендотеліальні клітини від окисних ушкоджень за рахунок підвищення вмісту антиоксидантів, включаючи СОД та глутатіонпероксидазу [101]. Отже, пригнічення АФК за рахунок запропонованої в дослідженні терапії (тівортін, еліміналь-гель, альфа-ліпон, ультрафонофорезом з лонгідазою) тісно пов'язане з його антиапоптотичною роллю. АФК можуть викликати апоптоз або опосередковано через пошкодження ДНК, ліпідів та білків, або безпосередньо через опосередковану АФК активацію сигнальних молекул.

В обох групах хворих – основній групі та групі порівняння відзначалося

зростання показника глутатіонредуктази через 6 місяців терапії – на 29,5% в групі порівняння, на 64,3% в основній групі, $p, p_1 < 0,05$. За оцінки терапевтичних ефектів базисної та комплексної терапії стосовно вмісту глутатіонредуктази і досягнення її цільового рівня ($8,49 \pm 1,83$ мккат./л_{Гем.}) було встановлено терапевтичну користь застосування комплексної терапії на рівні 22,0% (АЕ в групі порівняння – 26,0%, в основній групі – 48,0%), з вірогідними показниками щодо відносної ефективності ($p < 0,05$).

Окрім того, в динаміці лікування було проведено дослідження клінічної ефективності базисного та комплексного лікування вогнищевої склеродермії. Встановлено, що в групі порівняння через 1 місяць контрольованого спостереження розповсюдженість шкірних уражень зменшилась на 10,0% ($p > 0,05$), в основній групі – на 17,7% ($p < 0,05$). Подальше зменшення числа шкірних уражень спостерігалось через 6 місяців контрольованого спостереження – на 2,9% в групі порівняння (2,9%, $p > 0,05$), на 51,8% в основній групі ($p < 0,05$). Тобто, впродовж всього періоду контрольованого спостереження зменшення числа вогнищ склеродермічного ураження становило 12,9% в групі порівняння ($p < 0,05$) та 78,3% в основній групі ($p < 0,05$). Абсолютна ефективність комплексної терапії щодо зменшення кількості склеродермічних вогнищ через 6 місяців лікування переважала ефективність суто базисної терапі (63,0% проти 39,0%) з терапевтичною користю 34,0%, вірогідною відотною ефективністю (0,63 [0,39-1,0], $p < 0,05$) та відношенням шансів (0,29 [0,16-0,97], $p < 0,05$).

За даними Тлиш М. М. та співав. та оцінки динаміки шкірного процесу на різних етапах терапії у хворих з вогнищевою склеродермією, регрес дерматозу наступав швидше і проходив більш активно в групі, де застосовувалась терапія антиоксидантами [63]. Оцінка загальної антиоксидантної активності периферичної крові у пацієнтів з ВС свідчить про позитивні ефекти поєднаної антиоксидантної терапії [64].

Окрім того, клінічна ефективність медикаментозної терапії оцінювалася відповідно до динаміки міжнародного, високовалідного індексу активності

склеродермії mLoSSI (Modified Localized Scleroderma Severity Index), величина якого через 1 місяць спостереження в основній групі зменшувалась на 31,1% ($p < 0,05$), в групі порівняння – на 10,6% ($p > 0,05$), через 6 місяців – на 57,3% ($p < 0,05$) та 18,6% ($p < 0,05$) відповідно. Тобто, загальна ефективність лікування в групі базисної терапії за величиною індексу mLoSSI становила 31,1% ($p < 0,05$), в групі комплексної терапії – 106,2% ($p, p_1 < 0,05$). Встановлено, що абсолютна ефективність базисної терапії через 6 місяців спостереження досягала 50,0%, комплексної терапії – 75,0%, терапевтична користь – 250%, відносна ефективність 0,67 [0,46-0,96] ($p < 0,05$), відношення шансів 0,33 [0,13-0,86] ($p < 0,05$).

Дослідивши динаміку Global assessment using a 100-mm visual analog scale (PhysGA-A) за критерієм VAS, ми встановили зменшення активності захворювання на вогнищеву склеродермію в усіх спостережувальних групах (основній, що приймала комплексне лікування та порівняння, що отримувала лише базисне лікування). Через 1 місяць після початку лікування активність захворювання в основній групі зменшилась на 41,4% ($p < 0,05$), в групі порівняння – на 17,1% ($p < 0,05$). Загальний ступінь зменшення активності вогнищевої склеродермії через піврічний період спостереження був на 25,3% більшим при додаванні ендотеліопротекторів, антиоксидантів, дезінтоксикаційних засобів та електрофорезу з лідазою до базисної терапії (69,4% проти 44,1%, $p < 0,05$). Верифіковано, що через місяць контрольованого лікування терапевтична користь фармакологічної стратегії в основній групі на 17,0% переважала абсолютну ефективність лікувальної стратегії в групі порівняння (абсолютна ефективність – 38,0% проти 21,0%), проте за даними відносної ефективності та шансів різниця за даним показником була невірогідною (BE 0,56 [0,27-1,17] ($p > 0,05$), ВШ 0,44 [0,16-1,21] ($p > 0,05$)). Також через 6 місяців прослідковувалась вірогідна закономірність щодо збільшення ефективності комплексного лікування (AE в групі порівняння зросла до 39,0%, в основній групі – до 63,0%), BE 0,63 [0,39- 1,0] ($p < 0,05$), ВШ 0,39 [0,15-0,97] ($p < 0,05$)).

На наступному етапі нашого дослідження для вивчення клінічної ефективності різних схем фармакотерапії проводилась оцінка дерматологічного індексу якості життя (DLQI). Більшість пацієнтів в обох групах відмічали зменшення впливу шкірного захворювання на якість життя. Сумарне покращення якості життя внаслідок зменшення дерматологічного індексу було на рівні 46,3% в групі базисної терапії ($p < 0,05$) та на рівні 80,7% в разі призначення комплексної терапії ($p < 0,05$). Через 1 місяць клінічна ефективність дещо переважала в групі комплексного лікування з терапевтичною користю 16,0% (АЕ – 50,0% в основній групі, 34,0% в групі спостереження), проте, за показниками відносної ефективності (0,68 [0,39-1,17], $p > 0,05$) та відношенням шансів (0,52 [0,20-1,29], $p > 0,05$) вірогідно не відрізнялась. Натомість, через 6 місяців, при різних терапевтичних стратегіях, абсолютна ефективність комплексного лікування збільшувалась до 70,0% проти 50,0% в групі суто базисної терапії (терапевтична користь 20,0%), що відображалось у достовірних значеннях ВЕ (0,71 [0,48-1,0], $p < 0,05$) та ВШ (0,43 [0,16-1,0], $p < 0,05$).

Подібні результати отримані також в роботі Тлиш М. М. та співав. Автори вказують, що у пацієнтів, які отримували в складі комплексного лікування комплексну антиоксидантну терапію, регрес дерматозу починався в більш ранні терміни і проходив більш активно [64]. Цими ж авторами, після проведеного курсу терапії відзначено в обох групах зниження запальної активності сироватки крові [64].

Таким чином, в нашій дисертаційній роботі продемонстровано роль комплексної терапії вогнищевої склеродермії, заснованої на оцінці клінічного фенотипу захворювання та корекції рівнів токсично-метаболічних процесів. Нами встановлено, що визначення патогенетичної моделі захворювання надасть можливість прогнозувати перебіг захворювання, покращити діагностику та лікування локальної склеродермії. Слід додати, що склеродермія дуже важко піддається лікуванню, механізми розвитку і прогресування даного захворювання залишаються дискусійними. Виходячи з

даних клінічних та епідеміологічних досліджень, на сьогоднішній день питання вивчення шкірних проявів склеродермії, їх клінічних особливостей, патогенезу, принципів діагностики та лікування залишається актуальною проблемою.

Наше дисертаційне дослідження демонструє, що основною метою комплексного лікування є покращення загального стану пацієнтів з ВС. Тому диференційована терапія повинна проводитись не лише на основі оцінки рівня ендотоксикозу, але також враховувати ступінь ендотеліальної дисфункції, скарги хворого та клінічну картину ВС. Включення до складу базової терапії ВС ендотеліопротекторів у вигляді тівортіну достовірно знижує рівень інтенсивність стягування шкіри, сприяє регресу клінічних критеріїв дерматозу. Додавання антиоксидантів у вигляді альфа-ліпоном сприяє більш значному покращенню, порівняно зі стандартною терапією, загального стану рівня активності, настрою. Комплексне лікування призводить до корекції ендотеліальної дисфункції та відновленню балансу оксидантів-антиоксидантів. Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну спрямованість комплексного застосування терапії на підставі розробленої схеми патогенетичного лікування, включно із застосуванням L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою на тлі традиційної терапії у пацієнтів з ВС, що супроводжується швидким і вираженим регресом основних клінічних критеріїв дерматозу.

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що розроблений комбінований спосіб лікування є патогенетично обґрунтованим, високоефективним способом терапії та профілактики ВС.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування необхідності та нове вирішення важливого наукового завдання, що полягає в підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих на вогнищеву склеродермію шляхом розробки комплексного, патогенетично обґрунтованого методу лікування з урахуванням ендотеліальних порушень, показників ендотоксикозу та перекисного окислення ліпідів.

1. Згідно аналізу гендерних особливостей було доведено, що вогнищева склеродермія частіше реєструється у жінок (65,4%, $p < 0,05$) та у пацієнтів, що проживають у містах (71,8%), порівняно з сільською місцевістю (28,2%, $p < 0,05$). Первинне виникнення дерматозу є не лише гендер-обумовленим, але також має певні вікові особливості – чоловіки частіше страждають у молодому віці (до 20 років, $p < 0,05$), а у віці старше 20 років – жінки ($p < 0,05$). Серед клінічних форм вогнищевої склеродермії найбільшу частку (70,5%) складає бляшкова форма, в ряді випадків – лінійна форма (15,4%), склероатрофічний ліхен (9,0%) та ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрїні (5,1%). За стадіями розвитку патологічного процесу більшість пацієнтів (61,0%) мають стадію ущільшення, 31,0% – стадію набряку, окремі хворі – стадію атрофії (8,0%).

2. Доведено наявність порушень судиннорухової функції ендотелію та підвищення рівня ендотеліну-1 у пацієнтів з вогнищевою склеродермією в 2,44 рази порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). Вміст ендотеліну-1 мав вікову залежність, підвищуючись як у молодих пацієнтів до 20 років ($p < 0,05$), так і у хворих старше 70 років ($p < 0,05$). Виявлено підвищення вмісту ендотеліну-1 на 30,4% при площі ураження шкіри більше 5,0% ($p < 0,05$). Доведено збільшення при вогнищевій склеродермії вмісту VEGF-A та молекули адгезії VCAM ($p < 0,05$) з більш високим вмістом біомаркери у пацієнтів жіночої статі ($p < 0,05$). Відмічено U-подібну вікову залежність вмісту VEGF-A – зростання у пацієнтів віком до 20 років та з 35 до 55 років ($p < 0,05$), зі значним зниженням ангіогенного фактору у пацієнтів 20-35 років ($p < 0,05$).

Найвищий вміст VEGF-A реєстрували при площі ураження шкіри більше 5,0% (на 28,2%, $p < 0,05$). Виявлено U-подібну вікову залежність вмісту VCAM ($p < 0,05$) з найвищим рівнем при тривалості дерматозу до 2-х років ($p < 0,05$).

3. Верифіковано значне збільшення рівня окисної модифікації карбонільних груп білків при вогнищевої склеродермії ($p < 0,05$), при цьому більш суттєве – у пацієнтів старше 70 років ($p < 0,05$). Встановлено вірогідне підвищення концентрації гідроперекисів (на 20,0%, $p < 0,05$), дієнових кон'югатів (в 2,16 разів, $p < 0,05$) та малонового діальдегіду (на 72,3%, $p < 0,05$) проти групи практично здорових осіб та зростання рівня гідроперекисів (на 22,7%, $p < 0,05$), дієнових кон'югатів (на 28,1%, $p < 0,05$), малонового діальдегіду (на 28,9%, $p < 0,05$) при ураженні шкіри більше 5,0%. У пацієнтів із вогнищевою склеродермеєю визначено зниження напруги антиоксидантного статусу – активності супероксиддисмутази (на 12,6%, $p < 0,05$) на тлі підвищення активності каталази (в 2,17 разів, $p < 0,05$) та співвідношення супероксиддисмутази/каталази (до $5,71 \pm 1,17$ Од., $p < 0,05$), зменшення рівня глутатіону відновленого (на 51,0%, $p < 0,05$) та глутатіонредуктази (в 2,11 разів ($p < 0,05$), зміни яких були більш істотними у віковій групі старше 70 років ($p < 0,05$) та з площею ураження шкіри більше 5,0% ($p < 0,05$). Встановлено вірогідні регресійні зв'язки між функцією ендотелію та показниками прооксидантно-антиоксидантного стану при вогнищевій склеродермії: прямий зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та продуктами окисної модифікації білків ($r = 0,39$, $p < 0,05$), зворотній зв'язок між маркером антиоксидантної системи глутатіонредуктазою та вмістом ендотеліну-1 ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Між вмістом VEGF-A та каталазою встановлено позитивний зв'язок на рівні $r = 0,34$ ($p < 0,05$), щодо вмісту VEGF-A та глутатіонпероксидази – негативний зв'язок ($r = -0,30$).

4. Встановлено, що комплексне лікування вогнищевої склеродермії із застосуванням на тлі базисної терапії L-аргініну, препарату антиоксидантної дії (тіоктова кислота), кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою сприяє зменшенню вмісту ендотеліну-1 у пацієнтів основної групи через 6 місяців спостереження на 128,0% ($p < 0,05$). Доведено зменшення

динітрофенілгідразонів нейтрального характеру з ефективністю 60,0% проти 33,0% ($p < 0,05$), динітрофенілгідразонів основного характеру - 73,5% проти 40,7% ($p < 0,05$). Встановлено зниження рівня дієнових кон'югатів на 52,7% в групі пацієнтів, які отримали комплексну терапію, що було на 15,7% більше, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). Вміст малонового діальдегіду зменшувався на 45,9% в основній групі ($p < 0,05$) та на 21,1% – у групі порівняння. Абсолютна ефективність комплексного лікування дерматозу щодо вмісту гідроперекисів становила 75,0% проти 53,0%, а терапевтична користь – 22,0% ($p < 0,05$).

5. Визначено, що додавання до базисної терапії вогнищевої склеродермії L-аргініну, препарату антиоксидантної дії – тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного і ультрафонофорезу з гіалуронідазою характеризується 75,0% абсолютною ефективністю за рівнем ET-1 та терапевтичною користю 36,0%. Абсолютна терапевтична ефективність комплексної диференційованої терапії щодо вмісту VEGF становила 63,0% проти 32,0% (додатній терапевтичний ефект – 31,0%), за впливом на адгезивну функцію ендотелію – 88,0% (додатній ефект – 25,0%). Доведено, що комплексне диференційоване лікування вогнищевої склеродермії порівняно із базисним вірогідно краще підвищує напругу системи антиоксидантного захисту, що проявляється підвищенням рівня глутатіону відновленого на 36,3% проти 17,7% ($p < 0,05$), активності СОД (75,0% проти 47,0%). Зворотню залежність доведено відносно активності каталази – зниження прооксидантного ензиму на 68,2% в основній групі ($p < 0,05$) проти 46,6% – у групі порівняння ($p < 0,05$), з абсолютною ефективністю за критерієм нормалізації СОД/КТ – 68,0% проти 26,0% ($p < 0,05$) та зростанням активності глутатіонредуктази – на 64,3% проти 29,5% ($p < 0,05$).

6. Доведено виразну клінічну ефективність комплексного лікування вогнищевої склеродермії – впродовж періоду спостереження зменшення числа вогнищ склеродермічного ураження становило 78,3% в основній групі проти 12,9% – у групі порівняння ($p < 0,05$). Ефективність лікування за величиною індексу mLoSSI – 106,2% проти 31,1% ($p < 0,05$), за динамікою PhysGA-A – 80,7% в основній групі проти 46,3% – у групі порівняння ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оцінку перебігу склеродермії можна проводити за трьома патогенетичними фенотипами: вазоспастичним - за вмістом ендотеліну-1, проліферативним – за рівнем фактора росту судинного ендотелію, адгезивним – за рівнем молекули адгезії VCAM).

2. Потрібно враховувати, що фенотип захворювання змінює параметри ендотоксикозу та системи АОЗ, математична модель даного взаємозв'язку може бути наведена рівняннями:

$$\text{Ендотелін-1}=2,1231+0,20518*\text{Е430}$$

$$\text{VEGF}=-134,4+86,053*\text{Каталаза}$$

$$\text{МДА}=3,4995+0,653*\text{VCAM}$$

3. У період маніфестації та прогресування вогнищевої склеродермії, базисне лікування (пеніцилін-Г, лідаза, скловидне тіло, вітаміни А та Е, ксантинола нікотінат) рекомендовано доповнювати диференційованим призначенням: L-аргініну (по 1 ложці двічі на день 2 тижні – при легкій формі та 3 тижні – при середньотяжкій формі), кремнію діоксиду - еліміналь гелю (по 1 стіку двічі на день за годину до їжі 2 тижні), тіоктову кислоту – альфа-ліпон (300 мг 1 раз на день – при легкій формі та 2 рази на день – при середньотяжкій формі дерматозу за 30 хвилин до сніданку впродовж 2 тижнів) та ультрафонофорез з гіалуронідазою (3000 МЕ 1 раз на день 7 процедур – при легкій формі та 10 процедур – при середньотяжкій формі вогнищевої склеродермії).

4. В якості способу оцінки ефективності лікування доцільно визначити вміст показників, що характеризують дисфункцію ендотелію (ендотелін-1, VEGF-A, VCAM), компонентів ендотоксикозу за показником окисної модифікації карбонільних груп білків та активністю прооксидантно-антиоксидантної системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Абрагамович У. О. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015; 4 (12): 56 - 64.
2. Ананьева Л. П., Соловьев С. К., Бекетова Т. В. и др. Анти-В-клеточная терапия при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(5):.495-506.
3. Ананьева Л. П., Конева О. А., Десинова О. В., Гарзанова Л. А., и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения Научно- практическая ревматология. 2019; 57(3): 265–273.
4. Ата М. А. Дистанционное термометрическое исследование измененных кожных покровов у больных очаговой склеродермией. Дерматологія та венерологія. 2018; 2 (80): 50 - 53.
5. Ата М. А. Лечение очаговой склеродермии с применением современных методов. Дерматологія та венерологія. 2018; 3 (81): 22 - 24.
6. Ата М. А. Особенности активности эластазы, коллагенолитической активности и содержания гликозаминогликанов у больных ограниченной склеродермией. Дерматологія та венерологія. 2018; 4 (82): 23–26.
7. Ата М. А. Особенности биохимических изменений у больных ограниченной склеродермией. ScienceRise: Medical Science. 2019; 1 (28): 20–24.
8. Ата М. А. Оцінка ефективності лікування хворих на вогнищеву склеродермію. В Мат. XIII Міжнародної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини»; 2011 Квіт. 14-15; Харків; ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2016: с 31.
9. Ата М. А. Прогнозирование развития иммунной дисфункции у больных очаговой склеродермией по состоянию некоторых звеньев иммунного ответа. Дерматологія та венерологія. 2019; 1 (83): 14-19.

10. Ата М. А., Кутасевич Я. Ф., Жуков В. І., винахідники; патентовласники. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на вогнищеву склеродермію. Патент на корисну модель № 109591. 2016 Серп. 25.
11. Болотная Л. А., Кутасевич Я. Ф. Современный взгляд на патогенез ограниченной склеродермии и хронической красной волчанки (обзор литературы). Дерматологія та венерологія. 2014; 2 (64): 5–16.
12. Волнухин В. А. О роли профибозных цитокинов в патогенезе локализованной склеродермии. Вестн. дерматол. и венерол. 2012; 1: 28-33.
13. Волнухин В. А., Катунина О. Р., Мурадян Н. Л. Особенности нарушений Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 6: 74–80.
14. Волнухин В.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией. Москва: 2013. 21 с.
15. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983; 3: 33-35.
16. Ганковская Л. В., Свитич О. А., Хамаганова И. В., Гюльалиев Д. М. Изменение показателей врожденного иммунитета при очаговой склеродермии. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015; 4: 20-23.
17. Галлямова Ю. А. Очаговая склеродермия. Лечащий врач. 2008; 5: 46-47.
18. Горбунцов В. В., Романенко К. В. Порівняльний аналіз деяких клінічних особливостей та імунного статусу хворих на різні форми обмеженої склеродермії. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2015; 3-4: 54-61.
19. Горбунцов В. В., Романенко К. В. Порівняльна оцінка особливостей морфологічного перебігу уражень шкіри при обмежених (бляшковій) та системній склеродермії. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2016; 1-4: 47-53.

20. Гурский Г. Э., Гребенников В. А., Хоронько В. В. Современные представления о склеродермии. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 10 (2): 4-9.
21. Дворников А. С. К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; 6: 101-105.
22. Дворников А. С. Результаты исследования состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов со склеродермией опухоль-ассоциированной формы. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 1: Электронный журнал.
23. Дворников А. С. Склеродермия как болезнь, ассоциированная со злокачественными заболеваниями. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 2: 419-420.
24. Дворников А. С. Терапия больных локализованной склеродермией препаратом гиалуронидазы. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 3: 96- 100.
25. Довжанский С. И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Рос. журн. кожн. вен. болезней. 2002; 4: 12-15.
26. Дубенский В. В., Редько Р. В., Киселев В. Я. Бляшечная склеродермия и суставной синдром. Рос. журн. кожн. вен. болезней. 2002; 4: 51-53.
27. Жовтяк П. Б., Григорьев С. С., Летаева О. В. Структура коморбидной патологии у пациентов с различными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2015 [цитовано 2021 Бер. 8]; 4: Доступно на: www.science-education.ru/ru/article/view?id=20732.
28. Калинина Е. П., Иванов Е. М., Исаченко Е. Г. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном процессе. Медицинская иммунология 2007; 9 (6): 581.
29. Кильдюшевский А. В., Молочков В. А., Молочков А. В., Фомина О. А. Роль экстракорпоральной фотохимиотерапии в индукции ингибирующих

- механизмов в регуляции иммунного ответа при ограниченной склеродермии. Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2015;4: 29-34.
30. Колчанова Н. Э., Сахарук Н. А., Тихоновская И. В. Оценка стоматологического статуса и наличия очагов одонтогенной инфекции у пациентов с дерматологической патологией (псориаз, экзема, склеродермия). Вестник ВГМУ. 2012; 11 (3): 100-103.
 31. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопр. мед. химии. 1990;2:88-91.
 32. Круглова Л. С. Тактика ведения больных ограниченной склеродермией. Рос. журн. кожн. и вен. болезн. 2013; 4: 25-29.
 33. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Волнухин В. А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс; 2016. 760 с.
 34. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс; 2010. 300 с.
 35. Кунельская Н. Л., Резакова Н. В., Гудкова А. А., Гехт А. Б. Метод биологической обратной связи в клинической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (8): 46–50.
 36. Куртас Д. Ш., Молочков А. В., Филатова Е. В. Влияние общего инфракрасного излучения на течение ограниченной склеродермии. Доктор.Ру. 2011; 62 (3): 60-64.
 37. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В. Бальна шкала оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії. К., 2011: 52–53.
 38. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В. Метод вторинної профілактики у хворих на обмежену склеродермію. Дерматологія. Косметологія. Сексопатологія. 2010; 3: 48–53.
 39. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В. Удосконалення терапії хворих на обмежену склеродермію. Дерматовенерологічна допомога в Україні на

- засадах доказової медицини: Тези доп. II з'їзду Укр. Асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, 20-22 жовт. 2010 р. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 2010; 3 (38): 175.
40. Кутасевич Я. Ф., Ата М. А. Особенности формирования синдрома иммуно-эндокринной дисфункции у больных очаговой склеродермией в стадии обострения. Международный медицинский журнал. 2019; 1 (97): 75–79.
 41. Кутасевич Я.Ф., Савенкова В. В. , винахідники; патентовласники. Спосіб лікування хворих на обмежену склеродермію. Патент на корисну модель № 60092. 2011 Черв. 09.
 42. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В., винахідники; патентовласники. Спосіб оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії та хронічного червоного вовчака. Патент на корисну модель № 55784. 2010 Груд. 27.
 43. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В., винахідники; патентовласники. Спосіб профілактики рецидивів у хворих на обмежену склеродермію. Патент на корисну модель № 54168. 2010 Жовт.10.
 44. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В., Носовська Т. Д. Спосіб оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії. Дерматологія та венерологія. 2010; 3 (49): 19–23.
 45. Мавров И. И., Болотная Л. А., Сербина И. М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. М: Факт, 2007: 792 с.
 46. Молочков В. А., Кильдюшевский А. В., Карзанов О. В., Якубовская Е. С. Эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013; 4: 57–64.
 47. Молочков В. А., Молочков А. В., Кильдюшевский А. В., Фомина О. А. Новый иммунобиологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии ограниченной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 3: 13-16.
 48. Молочков В. А., Снарская Е. С., Ромашкина А. С. Очаговая склеродермия,

- ассоциированная с другими аутоиммунными заболеваниями и спектром различных аутоантител. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 4: 33-36.
49. Ненашева Т. М. Кожные проявления при системных поражениях соединительной ткани. Электронный научный журнал «APRIORI. серия: естественные и технические науки». 2014; 3: 1-7.
50. Олійник І. О., Ата М. А., Кордон Т. В. Стан мікроциркуляторного русла шкіри при обмеженої склеродермії. Матеріали науково-практичної конф. з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі», м. Харків, 10-11 листопада 2017. Дерматологія та венерологія. 2017; 3 (77): 109.
51. Осминина М. К., Геппе Н. А., Тугаринова Г. В., изобретатели; патентообладатели. Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии. Патент на изобретение № 2331361. 2008 Авг. 20.
52. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М.:Медиа-сфера, 2004.– 312с.
53. Резніченко Н. Ю. Особливості клінічного перебігу та лікування хронічних дерматозів у чоловіків з урахуванням вікових розладів гомеостазу та інволютивних змін шкіри [автореферат]. Харків: Держ. установа «Ін-т дерматології та венерології НАМН України». 2015. 33 с.
54. Романенко К. В. Оптимізація комплексної патогенетичної терапії хворих на різні форми склеродермії з урахуванням клініко-морфологічних, імунних та судинних порушень [автореферат]. Харків: Держ. установа «Ін-т дерматології та венерології НАМН України». 2015. 31 с.
55. Романенко К. В. Порівняльний аналіз клінічних особливостей та імунного статусу хворих на різні форми обмеженої склеродермії. Університетська клініка. 2014; 10 (1): 16-20.
56. Романова Н. В. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль

- при системной и ограниченной склеродермии. Терапевтический архив. 2012; 5: 28–31.
57. Савенкова В. В. Комплексна терапія хворих на обмежену склеродермію та хронічний червоний вовчак з урахуванням патогенетичних розладів, клінічних та регіонально-екологічних особливостей перебігу [автореферат]. Харків: Держ. установа «Ін-т дерматології та венерології НАМН України». 2011. 35 с.
 58. Савенкова В. В., Арсен'єв О. В. Математичне обґрунтування шкали оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії. Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М. О. Торсуєва. 2011; 1-2 (24): 28-37.
 59. Савенкова В. В. Морфофункциональные особенности кожи при очаговой распространенной склеродермии. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2008; 1-2: 93-96.
 60. Савенкова В. В., Солошенко Е. М., Ярмак Т. П. Порівняльний аналіз імунного гомеостазу в умовно-здорових мешканців Харківської області та у хворих на обмежену склеродермію і хронічний червоний вовчак. Дерматол. венерол. 2010; 2 (48): 36-42.
 61. Сербина И. М. Коморбидность при гнездной алопеции. Дерматология та венерология. 2018; 2 (80): 67-70.
 62. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С., Иванов О. Л., редакторы. Дерматовенерология. Национальное руководство М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 749 с.
 63. Сорокина Н.В., Тлиш М.М. Ультратонотерапия в комплексном лечении ограниченной склеродермии. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; (2): 55-58.
 64. Тлиш М. М., Сорокина Н. В. Общая антиоксидантная активность крови больных ограниченной склеродермией и ее коррекция. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 13 (3): 640-643.
 65. Фомина О. А., Молочков А. В., Кильдюшевский А. В. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении ограниченной склеродермии Альманах клинической медицины. 2014; 31: 40-46.
 66. Хамаганова И. В., Дворников А. С. Эндокринные нарушения при ограниченной склеродермии. Тер. архив. 2005; 10: 39-44.

67. Юсупова Л. А., Филатова М. А. Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение. *Лечащий врач*. 2014; 5: 51-55.
68. Ярилин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 749 с.
69. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9 (Suppl 2): S2. doi: 10.1186/ar2186.
70. Adler S, Huscher D, Siegert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 17. doi: 10.1186/s13075-018-1517
71. Aghaei M., Gharibdost F., Zayeni H., Akhlaghi M., Sedighi S., Rostamian A. R., Aghdami N., Shojaa M. Endothelin-1 in systemic sclerosis. *Indian Dermatol Online J*. 2012; 3(1): 14–16.
72. Albuquerque J. V., Andriolo B. N., Vasconcellos M. R., Civile V.T., Lyddiatt A., Trevisani V.F. Interventions for morphea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 7 (7): CD005027.
73. Anbiaee N. A., Tafakhori Z. Localized periodontal ligament space widening as the only presentation of scleroderma—reliability recheck: Author response. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2012; 41 (5): 441–442.
74. Andersen L. K., Davis M. D. Prevalence of Skin and Skin-Related Diseases in the Rochester Epidemiology Project and a Comparison with Other Published Prevalence Studies. *Dermatology*. 2016; 232 (3): 344 - 352.
75. Andersen L. K., Davis M. D. Sex differences in the incidence of skin and skin-related diseases in Olmsted County, Minnesota, United States, and a comparison with other rates published worldwide. *Int. J. Dermatol*. 2016; 55 (9): 939 - 955.
76. Antoniou K. M., Trachalaki A., Tzouveleki A., et al. A role of antifibrotics in the treatment of Scleroderma-ILD. *Pulmonology*. 2020; 26 (1): 1-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.004.
77. Arias-Palomo D., Borbujo–Martínez J. Localized scleroderma (Morphea). *FMC en Atención Primaria*. 2010; 12 (10): 680–685.

78. Arkachaisri T., Vilaiyuk S., Torok K. S., Medsger Jr. T. A. Development and initial validation of the Localized Scleroderma Skin Damage Index and Physician Global Assessment of disease Damage: A proof-of-concept study. *Rheumatology*. 2010; 49 (2): 373–381.
79. Arndt S., Schmidt J., Wacker E. et al. Fusse-15, a new player in wound healing, is deregulated in keloid and localized scleroderma. *American Journal of Pathology*. 2011; 178 (6): 2622–2631.
80. Bali G., Szilvási A., Inotai D. et al. Comorbidity of localized scleroderma and primary biliary cholangitis. *Dtsch. Dermatol. Ges.* 2018;16 (11): 1323–1327.
81. Berger M., Steen V. D. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(10): 1029-1035. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.019. Epub 2017 Aug 1.
82. Bhattacharyya S., Varga J. Emerging roles of innate immune and signaling toll-like receptors in fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17 (1): 474.
83. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermo–Sifiliograficas.* 2013; 104 (8): 654–666.
84. Blaheta R. A., Leckel K., Wittig B. et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogenic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant. Proc.* 1999; 31: 1250-1255.
85. Boateng J., Catanzano O. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing - A Review. *J. Pharm. Sci.* 2015; 104 (11): 3653-3680.
86. Boehncke W.H., Brembilla N.C. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1198. eCollection 2019.
87. Bonilla-Abadía F., Muñoz-Buitrón E., Ochoa C. D. et al. Rare association of localized scleroderma type morphea, vitiligo, autoimmune hypothyroidism, pneumonitis, autoimmune thrombocytopenic purpura and central nervous system vasculitis. Case report. *BMC Research Notes.* 2012; 689 (5): 38–49.
88. Bosello S. L., De Luca G., Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis.

- Semin Arthritis Rheum. 2015; 44(4): 428-36.
89. Brown M., Postlethwaite A. E., Myers, Hasty K. A. Supernatants from culture of type i collagen-stimulated PBMC from patients with cutaneous systemic sclerosis versus localized scleroderma demonstrate suppression of MMP-1 by fibroblasts. *Clinical Rheumatology*. 2012; 31 (6): 973–981.
 90. Bruni C., Frech T., Manetti M., et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? *Front Immunol*. 2018; 9: 2045. doi: 10.3389/fimmu.2018.02045. eCollection 2018.
 91. Buense R., Duarte I. A., Bouer M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *Ann. Bras. Dermatol*. 2012; 87 (1): 63-69.
 92. Canady J., Karrer S., Fleck M., Bosserhoff A. K. Fibrosing connective tissue disorders of the skin: molecular similarities and distinctions *Dermatological Science*. 2013; 70 (3): 151–158.
 93. Careta M.F., Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An. Bras. Dermatol*. 2015; 90 (1): 62-73. doi: 10.1590/abd1806- 4841.20152890.
 94. Carolyn A., Bangert B., Kim A., Jacobe H. Localized Scleroderma. In: Mayes MD (ed.) *A Visual Guide to scleroderma and approach to Treatment* Springer. Science+Business Media New York, 2014; 5-21.
 95. Cavusoglu T., Yazici I., Vargel I., Karakaya E. I. Reconstruction of coup de sabre deformity (linear localized scleroderma) by using galeal frontalis muscle flap and demineralized bone matrix combination. *Craniofacial Surgery*. 2011; 22 (1): 257–258.
 96. Chia J. J., Lu T. T. Update on macrophages and innate immunity in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2015; 27 (6): 530 - 536.
 97. Chimenti M. S., Teoli M., Di Stefani A. et al. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Dermatology*. 2013; 23 (2): 273–274.
 98. Collins J., Mazor Y., Jones M. et al. Efficacy of anorectal biofeedback in scleroderma patients with fecal incontinence: a case-control study.

- Scandinavian J. Gastroenterology. 2016; 51 (12): 1433–1438.
99. Cuellar-Barboza A., Alberto Cardenas-De La Garza J., Daniel Villarreal-Villarreal C. et al. A Case of Bullous Morphea Resistant to Methotrexate and Phototherapy Successfully Treated With Mycophenolate Mofetil. *Drugs Dermatol.* 2018; 17 (10): 1123–1125.
 100. Daczak-Pazdrowska A., Kowalczyk M., Szramka-Pawlak B., Gornowicz-Porowska J., et al. Clinical research Interleukin-17A and interleukin-23 in morphea. *Arch. Med. Sci.* 2012; 8 (6): 1089– 1095.
 101. Daoussis D., Melissaropoulos K., Sakellaropoulos G., et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 46(5): 625-31.
 102. De Santis M., Ceribelli A., Cavaciocchi F. et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organinvolvement. *Autoimmunity Highlights.* 2016; 7 (1): 1–9.
 103. Deng X., Su Y., Wu H., Wu R., Zhang P., Dai Y., Chan T.M., Zhao M., Lu Q. The role of microRNAs in autoimmune diseases with skin involvement. *Scand. J. Immunol.* 2015; 81 (3): 153 - 165.
 104. Dhaliwal C., Mackenzie A., Biswas A. Perineural inflammation in morphea (localized scleroderma): Systematic characterization of a poorly recognized but potentially useful histopathological feature. *Cutaneous Pathology.* 2014; 41 (1): 28–35.
 105. Distler O., Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. in Immunopathol.* 2016; 38 (1): 87-95.
 106. Dixit S., Kalkur C., Sattur A. P. et al. Scleroderma and dentistry: Two case reports. *Medical Case Reports.* 2016; 10 (1): 1–6.
 107. Dooley A., Bruckdorfer K. R., Abraham D. J. Modulation of fibrosis in systemic sclerosis by nitric oxide and antioxidants. *Cardiology research and practice.* 2012; Article ID 521958:
 108. Du A. X., Osman M., Gniadecki R. Use of Extracorporeal Photopheresis in

- Scleroderma: A Review. *Dermatology*. 2020; 236 (2): 105-110.
109. Dziańkowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Waszczykowska E. Angiogenin and SDF-1 α serum concentration in patients with systemic sclerosis: In relation to clinical status. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 92-96.
 110. Eckes B., Moinzadeh P., Sengle G., Hunzelmann N., Krieg T. Molecular and cellular basis of scleroderma. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2014; 92: 913-924.
 111. Eckes B., Wang F., Moinzadeh P., Hunzelmann N., Krieg T. Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 120. doi: 10.3389/fmed.2017.00120.
 112. El-Mofty M., Zaher H., Basseila M. Low dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000; 16: 43-49.
 113. Etoh M., Jinnin M., Makino K. et al. MicroRNA-7 down-regulation mediates excessive collagen expression in localized scleroderma. *Archives of Dermatological Research*. 2013; 305 (1): 9–15.
 114. Fett N. M. Morphea (localized scleroderma). *JAMA Dermatology*. 2013; 149 (9): 1124.
 115. Fett N. M., Werth V. P. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64 (2): 217- 230.
 116. Fett N. M., Fiorentino D., Werth V. P. Practice and Educational Gaps in Lupus, Dermatomyositis, and Morphea. *Dermatol. Clin.* 2016; 34 (3): 243 -250.
 117. Fleming J. N., Nash R. A., Mahoney W. M. Jr., Schwartz S. M. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(2): 103-10. doi: 10.1007/s11926-009-0015-3.
 118. Foti R., Visalli E., Amato G. et al. Long-term clinical stabilization of scleroderma patients treated with a chronic and intensive IV iloprost regimen. *Rheumatology International*. 2017; 37 (2): 245–249.
 119. Furuzawa-Carballeda J., Ortíz-Ávalos M., Lima G. et al. Subcutaneous administration of polymerized type I collagen downregulates interleukin (IL)-17A, IL-22 and transforming growth factor- β 1 expression, and increases

- Foxp3-expressing cells in localized scleroderma. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012; 37 (6): 599–609.
120. Gabrielli A., Avvedimento E. V., Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1989–2003. doi:10.1056/NEJMra0806188
 121. Gambichler T., Schmitz L. Ultraviolet A1 Phototherapy for Fibrosing Conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 237. eCollection 2018.
 122. George R., George A., Kumar T.S. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children. *Indian Dermatol. Online J*. 2020; 11 (2): 135- 145.
 123. Giuggioli D., Manfredi A., Colaci M., Lumetti F., Ferri C. Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clin Rheumatol*. 2013; 32 (5): 623-627.
 124. Giuggioli D., Manfredi A., Colaci M., Lumetti F., Ferri C. Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012; 64 (2): 295-297.
 125. Giuggioli D., Manfredi A., Lumetti F., Colaci M., Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun. Rev*. 2018; 17 (2): 155-164.
 126. Gomes Pde S, Fernandes MH. Defensins in the oral cavity: distribution and biological role. *J Oral Pathol Med*. 2010 Jan; 39 (1): 1-9.
 127. Gupta R. A. Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2007; 21: 1025-1036.
 128. Hadj Said M., Foletti J. M., Graillon N. et al. Orofacial manifestations of scleroderma. A literature review. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo- faciale et de Chirurgie Orale*. 2016; 117 (5): 322–326.
 129. Hasegawa M., Sato S., Nagaoka T., Fujimoto M., Takehara K. Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma. *Dermatology*. 2003; 207 (2): 141-147.
 130. Hatomochi A, Ono M, Arakawa M, et al. Analysis of collagen gene expression by cultured fibroblasts in morphea. *Br J Dermatol* 1992; 126: 216-221.
 131. Hoppe I. C., Trovato M. J., Rauscher G. E. Case report: Localized scleroderma of the

- breast after saline implant rupture. *Eur. J. Plastic Surgery*. 2011; 34 (2): 127– 130.
132. Hoyles R. K., Ellis R. W., Wellsbury J. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthr Rheum*. 2006; 12 (54): 3962-70.
133. Hunzelmann N., Horneff G., Krieg T. Skin Manifestations of Localized Scleroderma (LS). *Skin Manifestations in Rheumatic Disease*. 2014; 165-173.
134. Jablonska S. Familial occurrence of scleroderma. *Eur. J. Dermatol. Venerol*. 2001; 15(1): 9-10.
135. Jackson C. T., Maibach H. I. Localized scleroderma variants: Pharmacologic implications. *Dermatological Treatment*. 2014; 25 (6): 529–531.
136. Jordan S., Distler J. H., Maurer B., et al; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2013; 74(6): 1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
137. Jung K. E., Gye J., Nam-Koong S. et al. Dystrophic calcinosis cutis with transepidermal elimination secondary to localized scleroderma. *Korean J. Dermatology*. 2010; 48 (8): 711–713.
138. Kajihara I., Jinnin M., Honda N., et al. Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling. *Mod. Rheumatol*. 2013; 23 (3): 516-524. doi: 10.1007/s10165-012-0698-6.
139. Kalampokis I., Yi BY, Smidt A. C. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum*. 2020; 50 (4): 645-656.
140. Kapoor A. G., Kumar S. V., Bhagyalakshmi N. Localized scleroderma causing enophthalmos: A rare entity. *Indian J. Ophthalmol*. 2018; 66 (11): 1611–1612.
141. Khamaganova , Savina M., Khromova S. Intranuclear protein fractions of lymphoid cells in patients with localized scleroderma. *J. Invest Dermatol*. 2012; 132 (Suppl. 2): 27–36.
142. Khan M., Khan M., Negi R., Gupta N. Parry Romberg syndrome with localized

- scleroderma: A case report. *Clinical and Experimental Dentistry*. 2014; 6 (3): 313–316.
143. Khatri S., Torok K. S., Mirizio E., Liu C., Astakhova K. Autoantibodies in Morphea: An Update. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1487. eCollection 2019.
 144. Kim K. T., Sun H., Chung E. H. A surgical approach to linear scleroderma using Medpor and dermal fat graft. *Arch. Craniofac. Surg.* 2018; 16 (3): 71–81.
 145. Korn J. H. Scleroderma: a treatable disease. *Cleve. Clin. J. Med.* 2003; 70: 954-958.
 146. Kowal-Bielecka O., Landeve R., Avouac J. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (5): 620-629.
 147. Krasagakis K., Dippel E., Ramaker J., Owsianowski M., Orfanos C. E. Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology*. 1998; 196(3): 309-15.
 148. Kreuter A. Localized scleroderma. *Dermatol. Ther.* 2012; 25 (2): 135-147.
 149. Kreuter A., Krieg T., Worm M., et al. Diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J. Deutsch Dermatol. Ges.* 2009; 7 (suppl. 6): S1–14.
 150. Kroft E. B., Creemers M.C., van den Hoogen F. H. et al. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: An inception cohort study. *British J. Dermatology*. 2009; 160 (5): 1075–1082.
 151. Kumánovics G., Péntek M., Bae S., Opris D., Khanna D., Furst D.E., Czirják L. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (Suppl 5): v53-v66.
 152. Kurzinski K. L., Zigler C. K., Torok K. S. Prediction of disease relapse in a cohort of paediatric patients with localized scleroderma. *J. Dermatol.* 2018; 13 (10): 111–119.
 153. Kuwana M., Gabrielli A.. Autoantibodies, autoimmunity. In: Hachulla E., Czirjak L., editors. *EULAR textbook on Systemic Sclerosis*. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2013: 88.
 154. Laxer R. M., Zulian F. Localized scleroderma. *Rheumatol.* 2006; 18: 606–613.

155. Leaper D. J., Schultz G., Carville K., Fletcher J., Swanson T., Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int. Wound J.* 2012; 9 (Suppl 2): 1-19.
156. Lee J. I., Jung H. Y., Lee Y. B. et al. A case of localized scleroderma mimicking tinea cruris. *Cutis.* 2013; 92 (3): 5–6.
157. Lee J. J., Pope J. E. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drug.* 2016; 76: 203-13. doi: 10.1007/s40265015-0491-x
158. Leitenberger J. J., Cayce R. L., Haley R. W., Adams-Huet B., Bergstresser P. R., Jacobe H. T. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2009; 145(5): 545-50.
159. Lepri G., Avouac J., Airo P., et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34 (Suppl 100(5)): 181-185.
160. Levis A. W., Harel D., Kwakkenbos E. A. et al. Using Optimal Test Assembly Methods for Shortening Patient–Reported Outcome Measures: Development and Validation of the Cochin Hand Function Scale–6: A Scleroderma Patient–Centered Intervention Network Cohort Study *Arthritis Care and Research.* 2016; 68 (11): 1704–1713.
161. Lis-Święty A., Brzezińska-Wcisło L., Arasiewicz H., Bergler-Czop B. Antiphospholipid antibodies in localized scleroderma: The potential role of screening tests for the detection of antiphospholipid syndrome. *Postepy Dermatologii i Alergologii.* 2014; 31 (2): 65–70.
162. Lis-Święty A., Mierzwińska K., Wodok-Wieczorek K. et al. Co-existence of Lichen Sclerosus and Localized Scleroderma in Female Monozygotic Twins. *Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2014; 27 (6): 133–136.
163. Liu X., Gorzelanny C., Schneider S.W. Platelets in Skin Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1453. eCollection 2019.
164. Magee K. E., Kelsey C. E., Kurzinski K. L. et al. Interferon-gamma inducible protein–10 as a potential biomarker in localized scleroderma. *Arthritis Research and Therapy.* 2013; 15 (6): 188–196.
165. Mahoney JA, Rosen A. Apoptosis and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 583-588.

166. Maibach H. Scleroderma Models. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assay*, Fourth Edition. 2015: 3907–3912.
167. Makino K., Jinnin M., Hirano A. et al. The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma. *Journal of Immunology*. 2013; 190 (8): 3905–3915.
168. Marzano A.V., Menni S., Parodi A., Borghi A., Fuligni A., Fabbri P., Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. *Clinical and laboratory investigations on 239 cases*. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13 (2): 171-176.
169. Mayes M. D., ed. *A Visual Guide to scleroderma and approach to Treatment*. Springer Science+Business Media: New York, 2014: 5-21.
170. Mehraban S., Feily A. 308nm excimer laser in dermatology. *J. Lasers Med. Sci.* 2014; 5 (1): 8-12.
171. Mertens J. S., van den Reek J. M., Kievit W. Drug survival and predictors of drug survival for methotrexate treatment in a retrospective cohort of adult patients with localized scleroderma. *Acta Dermato–Venereologica*. 2016; 96 (7): 943–947.
172. Mertens J. S., Seyger M. M. B., Thurlings R. M., Radstake T. R. D. J., de Jong E. M. G. J. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18 (4): 491-512.
173. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2006; 73 (5): 490-494.
174. Miyagawa T., Ichimura Y., Nakamura K. et al. Progranulin overproduction due to constitutively activated c-Abl/PKC- δ /Fli1 pathway contributes to the resistance of dermal fibroblasts to the anti-fibrotic effect of tumor necrosis factor- α in localized scleroderma. *Dermatol. Sci.* 2018; 92 (2): 207–214.
175. Miyamoto M., Kinoshita M., Tanaka K., Tanaka M. Recurrent myelitis in localized scleroderma. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014; 127: P. 140–142.
176. Moinzadeh P., Kreuter A., Krieg T., Hunzelmann N. Morphea or localized scleroderma and extragenital lichen sclerosus. *Hautarzt*. 2018; 69 (11): 892–900.

177. Moreno-Ajona D., Moreno-Artero E., García de Eulate M. R. et al. Facial solitary morphea profunda presenting with painful trigeminal neuropathy: A case report. *Cephalalgia*. 2019; 39 (4): 564–568.
178. Mousty E., Rathat G., Rouleau C., Giacalone P. L. Botulinum toxin type A for treatment of dyspareunia caused by localized scleroderma. *Acta Obstet. Gynecol. Scandinavica*. 2011; 90 (8): 926–927.
179. Müller-Ladner U., Distler O., Ibba-Manneschi L., Neumann E., Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2009; 42(7): 587-95. doi: 10.1080/08916930903002487.
180. Nezafati K. A., Cayce R. L., Susa J. S. et al. 14–MHz ultrasonography as an outcome measure in morphea (localized scleroderma). *Archives of Dermatology*. 2011; 147 (9): 1112–1115.
181. Noda S., Asano Y., Akamata K. et al. Constitutive activation of c–Abl/protein kinase C– δ /Fli1 pathway in dermal fibroblasts derived from patients with localized scleroderma. *British Journal of Dermatology*. 2012; 167 (5): 1098–1105.
182. Noh J., Kim W. J., Kim J. W. Localized scleroderma: a clinical study at a single center in Korea. *International J. Rheumatic Disease*. 2013; 16 (4): 437–441.
183. Nouri S., Jacobe H. Recent Developments in Diagnosis and Assessment of Morphea. *Current Rheumatology Reports*. 2013; 15: 302-308.
184. Osmola-Mańkowska A., Teresiak-Mikołajczak E., Dańczak-Pazdrowska A., Kowalczyk M., Żaba R., Adamski Z. The role of dendritic cells and regulatory T cells in the pathogenesis of morphea. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2015; 40 (1): 103 - 108.
185. Paik J.J., Wigley F.M., Mejia A.F., Hummers L.K. Independent Association of Severity of Muscle Weakness With Disability as Measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index in Scleroderma. *Arthritis Care and Research*. 2016; 68 (11): 1695–1703.
186. Pavlotsky F., Sakka N., Lozinski A., Barzilai A. Bath psoralen-UVA photochemotherapy for localized scleroderma: Experience from a single

- institute. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2013; 29 (5): 247–252.
187. Payapvipapong K., Niumpradit N., Nakakes A., Buranawuti K. A rare case of acquired partial lipodystrophy (Barraquer–Simons syndrome) with localized scleroderma. *International J. Dermatology*. 2014; 53 (1): 82–84.
188. Pérez-Carmona L., Harto-Castaño A., Díez-Recio E., JaénOlasolo P. Extracorporeal photopheresis in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(6): 459-471.
189. Pham A. K., Srivastava B., Deng A. Pregnancy-associated morphea: a case report and literature review. *Dermatol. Online J*. 2017; 23 (1): 13030/qt5qv9f9h3.
190. Porta F., Kaloudi O., Garzitto A. et al. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Modern Rheumatology*. 2014; 24 (5): 869–873.
191. Postolova A., Chen J. K., Chung L. Corticosteroids in Myositis and Scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. 2016; 42 (1): 103 - 118.
192. Rabquer B. J., Hou Y., Galdo F. D., et al. The proadhesive phenotype of systemic sclerosis skin promotes myeloid cell adhesion via ICAM-1 and VCAM-1. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(7): 734–740.
193. Rodríguez-Salgado P., García-Romero M. T. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac. Med. Mex*. 2019; 155 (5): 522-531. doi: 10.24875/GMM.18004288.
194. Rongioletti F., Ferreli C., Atzori L., Bottoni U., Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G. Ital. Dermatol. Venereol*. 2018; 153 (2): 208-215.
195. Rook A. H., Suchin K. R., Kao D. M., Yoo E. K., Macey W. H., DeNardo B. J., Bromely P.G., Geng Y., Junkins-Hopkins J.M., Les sin S.R. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc*. 1999; 4 (1): 85-90.
196. Roos N., Poulalhon N., Farge D. et al. In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *J. Pharmacol.*

- Exper. Ther. 2007; 321: 583-589.
197. Russo B., Brembilla N. C., Chizzolini C. Interplay Between Keratinocytes and Fibroblasts: A Systematic Review Providing a New Angle for Understanding Skin Fibrotic Disorders. *Front. Immunol.* 2020; 11: 648. eCollection 2020.
 198. Sakkas L.I., Bogdanos D.P. Systemic sclerosis: New evidence reinforces the role of B cells. *Autoimmune Rev.* 2016; 15: 155-161.
 199. Sakkas LL, Dimitrios P, Bogdanos DP. The Role of B cells in the Pathogenesis of systemic sclerosis. *IMAJ.* 2016;18:516-8.
 200. Salhotra A., Tsai N., Thomas S. H. et al. Sclerodermatous chronic GVHD in patients receiving tyrosine kinase inhibitors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2015; 50 (1): 139–141.
 201. Sambo P., Baroni S. S., Luchetti M., et al. Oxidative stress in scleroderma: Maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive upregulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis. Rheum.* 2001; 44: 2653-2664.
 202. Senda M., DeLustro B., Eugui E. et al. Mycophenolic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric oxide production in mouse rat and vascular endothelial cells. *Transplantation.* 1995; 60: 1143-8.
 203. Scharffetter-Kochanek K., Goldermann R., Lehmann P., et al. PUVA therapy in disabling pansclerotic morphea of children. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 830-831.
 204. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
 205. Schultz G. S., Sibbald R. G., Falanga V., Ayello E.A., Dowsett C., Harding K., Romanelli M., Stacey M. C., Teot L., Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003; 11 (Suppl 1): S1-28.
 206. Serup J., Jemec G. B. E., Grove G. L. Non-invasive methods and the skin. Second edition. Taylor and Francis Group. London: New York, 2006; 10-29.

207. Shalaby S. M., Bosseila M., Fawzy M. M. et al. Fractional carbon dioxide laser versus low-dose UVA–1 phototherapy for treatment of localized scleroderma: a clinical and immunohistochemical randomized controlled study. *Lasers in Medical Science*. 2016; 31 (8): 1707–1715.
208. Shenavandeha S., Eskandar T. T., Nazariniaad K. S. M. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1) and sVEGFR-2 in systemic sclerosis patients: Relation to clinical manifestations and capillaroscopy findings. *The Egyptian Rheumatologist*. 2017; 39 (1): 19-24.
209. Shim W. H., Jwa S. W., Song M., et al. Diagnostic usefulness of dermatoscopy in differentiating lichen sclerosus et atrophicus from morphea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66 (4): 690-691.
210. Shroff A., Mamalis A., Jagdeo J. Oxidative Stress and Skin Fibrosis. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2014; 2 (4): 257-267. doi: 10.1007/s40139-014-0062-y
211. Singhvi G., Manchanda P., Krishna Rapalli V., Kumar Dubey S., Gupta G., Dua K. MicroRNAs as biological regulators in skin disorders. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 108: 996-1004.
212. Skrzypek-Salamon A., Lis-Święty A., Ranoż-Janicka I., Brzezińska-Wcisło L. Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) adapted for use in adult patients: report from an initial validation study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018; 16 (1): 185–192.
213. Stone R.C., Chen V., Burgess J., Pannu S., Tomic-Canic M. Genomics of Human Fibrotic Diseases: Disordered Wound Healing Response. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (22): 8590.
214. Stratton R. J., Wilson H., Black C. M. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology*. 2001; 40: 84-8.
215. Su O., Onsun N., Onay H.K. et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *International Journal of Dermatology*. 2011; 50 (8): 1006–1013.
216. Szczęch J., Samotij D., Jaworecka K., Tobiasz A., Reich A. Quality of Life in Patients with Morphea: A Cross-Sectional Study and a Review of the Current

- Literature. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 9186274. eCollection 2020.
217. Szramka-Pawlak B., Dańczak-Pazdrowska A., Rzepa T. et al. Health-related quality of life, optimism, and coping strategies in persons suffering from localized scleroderma. *Psychology, Health and Medicine.* 2013; 18 (6): 654–663.
 218. Taniguchi T., Asano Y., Tamaki Z. et al. Histological features of localized scleroderma en coup de sabre: A study of 16 cases. *Eur. Academy of Dermatology and Venereology.* 2013; 28 (12): 1805–1810.
 219. Tardieu M., Rybojad M., Peffault de Latour R. et al. Localized edema with sclerodermatous evolution: a possible form of skin chronic graft-versus-host disease associated with endothelial activation. *Blood.* 2013; 122 (3): 463–465.
 220. Tashkin D. P., Elashoff R., Clements P. G. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2655-2666.
 221. Tawfik A. A., Shokir H., Soliman M. et al. Pulsed dye laser in the treatment of localized scleroderma and its effects on CD34+ and factor XIIIa+ Cells: An immunohistochemical study. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2013; 14 (3): 235–241.
 222. Thakkar V., Patterson K. A., Stevens W., et al. Increased serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in systemic sclerosis are not specific for pulmonary manifestations. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(6):1563-1571. doi: 10.1007/s10067-018-4081-7.
 223. Tolkachjov S. N., Patel N. G., Tollefson M. M. Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 39. doi: 10.1186/s13023-015-0250-9.
 224. Tomiyoshi C., Wojcik A. S., Vencato E. M. et al. Case for diagnosis. Localized scleroderma or morphea. *Bras. Dermatol.* 2010; 85: 397–399.
 225. Torok K. S., Arkachaisri T. Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: A standardized prospective longitudinal single-center study. *Rheumatology.* 2012; 39 (2): 286–294.
 226. Torok K. S., Li S. C., Jacobe H. M., Taber S. F., Stevens A. M., Zulian F., Lu T. T. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front.*

- Immunol. 2019; 10: 908. eCollection 2019.
227. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(8): 453-60. doi: 10.1038/nrrheum.2010.102. Epub 2010 Jun 29.
228. Tsou P.-S., Haak A. J., Khanna D., Neubig R. R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 8. Current and future drug targets in fibrosis: focus on Rho GTPase-regulated gene transcription. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014; 307(1): C2-13. doi: 10.1152/ajpcell.00060.2014. Epub 2014 Apr 16.
229. Tsou P. S., Sawalha A. H. Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J. Autoimmun.* 2017; 83: 73-94. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.004.
230. Uzun S. Comment on Evaluation of choroidal thickness in patients with scleroderma. *Eye (London).* 2016; 30 (10): 1398.
231. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737-2747.
232. Van Caam A., Vonk M., van den Hoogen F., van Lent P., van der Kraan P. Unraveling SSc Pathophysiology; The Myofibroblast. *Front Immunol.* 2018; 9 (24): 52. doi: 10.3389/fimmu.2018.02452.
233. Vasquez R. A., Sendejo C. B., Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology.* 2012; 24 (6): 685–693.
234. Vehe R. K., Riskalla M. M. Collagen Vascular Diseases: SLE, Dermatomyositis, Scleroderma, and MCTD. *Pediatr. Rev.* 2018; 39 (10): 501–515.
235. Viac J., Schmitt D., Claudy A. Plasma vascular endothelial growth factor levels in scleroderma are not correlated with disease activity. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80(5): 383.
236. Wang Y., Shan J. L., Chen H. Y., Wu Z. F. Comparison of 2–D shear wave elastography with clinical score in localized scleroderma: A new method to

- increase the diagnostic accuracy. *Dermatol.* 2018; 9 (3): 147–153.
237. Whitfield M. L., Finlay D. R., Murray J. I., Troyanskaya O. G., Chi J. T., Pergamenschikov A., McCalmont T. H., Brown P. O., Botstein D., Connolly M. K. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (21): 12319-12324.
238. Wilgus T. A., Ud-Din S., Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (24): 9673.
239. Wolska-Gawron K., Bartosińska J., Krasowska D. MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. *Arch. Dermatol. Res.* 2020; 312 (5): 317-324.
240. Xie Y., Zhang X., Wakasugi S., Makino T., Inoue Y., Ihn H. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderma. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47: 438-442.
241. Yamaguchi Y., Feghali-Bostwick CA. Role of endostatin in fibroproliferative disorders as a candidate for anti-fibrosis therapy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2013; 36 (6): 452 - 458.
242. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self/nonself.* 2011; 2 (1): 4–10.
243. Yamamoto T., Nakane T., Osaki T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in oral lichen planus: the role of cytokines released from keratinocytes. *J. Clin. Immunol.* 2000; 20 (4): 294-305.
244. Ye F., Kong G., Huang J. Anesthetic management of a patient with localised scleroderma. *Springerplus.* 2016; 5 (1): Article ID 1507.
245. Zanelato T. P., Marquesini G., Colpas P. T. et al. Implantation of autologous fat globules in localized scleroderma and idiopathic lipoatrophy – report of five patients. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2013; 88 (6, Suppl. 1): 120–123.
246. Zhou Y. Observation on therapeutic effects of combined surrounding needling, bloodletting with cupping therapy for localized scleroderma. *Acupuncture and Tuina Science.* 2011; 9 (3): 154–155.

247. Zivković S. A., Freiberg W., Lacomis D. et al. Localized scleroderma and regional inflammatory myopathy. *Neuromuscular Disorders*. 2014; 24 (5): 425–430.
248. Zulian F., Culpo R., Sperotto F., Anton J., Avcin T., Baildam E.M., Boros C., Chaitow J., Constantin T., Kasapcopur O., Knupp Feitosa de Oliveira S., Pilkington C.A., Russo R., Toplak N., van Royen A., Saad Magalhães C., Vastert S.J., Wulffraat N.M., Foeldvari I. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann. Rheum. Dis*. 2019; 78 (8): 1019-1024.

ДОДАТКИ

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ал-Омарі О. М. Патогенетична роль оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії / Ал-Омарі О. М. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – № 4 (27). – С. 714-719.

2. Ал-Омарі О. М. Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання / Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2021. – № 2 (81). – С. 25-33.

3. Al-Omary O. M. Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma / Al-Omary O. M., Bondar S. A. // Georgian medical news. – 2021. – № 10 (319). – P. 102-108.

4. Ал-Омарі О. М. Стан системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в процесі комплексної терапії у хворих на вогнищеву склеродермію / Ал-Омарі О. М. // Дерматологія та венерологія. – 2021. – № 3 (93). – С. 22-27.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Ал-Омарі О. М. Судинна, адгезивна та проліферативна дисфункції ендотелію при вогнищевій склеродермії / Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. // XI Всеукраїнська науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021 р.). – Вінниця: ВНМУ, 2021 – С. 84.

6. Ал-Омарі О. М. Ендотеліальна дисфункція та патогенетичні фенотипи вогнищевої склеродермії / Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. // XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021», (м. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р.). – Вінниця: ВНМУ, 2021 – С. 51.

Додаток 2

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. Пирогова,
Професор Ю.Й. Гумінський



(30) // _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Пропозиція для впровадження: метод вдосконалення лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.

3. Джерело інформації:

- 1) Ал-Омарі О.М., Бондар С.А. (2021) Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2 (81), 25-33.
- 2) Al-Omary O.M., Bondar S.A. (2021) Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news*. 10 (319), 106-1124.

4. Де впроваджено: впроваджено у навчальний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

5. Термін впровадження: квітень 2021- жовтень 2021.

6. Ефективність впровадження: вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

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

С.А. Бондар

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ВОКШВЦ

Вінницький обласний клінічний
шкірно-венерологічний центр
к.мед. Трет'яков М.С.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** оптимізація діагностики та комплексного лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.

3. **Джерело інформації:**

- 1) Ал-Омарі О.М., Бондар С.А. (2021) Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2 (81), 25-33.
- 2) Al-Omary O.M., Bondar S.A. (2021) Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news*. 10 (319), 106-1124.

4. **Де впроваджено:** впроваджено в практичну охорону здоров'я в ВОКШВЦ "Вінницькому обласному клінічному шкірно-венерологічному центрі".

5. **Термін впровадження:** квітень 2021- жовтень 2021.

6. **Ефективність впровадження:** удосконалення діагностики та підвищення ефективності комплексного лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

Лікар-дерматовенеролог

Малецька Л.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КП «Полтавський
обласний клінічний шкірно-
венерологічний диспансер
Полтавської обласної ради»

Попова І.Б.
2021 р.

(03)

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** оптимізація діагностики хворих на вогнищеву склеродермію.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Обадех Ал-Омарі, Бондар С.А. Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. (2021). №2. С. 25-33.
 - 2) M Al-Omary Obadeh, Bondar S.A. Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news*. (2021). № 319. P. 102-108.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в практичну охорону здоров'я у КП "Полтавському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері Полтавської обласної ради".
5. **Термін впровадження:** квітень 2021- жовтень 2021.
6. **Суть впровадження:** отримані в науковому дослідженні Ал-Омарі Обадех дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез вогнищевої склеродермії.

Відповідальний за впровадження:
Заступник головного лікаря



Кузьменко В.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету

д.мед.н., професор Дворник В.М.

(03) _____ 2021 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. **Пропозиція для впровадження:** метод діагностики хворих на вогнищеву склеродермію.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Обадех Ал-Омарі, Бондар С.А. Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* (2021). №2. С. 25-33.
 - 2) M Al-Omary Obadeh, Bondar S.A. Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news.* (2021). № 319. P. 102-108.
4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету МОЗ України (протокол №17 від 08.04.2021р.).
5. **Термін впровадження:** квітень 2021- жовтень 2021.
6. **Суть впровадження:** отримані в науковому дослідженні Ал-Омарі Обадех дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про етіопатогенез вогнищевої склеродермії.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри шкірних та
венеричних хвороб Полтавського
державного медичного університету
к.мед.н., доцент

Смченко Я.О.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
(головний лікар) КНП

Тернопільський обласний клінічний
шкірно-венерологічний диспансер

Р. Семенова Р. Семенова
6 грудня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** оптимізація діагностики та комплексного лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.

3. **Джерело інформації:**

- 1) Ал-Омарі О.М., Бондар С. А. (2021) Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2 (81), 25-33.
- 2) Al-Omary O.M., Bondar S.A. (2021) Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news*. 10 (319), 106 -1124.

4. **Де впроваджено:** впроваджено в практичну охорону здоров'я у Тернопільському обласному шкірно-венерологічному диспансері.

5. **Термін впровадження:** квітень 2021- жовтень 2021.

6. **Ефективність впровадження:** удосконалення діагностики та підвищення ефективності комплексного лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

Відповідальна за впровадження: *Шкробот* Медичний директор
Т.Шкробот к. мед. н. Т.Шкробот

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 в науково-педагогічній роботі
 Тернопільського національного медичного університету
 ім. І.Я Горбачевського
 д.мед.н., професор Шульгай А.Г.
 _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** метод вдосконалення лікування хворих на вогнищеву склеродермію.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 1) Ал-Омарі О.М., Бондар С.А. (2021) Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2 (81), 25-33.
 - 2) Al-Omary O.M., Bondar S.A. (2021) Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news*. 0 (319), 106-1124.
4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** квітень - жовтень 2021.
6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу, розширено інформацію щодо діагностики та лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

Відповідальний за впровадження:
 д.мед. наук, професор
 кафедри інфекційних хвороб з
 епідеміологією, шкірними та
 венеричними хворобами

Шкільна М.І.



АКТ
про впровадження у навчальний процес
матеріалів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** Метод вдосконалення лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, вул. Пирогова 56, Вінниця, 21018; Ал-Омари Обадех Махмуд, Бондар Сергій Анатолійович.

3. **Джерело інформації:**

- 1) Ал-Омарі О.М., Бондар С.А. (2021) Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2 (81), 25-33.
- 2) Al-Omary O.M., Bondar S.A. (2021) Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news*. 10 (319), 106-1124.

4. **Де впроваджено:** впроваджено у навчальний процес зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами на кафедрі дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

5. **Термін впровадження:** квітень 2021- листопад 2021.

6. **Ефективність впровадження:** вдосконалення навчального процесу зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами з питань удосконалення діагностики та лікування хворих на вогнищеву склеродермію.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри дерматовенерології
 Буковинського державного медичного
 університету, д.мед.н., професор

 Ольга ДЕНИСЕНКО