МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

На правах рукописи

Хайретдинова Карина Фаридовна

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

14.01.10 – кожные и венерические болезни

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Л.А. Юсупова**

Москва, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Красный плоский лишай (КПЛ) является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины, обусловленной неуклонным ростом заболеваемости среди населения, нередко с непрерывным рецидивирующим характером течения, увеличением частоты тяжелых, резистентных в отношении проводимого лечения форм, приводящих к увеличению длительности временной нетрудоспособности, что обосновывает расширенное комплексное исследование этой проблемы. Популяционная частота КПЛ в различных странах колеблется от 1,5 % до 3,0 %, что свидетельствует о существенном медицинском и социальном значении данной патологии [168, 8, 34]. По оценкам ряда авторов в Соединенных Штатах Америки распространенность КПЛ составляет менее 1,0 % [150], в Индии достигает 0,8 % [90], в Швеции – 1,27 % [96, 123], в Российской Федерации КПЛ составляет 12,7 случая на 100 000 населения [40]. Согласно данным российских и зарубежных эпидемиологических исследований последних десятилетий выявляется значительная доля (до 5 %) КПЛ среди кожных заболеваний, по поводу которых обращаются больные в клиники [168, 41].

В развитии КПЛ ведущее место занимает образование белково–пептидных связей – цитокинов, дисфункция которых предопределяет иммунопатологические сдвиги в организме больных [77, 146, 8, 62, 110]. В частности, для КПЛ характерны нарушения экспрессии различных воспалительных цитокинов в очагах поражения, клетках крови у пациентов КПЛ, что может отражать нарушение регуляции иммунного статуса и играть ключевую роль в иммунопатогенезе дерматоза [26, 11, 34]. При КПЛ возникает дисбаланс состояния иммунной системы, который характеризуется нарушениями в соотношении основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток и иммуноморфологических изменений [206, 94, 8]. Отечественные и зарубежные авторы указывают на достоверное повышение в сыворотке крови больных КПЛ CD3+лимфоцитов (CD3+лф) и CD4+лф, при этом у пациентов средней степени тяжести КПЛ на ранних стадиях разнонаправленные нарушения в содержании

CD4+лф и CD8+лф приводят к значительному росту иммунорегуляторного индекса Th/Ts [65, 107]. В литературе отсутствуют сведения об участии нарушения показателей моноаминоксидазы (МАО) – А, 5–гидрокситриптамина (5–НТ), системы цитокинов в патогенезе КПЛ у больных с тревожно–депрессивными расстройствами (ТДР).

Мировой и отечественный опыт показывает, что существующие методы лечения КПЛ обладают недостаточной эффективностью, не нормализуют нарушенные параметры звеньев иммунитета, биогенных аминов [140], иногда токсичны, имеют тератогенное воздействие [232], влияют на расстройства пищеварительной системы [79], вызывают токсико–аллергические реакции [73, 80] и не приводят к полному выздоровлению[79, 217]. В связи с этим представляется актуальным разработка новых подходов в лечении КПЛ отечественными препаратами, лишенными серьезных побочных эффектов.

Степень разработанности темы исследования.

Анализ доступной литературы позволяет прийти к заключению, что оценка иммунной регуляции у пациентов КПЛ выявляет дисбаланс цитокинов, адаптивного и врожденного звеньев иммунитета. Однако, изучение этих изменений в зависимости от клинико–социальных, клинико–иммунологических показателей практически отсутствует, не представлены убедительные данные о нарушении показателей 5–НТ, МАО–А у пациентов КПЛ с ТДР. В связи с этим, проведение коррекции этих параметров остаются недостаточно исследованными. Неоднозначность литературных данных объясняет важность уточнения ведущих патогенетических механизмов и необходимость разработки методов их коррекции у больных КПЛ. До сих пор ни в одном из исследований не изучались нарушения показателей МАО–А, 5–НТ, цитокинов интерлейкина (ИЛ) – 1β, ИЛ–2, интерферона (ИНФ) – γ и фактора некроза опухоли (ФНО) – α, содержания компонентов адаптивного, врожденного иммунитета, адгезивной молекулы sP–селектина (SELP) в зависимости от клинического течения (хронической и подострой фазы) больных КПЛ и КПЛ с ТДР. Имеющиеся исследования полностью не раскрывают клинико–социальных, патогенетических механизмов развития этого заболевания, отсутствуют сведения об эффективности лечения с учетом клинического течения КПЛ и программы, включающей иммунотропную и анксиолитическую терапию.

Учитывая вышеизложенное, представляется важным дальнейшее изучение эффективности иммунотропной и анксиолитической терапии путем использования имунофана и селанка у больных КПЛ и КПЛ с ТДР наряду с базисными препаратами с позиций оценки не только положительного влияния на клинические результаты заболевания, но и коррекции, присущего для пациентов этой категории, иммунологического дисбаланса и нарушений показателей 5–НТ, МАО–А.

Цель исследования

На основании изучения влияния клинико–социальных факторов, активности 5–НТ, МАО–А, адгезивной молекулы SELP, содержания компонентов адаптивного, врожденного иммунитета и цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α в сыворотке крови на развитие КПЛ разработать и обосновать патогенетическую терапию пациентов КПЛ с учетом клинического течения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность клинико–социальных факторов у пациентов КПЛ, корреляционную связь между этими факторами и клиническим течением дерматоза.

2. Изучить влияние показателей врожденного, адаптивного звеньев иммунитета, цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α и адгезивной молекулы SELP на клиническое течение КПЛ и КПЛ с ТДР.

3. Провести дифференциальную диагностику КПЛ путем изучения закономерностей изменения показателей 5–НТ, МАО–А с учетом клинического течения КПЛ и КПЛ с ТДР.

4. Разработать и научно обосновать патогенетическую терапию больных КПЛ и КПЛ с ТДР с учетом клинико–социальных, иммунологических, параметрических, психометрических показателей, клинического течения заболевания, оценить ее эффективность и внедрить в клиническую практику.

Научная новизна

1. Впервые изучены закономерности влияния клинико–социальных факторов на клиническое течение КПЛ и установлена корреляционная связь между этими факторами и развитием этого заболевания.

2. На основании оценки дерматологического статуса ILP, изучения врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α, адгезивной молекулы SELP, показателей 5–НТ, МАО–А в сыворотке крови, дерматологического индекса качества жизни DLQI, определения индекса зуда Пруриндекса выявлены особенности и закономерности клинического течения КПЛ, которые позволили получить новое представление о механизмах патогенеза КПЛ и КПЛ с ТДР.

3. Выявление достоверной зависимости КПЛ от показателей цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α, адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови дали возможность оценить эффективность лечения больных препаратом имунофан в сочетании со средствами базисной терапии, добиться существенного клинического улучшения дерматологического статуса.

4. Установление закономерностей клинического течения КПЛ в зависимости от показателей 5–НТ, МАО–А, цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α, адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови, врожденного и адаптивного звеньев иммунитета позволили обосновать лечение больных с применением отечественных препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии в подострой и хронической фазе течения КПЛ с ТДР, существенно сократить редукцию клинической картины дерматоза.

5. Впервые разработанная и научно обоснованная программа патогенетической терапии больных КПЛ (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2564907) и больных КПЛ с ТДР (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2629601), направленная на коррекцию ведущих патогенетических нарушений (цитокинов, адгезивных молекул, МАО–А, 5–НТ) позволила при включении имунофана, сочетания имунофана и селанка в процессе лечения в подострой и хронической

фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР существенно улучшить клиническую картину, повысить терапевтическую эффективность в целом на 87,9 %.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что на основании изучения показателей 5–НТ, МАО–А, адгезивной молекулы SELP и цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α разработан метод комплексной терапии больных КПЛ с учетом клинического течения с использованием препарата имунофан (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2564907) и терапии больных КПЛ с ТДР с включением отечественных препаратов имунофан и селанк (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2629601). В результате проведенного исследования было установлено, что при лечении имунофаном и в сочетании имунофана и селанка в подострой фазе течения КПЛ на фоне снижения показателя ФНО–α на 48,7 % происходит нормализация клинического течения дерматоза на 87,9 %.

Изучение изменений концентрации адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови у больных до и после лечения в подострой и хронической фазе течения КПЛ показало, что проведенный курс лечения имунофаном, а также имунофаном и селанком приводит к нормализации концентрации адгезивной молекулы SELP, клинической картины заболевания.

Результаты исследования рекомендованы к использованию для практического здравоохранения в области дерматовенерологии в профильных лечебно–профилактических учреждениях регионов Российской Федерации. Основные результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изучение клинико–социальных факторов у больных КПЛ в зависимости от социально–гигиенических условий жизни, соматического статуса с учетом клинического течения дерматоза и установление наличия корреляционных связей

между клинико–социальными факторами и КПЛ у пациентов – основа составления программы лечения этих больных.

2. Установление у больных КПЛ и КПЛ с ТДР в подострой фазе течения дерматоза достоверного снижения показателей CD8+лф (p<0,01), повышения CD3+лф (p<0,05), CD4+лф (p<0,001), индекса CD4/CD8 (p<0,05), а в хронической фазе течения достоверного снижения CD4+лф (p<0,05), индекса CD4/CD8 (p<0,001), повышения CD16+лф (p<0,05), CD8+лф (p<0,001), у пацинетов с ТДР повышения CD3+лф (p<0,05) является показателем для нормализации врожденного и адаптивного звеньев иммунитета у больных КПЛ и КПЛ с ТДР.

3. Выявление достоверного повышения у больных КПЛ, по сравнению со здоровыми лицами, концентрации адгезивной молекулы SELP (p<0,001), ФНО–α (p<0,001), в подострой фазе клинического течения КПЛ ИЛ–2 (p<0,001) и ИНФ–γ (p<0,05), в хронической фазе КПЛ ИЛ–1β (p<0,001), в хронической фазе течения КПЛ с ТДР ИЛ–2 (p<0,001) и ИНФ–γ (p<0,05) свидетельствует о достоверном нарушении ведущих показателей цитокиновой системы, позволяет определить риск возникновения и неблагоприятного течения КПЛ и служит критерием для проведения рациональной иммунокорригирующей терапии этих больных.

4. Доказанная клиническая эффективность и практическая целесообразность разработанных методов на основе нормализации активности 5–НТ, МАО–А, адгезивной молекулы SELP, цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α при терапии больных КПЛ с включением имунофана (патент на изобретение № 2564907) и сочетания имунофана и селанка (патент на изобретение № 2629601), улучшение дерматологического индекса качества жизни DLQI в 2,2 раза в подострой и в 1,7 раз при хронической фазе КПЛ с ТДР – новый подход в терапии больных КПЛ.

Внедрение результатов исследования

Научно–практические положения диссертации внедрены в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в практику работы Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно–венерологический диспансер» (ГАУЗ «РККВД»), «Зеленодольского кожно–венерологического диспансера» – филиала ГАУЗ «РККВД», «Набережночелнинского кожно–венерологического диспансера» – филиала ГАУЗ «РККВД». Зарегистрированы в Российской Федерации в качестве изобретения и получены два патента «Способ лечения больных красным плоским лишаем» (патент на изобретение № 2564907 и патент на изобретение № 2629601).

Личный вклад автора

Автором лично было проведено планирование и организация проведенных исследований по всем разделам диссертации. Лично автором проанализированы результаты дерматологического, психометрического и иммунологического исследования. Обследовано 1139 больных, находившихся на амбулаторном лечении, у 216 больных КПЛ проведено углубленное изучение с включением клинико–лабораторных методов диагностики (иммунологических, параметрических) и разработана терапия этого дерматоза. Автором лично выполнялась аналитическая и статическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора был основным при подготовке публикаций по теме диссертации и при внедрении результатов исследования в лечебный и учебный процессы.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Всероссийской научно–практической конференции «Современная дерматовенерология: проблемы и решения» (г. Казань, 2015 г.); 16–ом Международном конгрессе ESDAP (г. Москва, 2015 г.); X Юбилейной Международной научно–практической конференции молодых ученых–медиков (г.Курск, 2016 г.); VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «ШАГ В ЗАВТРА» (г. Москва, 2016 г.); Всероссийских научно–практических конференциях с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики» (г. Казань, 2015, 2016, 2017гг.); III Международной научно–практической конференции «Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты» (г. Кемерово, 2017г.); Всероссийской научно–практической конференции «Дерматовенерология и косметология в XXI веке: проблемы и пути решения. VI Казанские чтения» (г.Казань, 2018г.). Ведущие аспекты диссертации обсуждались на республиканских научно–практических обществах дерматовенерологов Республики Татарстан.

Результаты диссертационной работы отражены в 33 печатных работах, 7 из которых (3 обзорных и 4 оригинальных статьи) опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации. Имеется два патента на изобретение. Список публикаций представлен в конце автореферата.

Структура и объем работы

Работа изложена на русском языке, на 178 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора отечественной и зарубежной литературы, главы «Программа, объекты, методы и объем исследования», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа проиллюстрирована 54 таблицами и 14 рисунками. Библиографический указатель содержит 235 работ (68 отечественных и 167 зарубежных авторов).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЕГО ТЕРАПИИ

1.1. Клинико–патогенетические аспекты красного плоского лишая

Красный плоский лишай (КПЛ) – часто встречающееся подострое или хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее кожу и ее придатки, а также слизистые оболочки полости рта [8, 34, 40, 62, 92, 96, 201, 218]. Заболеваемость КПЛ в Российской Федерации среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014 году составила 12,7 случаев на 100000 соответствующего населения [40]. КПЛ может возникнуть в любом возрасте, однако согласно данных отечественных и зарубежных авторов наиболее часто данный дерматоз встречается в возрасте 50–60 лет [8, 29, 34, 60, 90, 205, 218]. В последние годы в литературе все чаще описывается возникновение КПЛ в более молодом трудоспособном возрасте, что, вероятно, связано с повышением психо–эмоциональной нагрузки на человека в повседневной современной жизни [8, 25, 26, 33, 34]. КПЛ встречается у женщин в 2–2,5 раза чаще чем у мужчин [8, 12]. Этого мнения придерживаются все мировые авторы и отмечается интересная закономерность, что у мужчин заболевание возникает в более молодом возрасте, а у женщин после 50 лет [34, 62, 67]. У детей КПЛ встречается достаточно редко – лишь 4–5 % случаев приходится на пациентов детского возраста [34, 40, 82, 183, 185]. В литературе имеются немногочисленные данные о семейных случаях КПЛ, чаще это относится к тяжелым распространенным и буллезным формам, которые возникают в более молодом возрасте, имеют более длительное и резистентное к традиционной терапии течение с поражением ногтевых пластин. Однако в большинстве случаев заболевание возникает спорандически [90, 92, 139, 150, 163, 192].

Иммунопатогенез КПЛ представляет большой научный интерес и активно изучается в последнее время. Несмотря на то, что существует большое количество широко обсуждаемых гипотез этиологии и патогенеза КПЛ, отсутствует единое понимание природы заболевания [34].

Нарушения неврогенных механизмов в патогенезе КПЛ описаны во многих работах и подтверждаются развитием или обострением дерматоза после психоэмоциональной нагрузки, нервно–психического потрясения, продолжительного стресса и других психотравмирующих факторов [8, 34, 107]. За данную теорию свидетельствует основной клинический признак КПЛ – зуд, а также положительный эффект от препаратов, влияющих на ЦНС [7, 8, 60]. Ivanovsli K. в своей работе описал механизм соматизации, согласно которому у людей с определенным складом личности продолжительный стресс может приводить к возникновению дерматоза [143]. Однако связь между кожной и психо–нейро–иммунной патологией всегда является двусторонней. С одной стороны, хронический стресс и длительное некорректируемое нервное напряжение, оказывая отрицательное влияние на кожу, могут привести к развитию дерматоза или обострению уже имеющегося КПЛ, а также отрицательно влияют на его течение и затрудняют терапию [20, 60, 107, 120, 156, 181, 216]. С другой стороны, многие пациенты подвержены к развитию психоэмоциональных расстройств, тревоги и депрессии в связи постоянным зудом различной интенсивности и внешними проявлениями дерматоза [14, 126]. В 2008 году Manolache L. в своей работе выявил корреляционную связь между тяжестью тревожного синдрома и распространенностью кожного патологического процесса [168]. Тот факт, что вегетативная НС играет не последнюю роль в развитии дерматоза подтверждает значительное повышение адреналина, норадреналина в моче на фоне снижения концентрации ДОФА и дофамина, а также адреналина, ацетилхолинэстеразы и серотонина в крови [8, 34, 60].

Выявление наследственных факторов основаны на предположении о наличии положительной корреляции между КПЛ и HLA–генотипом, однако эти данные достаточно противоречивы. В подтверждение данной теории авторы, изучающие наследственною предрасположенность к КПЛ, приводят пример возникновения КПЛ у близнецов и родственников по крови во втором и третьем поколении, а также описанные в литературе случаи наследственных форм КПЛ, которых в мировой литературе представлено около 70 [5, 8, 12, 34, 207].

Семейные случаи встречаются в 11 % случаев КПЛ, они связаны с HLA–DR1 и HLA–DR–DQw1, как правило возникают в более молодой возрастной группе, протекают тяжелее и более устойчивы к проводимой терапии [26, 207]. В работе, проведенной Shiohara T., Kano Y. в 2003 году, было выявлено, что генерализованный КПЛ был ассоциирован с АГ HLA–DR1 в 80 % случаев, вызванный лекарственными средствами КПЛ – в 56% случаев, ограниченный КПЛ – в 54 %, а КПЛ СОПР – в 31 % случаев [205]. Приводятся данные о том, что у больных КПЛ выявленный АГ HLA–A3 имел связь с восприимчивостью к стрессу и влиянию вирусов, однако необходимы дальнейшие исследования, которые подтвердят или опровергнут риск развития КПЛ при наличии ассоциации с генотипом HLA–A3 или другим антигеном [12, 26, 60].

Среди множества предполагаемых внешних факторов (антигенов), способствующих развитию КПЛ, немаловажную нишу занимают вирусы. В основе вирусной теории лежит возможное развитие дерматоза в ответ на внедрение в кожу фильтрующего вируса. Данный вирус активируется при ослаблении защитных сил организма под влиянием различных как экзогенных, так и эндогенных факторов – стресс, механическая травма кожи и др. [34, 51, 62].

Известно, что антиген HLA–A3, который связан с высокой чувствительностью к вирусам, у больных КПЛ выявляется чаще чем у здоровых лиц [12, 26]. Кроме того, тот факт, что пациенты часто отмечают в качестве триггерного фактора обострение сопутствующих заболеваний, ОРВИ и положительный ответ на противовирусные препараты также говорит о вирусной этиологии дерматоза. Несмотря на все имеющиеся данные за 50 лет изучения вирусной теории мировыми учеными нет точных данных подтверждающих или опровергающих данную гипотезу. В мировой литературе имеется множество публикации, где доказана роль вирусов как пусковых механизмов развития или обострения КПЛ, а именно вирусов гепатит С (HCV), ТТ, герпеса 6 и 8 типа, varicella–zoster, ВПГ, вируса Эпштейн–Барр (ВЭБ) [20, 34, 113, 186]. Согласно данным Летаевой О.В., 2012 ДНК вируса герпеса 6 и 8 типа, а также ВЭБ выявлялся у 35,5 % пациентов с КПЛ, при этом при тяжелом течении дерматоза в 2,1 раза чаще чем при течении средней тяжести. Изменения в лейкоцитарной формуле соответствовали вирусной инфекции [25, 26].

Другое исследование, проведенное Nahidi Y. и соавторами в 2016 году, показало, что ДНК вируса герпеса 7 типа выявлялся в 3 раза чаще у больных КПЛ, чем у здоровых добровольцев, что свидетельствует о роли данного типа вируса в патогенезе дерматоза, который может быть вовлечен в клеточно–иммунноопосредованное разрушение клеток эпидермиса [179]. Но в литературе имеются также противоречащие данные, согласно которым выявление вируса герпеса у пациентов КПЛ статистически незначимо [231].

Другой тип вируса, роль которого часто обсуждается в литературе – вирус папилломы человека, также может играть роль в развитии кожных форм КПЛ, а также КПЛ СОПР [104, 149, 190, 195, 231]. ДНК вируса папилломы человека 6/11 выявлялись у больных КПЛ в 7,7 % случаев, а вирус папилломы человека 16/18 типов – в 9,2 % случаев, что возможно связано со злокачественными изменениями слизистых оболочек при КПЛ, что показывает систематический обзор и мета–анализ, проведенный в 2016 году [84, 121, 149]. Однако требуется дальнейшее когортное исследование. ВЭБ также активно изучается как триггерный фактор КПЛ СОПР, который, по разным данным, встречается от 0,5 до 35 % случаев, но до сих пор достоверно не установлено принимает ли он участие в патогенезе дерматоза или присоединяется уже вторично к имеющимся высыпаниям КПЛ на СОПР [84, 231]. Активно дискутируется вопрос о вовлечении в патогенез КПЛ вируса гепатита С [95]. Данный механизм не до конца изучен, придерживаются мнения, что клетки эпидермиса повреждаются цитокинами, вырабатываемыми против HCV [65]. В исследовании случай – контроль HCV выявлялся от 2 до 13,5 раз чаще у больных КПЛ, чем у добровольцев без кожной патологии.

Систематический обзор и мета–анализ, проведенные в 2016 году подтвердили связь HCV и КПЛ СОПР [70]. В США одно исследование случай–контроль установило, что у 12 (55 %) из 22 пациентов с КПЛ были обнаружены антитела анти−HCV, и это было значительно выше, чем 25 % от 40 пациентов, страдающих псориазом или 0,17 % доноров крови.

Результаты, полученные Halawani M. в 2014 году соответствуют более ранним сообщениям о связи HCV и КПЛ, в связи с чем рекомендуется скрининг больных КПЛ на антитела к HCV для ранней диагностики HCV−инфекции [129]. Положительный эффект противовирусных препаратов и интерферона альфа−2 при КПЛ, увеличение частоты аллеля HLA−DR6 у пациентов с КПЛ, зараженных HCV подтверждает роль HCV в патогенезе КПЛ [34, 95]. Однако, противоположного мнения, придерживаются исследователи, которые обследовали 150 больных КПЛ и не обнаружили никакой связи между КПЛ и HCV [212]. Найдены сообщения о появление лихеноидных поражений по типу КПЛ у пациентов с ВИЧ, но скорее всего они связаны с лечением зидовудином и кетоконазолом [84].

Согласно токсико−аллергичекой теории КПЛ может развиваться в результате токсического воздействия различных лекарственных препаратов (препараты золота, мышьяка, йода, антибиотики, хлорохин, хинин и его производные, НПВС, ПАСК и другие противотуберкулезные препараты). Чаще всего такие реакции возникают у больных с заболеваниями печени, ЖКТ, а также с ферментативной недостаточностью «медленных ацетилаз», которые инактивируют данные препараты [8, 34, 62, 65]. С другой стороны, возникает вопрос почему некоторые из этих препаратов эффективны в лечении КПЛ. Вышеперечисленные препараты способны провоцировать возникновение КПЛ путем токсического воздействия или отрицательного влияния на состояние неспецифической резистентности [98, 196]. Объясняется это тем, что лекарственные препараты являются гаптенами, которые попадая в организм, образуют иммунные комплексы. Эти иммунные комплексы повреждают поверхность клеток и сосудистой стенки, способствуя развитию аллергической воспалительной реакции [65].

Это подтверждается литературными данными, которые описывают возникновение атипичных форм КПЛ после приема статинов, ингибиторов ангеотензинпревращающего фермента, препаратов, применяющихся для лечения туберкулеза [199]. Описаны случаи КПЛ после приема гидрохлортиазида и блокаторов фактора некроза опухоли−α (ФНО−α) [209, 228].

Помимо того, что КПЛ может развиться как токсико−аллергическая реакция от приема препаратов внутрь, также возможно развитие дерматоза от местных раздражителей, попадающих на кожу человека [34, 168].

Роль контактных аллергенов в возникновении КПЛ хорошо изучена при возникновении КПЛ на СОПР от воздействия различных металлоконструкций в полости рта. Ионы металла (ртуть, медь, золото) попадая в слюну могут провоцировать развитие КПЛ, также не последнее место занимает хроническая травматизация слизистой оболочки зубными протезами [34, 62, 65].

1.2. Современные представления о роли иммунологических аспектов у больных красным плоским лишаем

Рядом авторов КПЛ рассматривается как заболевание, при котором экспрессия неидентифицированного до настоящего времени антигена кератиноцитами базального слоя приводит к активации и миграции в кожу Т−лимфоцитов с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции [40]. В роли антигена могут выступать различные вирусные, лекарственные антигены, а также ими могут быть определенные белки кожи: некоторые типы кератина, антигены эпителия, экспрессируемые клетками Лангерганса, общие тимические антигены и т.д. [34, 153]. В инициации заболевания существенная роль принадлежит нарушениям клеточного и гуморального адаптивного иммунитета, а также изменения функционального состояния регуляторных механизмов иммунной системы, приводящие к иммунологически индуцированной дегенерации клеток базального слоя эпителия [34, 40, 61, 141, 153, 219]. При КПЛ возникает дисфункция состояния иммунной системы, которая характеризуется нарушениями в соотношении основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток, повышении коэффициента Тх/Тс и иммуноморфологических изменений вследствие массированного проникновения мононуклеаров в дермально–эпидермальное сочленение, в том числе активированных Т–лимфоцитов и клеток Лангерганса [8, 106]. Отечественные и зарубежные авторы указывают на достоверное повышение в периферической крови больных КПЛ CD3+ и CD4+лимфоцитов, при этом у больных КПЛ средней степени тяжести на ранних стадиях разнонаправленные нарушения в содержании CD4+ и CD8+ лимфоцитов привели к значительному росту иммунорегуляторного индекса. Также наблюдалось увеличение в сыворотке уровня иммуноглобулинов G, M, A и снижение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови [12, 26, 34, 65, 208]. Тяжелое распространенное течение КПЛ, поздние стадии заболевания сопровождалось патологической агрессией со стороны CD8+ лимфоцитов на фоне снижения относительного содержания CD19+ лимфоцитов [27]. В хронической стадии иммуновоспалительный процесс обусловлен преимущественно активированными CD16+ лимфоцитами [34, 67, 94].

Многочисленными исследованиями показаны нарушения экспрессии различных воспалительных цитокинов в очагах поражения, клетках крови у пациентов КПЛ, что может отражать нарушение регуляции иммунного статуса и играть ключевую роль в иммунопатогенезе КПЛ [11, 26]. Активированные клетки Лангерганса способны представлять Т–клеткам аутоантигены и продуцировать ряд провоспалительных цитокинов – ИЛ–1β, ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8, AS/Apo–1, ФНО–α и др., которые синтезируют на клетках эндотелия молекулы адгезии (ICAM–1, L– и P–селектин) [2, 26, 115, 213], способствующие миграции нейтрофилов и лимфоцитов в пораженный участок кожи, и активируют продукцию Th1 клетками другого провоспалительного цитокина – интерферон–γ (ИНФ–γ). ИНФ–γ приводит к индукции кератиноцитами молекул HLA–DR, молекул межклеточной адгезии – 1 и рецептора апоптоза Fas. Кератиноциты вырабатывают цитокины, которые воздействую на клетки–мишени, приводят к выработке биогенных аминов: гистамина, серотонина, гепарина, брадикинина и снова привлекают в очаг лимфоциты [26, 34, 67, 213]. Эти данные были подтверждены рядом исследований, в которых было выявлено увеличение уровня

ФНО–α и sFas в крови у пациентов КПЛ по сравнению со здоровыми донорами [26]. Установлено, что местная продукция ФНО–α в очаге поражения обеспечивает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов в пораженную кожу, способствует усилению фагоцитоза [206]. В результате действия на мононуклеары продуктов воспаления происходит усиленная продукция ИЛ–1. Типичная воспалительная реакция в ответ на проникновение в кожу различных антигенов, возникает при активном участии таких провоспалительных цитокинов как ИЛ–1, ИЛ–2, ИЛ–6, ИЛ–8, ИЛ–12, ИЛ–17, ФНО–α и ИНФ–γ. Щеткина М.В., 2010 в своей работе выявила, что уровень ФНО–α у больных КПЛ в острый период в 2 раза выше показателей контрольной группы, а уровень ИЛ–4 значительно снижен. Также в разгар заболевания было выявлено снижение антиоксидантной защиты [65]. Уровень ИЛ–1β, ИЛ–4, ИНФ–γ при различных клинических формах КПЛ был повышен, а уровни С3, С4 компонентов комплемента и α–антитрипсина были понижены, причем степень отклонений была более выражена у больных с гипертрофической формой КПЛ [26, 60]. В тоже время Jeon S.H., 2014 было выявлено, что IL12RB2/TNFRSF8 в сыворотке крови больных КПЛ оказалось значительно ниже, чем у здоровых доноров [146]. По данным Arreaza A.J., 2014 в 81 % случаев образцы биоптатов, полученных из очагов КПЛ поражения со слизистой оболочки полости рта, оказались позитивны к антиклональным антителам к циклооксигеназе–2 (ЦОГ–2), в 53 % – при других эрозивных процессах полости рта [77]. При трансформации КПЛ СОПР в плоскоклеточный рак также отмечается экспрессия фермента ЦОГ–2, а также цитокинов, влияющих на рост и дифференцировку кератиноцитов. Таким образом, ЦОГ–2, которая катализирующая превращение арахидоновой кислоты в простагландин Н2 играет определенную роль в поддержании патологического процесса у больных КПЛ, а также способствует его трансформации в плоскоклеточный рак [8, 223]. Многие исследователи относят КПЛ СОПР к аутоиммунным заболеваниям, в возникновении которого главная роль принадлежит Thl–клеткам (воспалительным Т–хелперам CD4+), а заболевание является реакцией гиперчувствительности замедленного типа на неидентифицированный эпидермальный неоантиген [8, 34, 166, 215]. В последние годы широко обсуждается патогенетическая роль толл–подобных рецепторов (TLR) в развитии КПЛ [109, 110, 166]. В результате TLR–опосредованной активации врожденного иммунного ответа происходит выработка провоспалительных цитокинов и полифункциональных Т–клеток у пациентов с КПЛ, экспрессию адгезивных молекул (ICAM–1, L– и sP–селектин). Главная роль в этом отводится активации Th1 иммунного ответа, приводящего в апоптозу базальных кератиноцитов [2, 9]. Таким образом, активация TLR имеет адъювантную роль в стимуляции как врожденного и адаптивного иммунного ответа [24, 110, 113, 162, 226].

Под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО–α, ИЛ–1) молекула sP–селектина экспрессируется не на лейкоцитах, а на эндотелиальных клетках, тромбоцитах. Лейкоциты же несут на своей поверхности их рецепторы.

sP–селектин (SELP, CD62, PADGEM, GMP–140), молекула клеточной адгезии, представляет собой гликопротеид плотных гранул тромбоцитов с молекулярной массой 190 kDa., синтезируется в эндотелиальных клетках и хранится в особых гранулах – тельцах Вайбеля–Паладе. В случае повреждения ткани и последующей стимуляции эндотелия тромбином, гистамином или реактивно окисленными веществами, такими как H_2O_2, SELP способен быстро экзоцитироваться из клетки на поверхность. Физиологическая роль SELP заключается в опосредовании адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления. Существует предположение, что SELP играет важную роль в патогенезе КПЛ – Erdem T. и соавт. в своем исследовании установили связь между уровнем SELP в сыворотке крови и КПЛ. Уровень сывороточного SELP у больных КПЛ был выше, чем у контрольной группы, при распространенной форме выше, чем при ограниченной и гипертрофической [65, 115]. Кроме того, имеются исследования где показано, что повышенная экспрессия SELP может указывать на ранние микро–сосудистые изменения и обеспечивают нейробиологические доказательства соматического и болевого симптома при развитии депрессии [81, 83].

Изучение растворимого SELP могло бы обеспечить более детальное понимание патологического течения КПЛ [99, 115].

Заслуживает внимания исследование, проведенное в 2015 году, которое свидетельствует о том, что Wnt5a путь может играть важную роль в патогенезе КПЛ [233]. Белок Wnt5a является одним из наиболее хорошо изученных белков сигнального пути Wnt и имеет важные функции в стимуляции воспаления, пролиферации клеток, определение клеточной судьбы и дифференцировки клеток. Wnt5a белок избыточно экспрессируется во всех слоях эпидермиса и дермы в элементах КПЛ по сравнению со здоровой кожей ($p<0,001$). Установлена роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе КПЛ, в частности последние исследования свидетельствуют об участии стромелизина–2 в развитии заболевания и трансформации ретикулярной формы КПЛ в эрозивную [170].

1.3. Современные представления о состоянии обмена биоаминов у больных красным плоским лишаем

В последние годы одним из ведущих направлений изучения патогенеза кожных болезней стало исследование психо–нейро–иммунных взаимодействий. Показано, что при дерматозах изменяется функциональная активность различных веществ, причем не только в ЦНС, но и в периферических органах и тканях.

Серотонин (5–гидрокситриптамина, 5–НТ) является важным посредником двунаправленного взаимодействия между нейроэндокринной системой и кожей. Иммунная и сосудистая системы в коже являются классическими мишенями для биорегуляции серотонина. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что кератиноциты, меланоциты и фибробласты кожи способны отвечать на этот амин самыми различными способами. Таким образом, кожа человека является одновременно местом для производства и мишенью для биорегуляции серотонина [182].

Моноаминооксидазы (МАО) являются важным ферментами в разрушении 5–НТ и также принимает важное участие в иммунных ответах [147]. Моноаминоксидазы типа А и типа В (МАО–А и МАО–В) играют ключевую роль в дезаминирования нейротрансмиттеров и других биогенных аминов. Пациенты с дефицитом в одном или обоих ферментов, имеют ярко выраженные метаболические и неврологические проявления. Пациенты с дефицитом МАО–В имеют нормальные клинические характеристики и поведение, в то время как пациенты с дефицитом МАО–А имеют пограничный интеллектуальный дефицит [155]. Пациенты, у которых наблюдается недостаток обоих ферментов имеют высокие показатели 5–НТ (в 4–6 раз выше нормы) вместе с тяжелой интеллектуальной недостаточности и расстройствам поведения. 5–НТ участвует в усилении воспалительных реакций кожи, легких и ЖКТ. Существующие данные согласуются с выводом о том, что 5–НТ является промоутером воспаления путем увеличения количества тучных клеток в местах повреждения ткани [147, 155, 182]. Последние исследования доказывают тот факт, что серотонергическая система является одной из наиболее важных систем модуляции нейротрансмиттеров в коже. Она играет центральную роль в основных физиологических процессах и участвует в ряде психических нарушений и кожных заболеваний [147, 155].

Недавние исследования показали, что увеличение окислительного стресса, активных форм кислорода, перекисного окисления липидов и дисбаланс в антиоксидантной системе могут быть вовлечены в патогенез КПЛ [72, 203]. Окислительный стресс может быть определен как нарушение баланса между образованием свободных радикалов (супероксид–анион, гидроксильные радикалы и перекись водорода) и антиоксидантных механизмов [85]. Эти пути также включают в себя МАО–А и МАО–В, которые принимают участие в патологических изменениях. МАО является важным ферментом в катаболизме 5–НТ и также вовлечена в иммунный ответ у позвоночных. Результаты проведенных исследований показали, что МАО могут модулировать иммунный ответ путем дезаминирования 5–HT [72, 203, 234]. MAO катализирует окислительное дезаминирование 5–HT в соответствующий альдегид, перекись водорода (H_2O_2) и аммиак. MAO (тип A и B) включают в себя функции катаболизма экзогенных аминов, регулирование уровней нейротрансмиттеров и контроль внутриклеточных запасов аминов [72, 207]. Многие исследования подтверждают важность симптомов тревоги и депрессии при КПЛ, о чем говорит положительный эффект от комбинации стандартной терапии с антидепрессантами при лечении КПЛ [91, 105]. Серотонинергические механизмы, в частности переносчик 5–HT (5–HTT) могут быть вовлечены в психиатрические изменения. Согласно проведенным исследованиям, депрессия и стресс находятся под влиянием полиморфизма промоторной области 5–HT (5–HTLPR) и что короткая аллель (S), связанная с пониженной транскрипционной эффективностью, может приводить к снижению экспрессии и поглащения 5–HT [95, 105, 189]. Jianguo Huang и соав., 2014 выявили, что у пациентов с КПЛ уровень сывороточной MAO значительно выше, чем у группы контроля. Корреляция между уровнем MAO и тяжестью КПЛ не выявлено [140].

2. Современные данные о терапии больных красным плоским лишаем

Терапия больных КПЛ проводиться с учетом тяжести клинического течения. Наружная терапия пациентов КПЛ относится к базисным средствам лечения. У больных КПЛ топические ГКС препараты (мометозона фуроат, клобетазола пропионат) в применяются как препараты первой линии для лечения ограниченных форм КПЛ, а именно кожных, генитальных форм и поражений СОПР, в том числе и эрозивных [6, 34, 62, 66, 123, 221]. Несмотря на то, что наружные ГКС применяются как препараты первой линии и помогают добиться хорошего эффекта клинических исследований высокого уровня доказательства касающегося данного вида терапии нет [40, 100, 169]. Проведенное исследование по изучению безопасности 0,1 % триамцинолона ацетонида в лечение КПЛ СОПР на протяжении трех недель 3 раза в день и далее две недели с частотой 2 раза в сутки показало его безопасность и отсутствие системного влияния [193]. Ученые из Италии в 2018 году провели двойное слепое плацебо контролируемое исследование эффективности 0,05 % клобетазола пропионата по сравнению с группой плацебо, использованного для лечения атрофического и эрозивного КПЛ СОПР, которое продемонстрировало высокую эффективность топического ГКС [76]. При гипертрофических формах КПЛ применяются окклюзионные повязки с топическими ГКС II класса. ГКС могут использоваться также путем внутриочагового введения внутрь стойких гипертрофических бляшек [6, 66, 196]. Внутриочаговое введение бетаметозона при эрозивных формах КПЛ СОПР также показало высокую эффективность [100, 164].

По данным зарубежных и отечественных авторов использование ингибиторов кальценеврина (пимекролимус и такролимус) может быть одним из перспективных методов лечения КПЛ [64, 103, 167, 200, 204]. В 2007 году было проведено рандомизированное исследование эффективности 1 % пимекролимуса и 0,1 % триамцинолона ацетонида, где была доказана сопоставимая эффективность пимекролимуса топическому ГКС [122, 123].

Manousaridis I. et al. (2013) в ходе проведенного исследования пришли к выводу, что использование ингибитора кальценеврина совместно с топическим ГКС совместно более эффективно и безопасно, чем использование препаратов по отдельности [169].

Такролимус подавляет образование цитотоксических лимфоцитов, снижает активацию Т–клеток, пролиферацию В–лимфоцитов, образование цитокинов (ИЛ–2, ИЛ–3, ИФН–γ), а также экспрессию рецептора ИЛ–2. В рандомизированном двойном слепом исследовании 2016 года исследователи заключили, что топический 0,1 % такролимус эффективнее 0,05 % клобетазола пропионата и может использоваться как препарат первой линии [97, 125, 135]. Никаких значимых побочных эффектов в процессе лечения такролимусом, кроме временного чувства жжения и изменения вкусовой чувствительности, выявлено не было [125, 200]. Такролимус с успехом применялся при лечении КПЛ ногтей после неудачного лечения наружными ГКС [136]. Verma P. et al. в 2015 году получили положительный эффект при использовании такролимуса совместно с дапсоном при терапии пигментной формы КПЛ [225]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о положительном опыте применения пимекролимуса при лечении гипертрофической формы ГКС на гениталиях [103]. Однако данные относительно применения топического пимекролимуса достаточно противоречивы, отечественные авторы продолжают придерживаться мнения, что топические ГКС более эффективны, чем топический пимекролимус [39]. Немало сведений о канцерогенном действии такролимуса, в связи с чем ведутся дискуссии о дозировании препарата для безопасного и эффективного его применении [88,167,173].

В ряде случаев при лечении КПЛ необходима длительная наружная терапии и в таких случаях заменой наружным ГКС может выступить топический кальципотриол – синтетический аналог витамина Д, который вызывает дозозависимое снижение пролиферации кератиноцитов, ускоряет их дифференциацию и обладает иммуносупрессивным и противовоспалительным действием.

Fazel N. было проведено рандомизированное исследование применения кальципотриола и топического 0,1 % бетаметазона на протяжении 12 недель 2 раза в сутки при лечение КПЛ, где оба препарата показали равную эффективность [117]. De Paola M. et al. в 2014 году с положительным эффектом применили мазь кальципотриол при лечении гипертрофической формы КПЛ [102]. Bayramgurler D. et al. в 2002 году пришли к выводу, что кальципотриол может использоваться при лечении КПЛ, но не как средство первой линии, так как полное разрешение элементов сыпи наблюдалось лишь у пяти из 16 больных, а ответа на лечение не было у семи из 16 больных [87].

В результате имеющегося одного из первых и основных субъективных признаков КПЛ зуда, порой мучительного и приносящего больному страдания к терапии часто присоединяют блокаторы Н1 рецепторов гистамина 1 и 2 поколения [8, 12, 35, 36, 40, 54].

В тоже время для коррекции зуда, нормализации психологического статуса, сна, тревоги и симптомов депрессии при КПЛ [15, 63] часто используют анксиолитики (гидроксизин [40], медазепам, феназепам [34], афобазол [4,13]), ноотропы (тенотен, ноотропил) [59], седативные средства (калия бромид) [52], антиоксидантные средства (мексидол).

При распространенных и резистентных формах применяют разработанные методы иммуносупрессивной терапии [27, 101], с использованием системных ГКС в сочетании с производными 4–аминохинолина (гидроксихлорохин, хлорохин). Сочетанное применение этих препартов более эффективно, чем по отдельности. При лечении тяжелых форм КПЛ применяются ГКС в виде таблеток в дозировке 20–25 мг в пересчете на преднизолон или инъекционная форма системного ГКС [25, 28, 32, 62, 78].

Yanan eta al. 2014 году обследовав 150 пациентов с КПЛ СОПР пришли в выводу, что гидроксихлорохин нормализует высокий уровень регуляторных Т–клеток в сыворотке крови [229].

Одну из ведущих ролей в патогенезе КПЛ играет ФНО–α [61, 62, 66, 114]. Однако в литературе данные, касающиеся терапии КПЛ ингибиторами ФНО–α, достаточно противоречивы. Одни исследователи находят ингибиторы ФНО–α (адалимумаб, этанерцепт) достаточно эффективными препаратами при лечении различных форм КПЛ и даже пораженных ногтевых пластин при КПЛ [98, 142, 136, 157, 230].

Другие ученые приводят данные об индукции и экзацербации КПЛ после приема ингибиторов ФНО–α по поводу сопутствующих заболеваний [80, 86, 118, 144, 222, 228]. Тем не менее при лечении тяжелых резистентных к системным ГКС и ацитретину форм КПЛ ингибиторы ФНО–α (адалимумаб) могут быть достаточно эффективны [138]. Имеются сведения об успешном применении устекинумаба при атипичной форме КПЛ, а именно пемфигоидной [157]. При лечении КПЛ СОПР ингибиторы ФНО–α имеют ограниченное применение в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов [73].

При резистентных и распространенных формах КПЛ в качестве терапии с успехом используется циклоспорин–А (ЦсА), для которого основными клетками−мишенями являются CD4+ T−лимфоциты, которые активируются при иммунном ответе. ЦсА снижает высвобождение гистамина из тучных клеток, подавляет активность молекул адгезии и антигенпрезентирующих клеток [124, 217].

Иммуносупрессивное действие ЦсА проявляется в виде блокирования интерлейкинового звена иммунных реакций, подавления секреции ИЛ–2, ИЛ–3, ИЛ–4, ИЛ–7, ИЛ–8 и цитокинов ИФН–γ, ФНО–α, а также продукции их на поверхности B−клеток, снижения выработки ИЛ–3 и ИЛ–4 тучными клетками и ИЛ−6 активными моноцитами [43].

Согласно данным зарубежных авторов [132, 157, 187], при тяжелых, резистентных формах КПЛ достаточно эффективно применение ЦсА. В 2016 году Subrata Malakar et al. после неудачного лечения КПЛ системными ГКС и метотрексата с успехом применили ЦсА, который использовался на протяжении 3 месяцев и после отмены которого рецидивов не было [214].

Был отмечен положительный эффект ЦсА после восьми недельного приема при лечении резистентной генерализованной формы КПЛ [137], а также атипичных редких форм КПЛ [43, 119, 171]. Также в литературе имеются данные о положительном эффекте комбинации ЦсА и преднизолона [152]. В связи с тем, что основной побочный эффект ЦсА – это нефротоксичность и артериальная гипертензия, контроль за этими показателями должен проводиться до лечения, через 2 недели и далее каждый месяц на протяжении шести месяцев лечения [10].

В последние годы отечественные авторы активно изучают и используют для терапии КПЛ отечественный иммунодепрессивный препарат тимодепрессин. Щеткина М.В. в 2010 году с успехом использовала тимодепрессин в комплексной терапии КПЛ, что способствовало быстрому разрешению наружных проявлений дерматоза и нормализации уровней ФНО–α и ИЛ–4 в сыворотке крови больных КПЛ [55, 65]. Положительный эффект у 60 % больных с экссудативно−гиперемической формой и у 47,83 % пациентов с эрозивно−язвенной формой КПЛ СОПР и губ наблюдала Глазкова Ю.П. при включении в комплексную терапию тимодепрессина. Побочных эффектов выявлено не было [11]. Сапунцова С.Г. и соавторы после лечения тимодепрессином наблюдали снижение локального оксидативного стресса и нормализацию селенового статуса у больных КПЛ [53].

Большое количество исследований посвящено изучению эффективности ИФН и индукторов ИФН при лечении КПЛ [1, 3, 42, 68]. Летаева О.В. в своем исследовании в 2010 году получила данные, согласно которым применение иммунотропного, противовирусного препарата панавир с составе комплексной терапии приводит к клиническому выздоровлению у 73,3 % больных КПЛ, снижению дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на 87,2 %, снижению относительного и абсолютного числа CD8+ лимфоцитов, уменьшению циркулирующих Т–лимфоцитов в крови, тем самым продлевая ремиссию до семи месяцев у 70 % больных [26]. А при использование комплексной бальнеохимиотерапии с препаратом панавир у пациентов КПЛ тяжелой степени позволила добиться выздоровления и значительного улучшения у 83,3 % пациентов, снижения ДИКЖ на 78,7 %, достоверного снижения относительного и абсолютного числа CD8+ лимфоцитов и нормализации содержания NK клеток, тем самым продлив ремиссию у 90,0 % пациентов [26].

Тихонова Е.В. с успехом применила препарат реаферон–ес липинт в составе комплексной терапии КПЛ, добившись выздоровления у 85 % пациентов с типичной и у 80 % с гипертрофической формой КПЛ [60].

Загородняя Е.Б., 2012 получила положительный эффект в виде разрешения кожного патологического процесса у 90,6 % больных КПЛ СОПР после использования противовоспалительного и иммунокоррегирующего препарата неовир [19, 42]. Тем не менее, несмотря на положительные результаты применения индукторов интерферона в терапии КПЛ, известны случаи экзацербации КПЛ после использования данных препаратов, что нужно учитывать при выборе тактики лечения [48, 69, 75, 178].

Доказана эффективность препарата глутоксим при распространенной форме КПЛ и хроническом течении заболевания, а также у больных веррукозной формой

КПЛ [39]. При приеме данного средства отмечалась нормализация цитокинового статуса, что проявлялось в понижении уровня провоспалительных цитокинов.

Васильева Е.С. (2016) применила иммуномодулирующий препарат стемокин и добилась разрешения кожных проявлений дерматоза у 71,9 % больных. При лечении стемокином была выявлена нормализация интерлейкин зависимой регуляции иммунного ответа посредством оптимизации соотношения провоспалительных (ФНО–α, ИЛ–12, ИЛ–17, МИФ) и противовоспалительных (ИЛ–4, ИЛ–10) цитокинов [8].

В некоторых случаях с определенным эффектом при лечении больных КПЛ применяются тимопоэтины (тактивин, вилозен, тимоптин), которые также обладают иммуномодулирующим действием [12].

Ацитретин относится к группе ретиноидов – дериватов витамина А, он обладает иммуномодулирующим и антипролиферативным действием, нормализует дифференцировку кератиноцитов, уменьшает воспалительную реакцию. Интересно то, что ацитретин согласно данным обзора литературы и мета–анализов 2014 и 2016 годов [79, 117], является одним из немногих препаратов для лечения КПЛ на который был значимо высокий ответ по сравнению с группой плацебо, с которым были проведены многочисленные плацебо–контролируемые исследования на большой группе больных и который, согласно клинических рекомендации РОДВК 2015 года, имеет уровень доказательности В [40]. Использование ацитретина в дозе 30 мг в сутки на протяжении восьми недель позволило добиться значительного улучшения у 2/3 пациентов (Laurberg G. et al., 1991; Shiohara T., Kano Y., 2003 [161, 205]).

С успехом применялся ацитретин при гипертрофической форме (Jaime T.J. et al., 2011 [144], Alarmi A. et al.,2016 [70]), буллезной формы [192] и резистентной к лечению ладонно–подошвенных формах КПЛ [235], [210].

Vazirnia et al., 2014 с положительным эффектом в виде полного очищения применили ацитретин в дозе 30 мг/сут в течение трех месяцев при генерализованной форме КПЛ. После отмены препарата рецидивов не наблюдалось. Авторы рекомендуют использовать ацитретин как препарат второй линий при генерализованной форме КПЛ при отсутствии эффекта на системные ГКС [224]. Lospinoso D.J. et al., 2013 увидели положительный ответ от лечения ацитретином overlap–синдрома с красной волчанкой [165], Poon F. et al., 2016 – при лечении тяжелой эрозивной формы КПЛ в области гениталий [191], Hackländer K. et al., 2014 – при терапии ацитретином пемфигоидной формы КПЛ [128], Musumeci ML et al., 2014 – гипертрофической формы КПЛ [176], Brockow K et al., 1997 применяли препарат у детей [93]. Однако описаны неудачные случаи терапии КПЛ ацитретином [138,197]. Применение препарата ограничено в связи с его токсичностью и тератогенным действием.

Muthu S.K. et al., 2016 получили положительный эффект при терапии пигментной формы КПЛ у 83,7 % больных с применением низких доз системного изотретиноина (20 мг в сутки) на протяжении 6 месяцев в монотерапии. Авторы утверждают, что использование низких доз изотретиноина является перспективным методом лечения пигментной формы КПЛ, особенно у пациентов с ограниченными формами КПЛ и стажем заболевания менее пяти лет [177]. По мнению Usatine R.P., Tinitigan M. (2011) системная терапия изотретиноином должна применяться только при тяжелых, резистентных к другим существующим методам лечения формах [221].

Зарубежные коллеги с успехом начали применять препарат алитретиноин для лечения КПЛ. Kolios A.G. et al. (2013) применяли алитретиноин в дозе 30 мг в сутки в течение шести месяцев после неудачной терании КПЛ кожи, СОПР и пищевода системными ГКС совместно с топическим клобетазолом и пимекролимусом и развития побочных эффектов после использования ацитретина [74, 159].

Системные ретиноиды нередко комбинируют с ПУВА терапией (ре–ПУВА). Такой метод достаточно эффективен и более безопасен так как снижается кумулятивная доза облучения, но повышается риск развития гиперпигментации на месте разрешившихся элементов. Альтернативой ре–ПУВА может выступить узкополосная фототерапия в сочетании с системными ретиноидами [61].

В проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 52 пациентов с генерализованной формой КПЛ применение сульфасалазина в дозировке 2,5 мг в сутки на протяжении 6 недель позволило достичь видимого улучшения у 82,6 % больных КПЛ по сравнению с 9,6 % в группе плацебо [184, 198]. У 31 % больных наблюдались побочные явления в виде расстройств ЖКТ и головных болей [79, 117].

При тяжелых резистентных формах КПЛ возможно применение метотрексата [197, 217].

В ретроспективном исследовании с участием 10 больных КПЛ отмечалось клиническое улучшение и снижение интенсивности зуда у всех 10 пациентов в течении одного месяца при терапии метотрексатом в дозировке 15‒20 мг в неделю, у 5 % больных отмечался рецидив в период наблюдения [34, 198, 220]. Согласно данным, полученным в ходе исследования Федотовой К.Ю., низкие дозы метотрексата (10 мг в неделю) более эффективны и безопасны [61].

При сравнении эффективности применения метотрексата и мини‒пульс терапии системным ГКС (бетаметазон) в группе метотрексата эффект проведенной терапии был лучше, но разница не была статистически значимой [133]. Побочные эффекты метотрексата на показатели периферической крови и функции печени были предотвращены путем снижения дозы, однако побочные эффекты системного ГКС были неизбежны. Таким образом, авторы пришли к выводу, что метотрексат может быть использован в качестве альтернативного более безопасного средства для лечения КПЛ [117, 134].

Имеются данные об успешном использовании седативного снотворного средства талидомида в дозировке 100 мг в сутки при лечении генерализованных форм КПЛ, после отмены которого наблюдалась ремиссия на протяжении трех месяцев [174].

Согласно Zhang L. et al., 2014, которые наблюдали пациента с оверлап‒синдромом с красной волчанкой, принимавшего на протяжении 19 лет талидомид без существенных побочных эффектов. При применение талидомида в дозе менее 100 мг в день можно избежать побочных эффектов талидомида в виде периферической невропатии, запоров, онемения, седативного эффекта [232]. Однако применения препарата ограничено в связи с его выраженным тератогенным действием.

Как альтернативное средство при эрозивно–язвенных формах КПЛ СОПР может применяться системный метронидазол. Впервые положительный эффект системного метронидазола наблюдался у больных КПЛ кожи и КПЛ СОПР, которые получали терапию метронидазолом по поводу лямблиоза. Из 49 пациентов, получавших метронидазол в дозе 250 мг каждые восемь часов на протяжении трех месяцев у 73,47 % наблюдалось полное или частичное разрешение высыпаний [194].

Проспективное открытое исследование итраконазола в дозе 200 мг 2 раза в сутки на протяжении одной недели каждого месяца в течение трех месяцев у 16 пациентов с тяжелой формой КПЛ показало полное прекращение появления новых высыпаний у 77,7 % пациентов, купирование зуда у 55,55 % пациентов, и полное разрешение высыпаний у 33,33 % больных КПЛ [154]. Механизм действия, вероятно, связан с иммуномодулирующим действием итраконазола. Имеется одно плацебо–контролируемое исследование, которое показало эффективность гризеофульвина при лечения КПЛ [202].

При лечении КПЛ в настоящее время достаточно широко применяются немедикаментозные методы лечения. В ряде случаев при генерализованных формах КПЛ фототерапию можно рассматривать как терапию выбора [57, 169]. Так, UVB (узкополосная 311 нм и широкополосная 280–320 нм) и ПУВА–терапия (псорален + UVA 320–400 нм) были высоко эффективны при лечении распространенных форм КПЛ [61, 169]. ПУВА–терапия включает в себя использование фотоактивного вещества совместно с облучением кожи длинноволновым УФ–излучением, данный метод широко используется начиная с 1970–х годов. Согласно систематическому обзору и мета–анализу, проведенному в 2015 году в нерандомизированных контролируемых испытаниях ПУВА–терапия имела сравнимую эффективность с ПУВА ванной и узкополосной УФ–В –

терапией [117]. Длительность ПУВА–терапии составляет в среднем 10–12 недель, для узкополосной фототерапии – 8–9 недель [167]. Исследование сравнения ПУВА фотохимиотерапии с узкополосной УФ–В – терапией показал, что ПУВА фотохимиотерапия привела к более быстрому первоначальному ответу, но, после среднего периода наблюдения 20,5 месяцев, не было никакой разницы между этими двумя группами в отношении отдаленных результатов [61, 169, 227].

Solak et al. получили положительный ответ у 2/3 пациентов с распространенной формой КПЛ на узкополосную УФ–В – терапию, эффективность которой основана на индукции Т–клеточного апоптоза [211]. Согласно мнению одних авторов эффективность узкополосная УФ–В – терапии выше [127] , по мнению других – ниже чем ПУВА – терапия [41, 56, 227], но более безопасна, легче переносится и имеет меньший риск онкогенеза из–за более низких кумулятивных доз. В то же время в литературе встречаются сообщения об индукции КПЛ после ПУВА терапии [160, 175]. Одно ретроспективное исследование 50 пациентов с генерализованной формой КПЛ, которые лечились с помощью широкополосной и узкополосной УФ–В фототерапии, показало полный ответ на терапию у 70 % больных, получивших лечение широкополосным и у 85 % больных, получивших узкополосную фототерапию [188]. Представляют интерес данные рандомизированного исследования, проведенном Fariba Iraji et al. (2011), в котором сравнили терапию системными ГКС и узкополосную УФ–В – терапию и выявили большую эффективность последней [116]. В большинстве случаев рекомендуется комбинация фототерапии с топическими ГКС на протяжении четырех недель. Это метод выбора для лечения генерализованных форм КПЛ [169].

Шахнович А.А., 2012 в своей работе использовала комплексную терапию с применением сочетанной узкополосной средневолновой (311 нм) и широкополосной длинноволновой (320–400 нм) УФ–терапии и доказала ее эффективность по сравнению с узкополосной терапией с длиной волны 311 нм. После курса сочетанной терапии наблюдалась нормализация уровня экспрессии генов β–дефенсина (HBD–2) и Toll – подобных рецепторов второго типа (TLR2) в очагах поражений и содержания нейтрофильных дефенсинов (HNP1–3) в сыворотке крови больных КПЛ [67]. Высокая терапевтическая эффективность комбинированного метода также была получена при применении сочетанной ультрафиолетовой терапии (УФВ/УФА – терапия) в сочетании с комплексной терапией [17, 18].

Молочков А.В. и соав., 2016 с положительным эффектом применяли экстракорпоральную фотохимиотерапию (ЭФХТ) [33]. ЭФХТ – метод адаптивной иммунотерапии, который обладает хорошей переносимостью в составе комплексной терапии типичных и атипичных форм КПЛ, а также резистентных форм КПЛ, позволяет добиться положительного клинического эффекта и продолжительной ремиссии [30, 31, 158].

Лазеротерапия применяется как средство поверхностного облучения в составе комплексной терапии КПЛ [45, 112, 131]. Включение в традиционную схему терапии лазера имеет следующие преимущества: выраженное противовоспалительное и противоотечное действие, усиление микроциркуляции, улучшение обмена веществ, оптимизация заживления, а также обезболивающее действие [16, 131]. Dillenburg C.S. et al. (2014) в проведенном исследовании сравнили эффективность лазерного облучения диодным лазером на аппарате InGaAlP и 0,05 % гель клобетазола пропионата при лечении атрофической и эрозивной форм КПЛ. Полученные результаты доказали более высокую эффективность лазеротерапии [108]. Также имеются данные других авторов, которые сопоставили эффективность 0,1 % крема триамцинолон ацетонида и низкочастотного лазера и пришли к выводу, что топический ГКС – более эффективный метод при лечении КПЛ СОПР, а низкочастотный лазер может применяться как альтернативный метод при наличии противопоказаний к топический ГКС [111, 151]. Одно из последних исследований 2018 года доказало эффективность фотодинамической и низко–частотной лазерной терапии при лечении эрозивной формы КПЛ СОПР по сравнению с применением топического ГКС (дексаметозан) [172].

Интересное исследование было опубликовано в 2018 году в журнале Dermatol Ther. Двадцать четыре пациента с КПЛ слизистой оболочки полости рта и кожи были пролечены Бацилла Кальметта – Герена полисахаридной нуклеиновой кислотой [180].

Плиева Л.Р., 2005 в после проведенного исследования установила, что применение кислородно–озоновой смеси в составе комплексной терапии больных КПЛ обладает высокой эффективностью у 96 % больных КПЛ, а также оказывает выраженное иммуномодулирующее воздействие, а именно снижение повышенных показателей Т–хелперов, NK–клеток, ИРИ, сывороточного ИФН–γ и ИЛ–4 в 92–100 % случаев, повышение до нормальных значений сниженных показателей Т–киллеров и фагоцитоза в 100 % случаев [46].

Резюмируя данные проведенного анализа литературных источников можно заключить, что тяжесть клинической картины КПЛ и их склонность к рецидивированию обусловлена как нарушениями неврогенных механизмов в патогенезе КПЛ, так и состоянием иммунитета больных КПЛ. При КПЛ важным является изучение состояния иммунной системы, с изменением провоспалительных цитокинов врожденного, адаптивного звена иммунитета. Неэффективность методов лечения больных КПЛ может быть связана как с токсическим воздействием некоторых препаратов, применяемых в терапии этих больных, так и лекарственных средств, при применении которых образуются иммунные комплексы, токсико–аллергические реакции, тератогенное воздействие, появляются головные боли, расстройства пищеварительной системы и другие изменения. Следовательно, при разработке новых подходов к лечению больных КПЛ необходимо включить в программу лечения средства иммунокоррегирующего действия и анксиолитического действия у больных КПЛ с сопутствующими тревожно–депрессивными расстройствами (ТДР).

Глава 2

ПРОГРАММА, ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

В программу данного исследования были заложены принципы клинико–социального исследования больных КПЛ в зависимости от пола, возраста, места проживания, сезонности, характера питания, микроклимата семьи, образа жизни и др. с учетом клинического течения дерматоза. В целях научного обоснования патогенетической терапии больных КПЛ нами проводилось изучение влияния активности показателей 5–НТ, МАО–А в сыворотке крови, показателей цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α, адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови на развитие этого заболевания. Для разработки патогенетической терапии этих больных с учетом показателей иммуноферментного анализа проводилось определение индекса зуда Пруриндекс, Индекса распространенности и тяжести течения КПЛ (ILP), степени тяжести ТДР по шкале депрессии Бека (BDI) и шкале тревоги Гамильтона (HARS) в развитии КПЛ с ТДР [80, 121].

Методической основой настоящего исследования явились: клиническая характеристика больных КПЛ, изучение распространённости клинико–социальных факторов у этих больных, изучение показателей провоспалительных цитокинов с учетом пола, возраста, социальных групп и места проживания. Объектом данного исследования послужили 1139 больных, находившихся на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении №3 ГАУЗ «Республиканский клинический кожно–венерологический диспансер», из них 216 больных КПЛ составили группу углубленного изучения, с включением клинико–лабораторных методов диагностики (иммунологических, параметрических) и совершенствования её терапии. В качестве материала исследования использовали данные клинико–иммунологических методов исследования, а также медицинской документации (карта амбулаторного больного) этих пациентов. В качестве основных методов исследования использовались: клинический, иммунологический, параметрический, психометрический, социально–гигиенический, аналитический, статистический.

Изучение распространенности клинико–социальных факторов проводилось у 1139 больных, страдающих КПЛ. Клинический метод был направлен на изучение дерматологического статуса у больных КПЛ. Социально–гигиенический метод основывался на изучении особенностей распространения клинико–социальных факторов у больных КПЛ. Клинико–лабораторное обследование было проведено у 216 больных КПЛ в возрасте от 19 до 60 лет. Для оценки эффективности лечения больных КПЛ использовались оценка дерматологического статуса, индекса терапевтического эффекта (ИТЭ), результаты психометрического исследования, иммунологического мониторинга, проведенного до и после лечения.

2.1. Клиническая характеристика больных красным плоским лишаем

В целях изучения распространенности клинико–социальных факторов у больных красным плоским лишаем, находившихся на лечении в условиях поликлиники, клинического течения КПЛ, а также для разработки эффективных методов лекарственной терапии пациентов КПЛ нами были разработаны основы комплексного клинико–социального, клинико–лабораторного (иммунологического, психометрического) исследования этих больных. Данные исследования базировались на изучении особенностей состояния здоровья больных КПЛ, находившихся на амбулаторном лечении. У данных больных оценивались: распространенность клинико–социальных, клинико–биологических и других факторов, патогенетические механизмы развития КПЛ и механизмы действия лекарственных средств имунофан и селанк на клинико–иммунологические параметры больного.

Работа выполнялась в пять этапов (табл. 2.1).

На первом этапе проводилось изучение распространенности клинико–социальных факторов у 1139 больных КПЛ по данным обратившихся в лечебно–профилактическое учреждение в зависимости от возраста, пола, места проживания и социальной принадлежности.

Таблица 2.1. Материалы, методы и этапы исследования

№ п/п	Этапы исследования	Методы	Материалы и объем исследования
1.	Аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования	Литературно-аналитический	Исследование отечественных и зарубежных публикаций (235 источников)
2.	Изучение распространенности клинико-социальных факторов у пациентов КПЛ по обращаемости в амбулаторно-поликлиническое учреждение ГАУЗ «РККВД»	Клинический, социально-гигиенический, аналитический, статистический. Вычисление экстенсивных, интенсивных показателей. Оценка достоверности результатов исследования. Корреляционный анализ	Клинико-статистическое обследование 1139 больных КПЛ в зависимости от пола, возраста, места проживания, сезонности, характера питания, микроклимата в семье, образа жизни и др. с учетом клинического течения дерматоза
3.	Клинико-диагностическая характеристика и иммунного дисбаланса и изменений показателей 5-НТ и МАО-А у больных КПЛ и КПЛ с ТДР в зависимости от тяжести течения дерматоза	Определение Пруриндекса, Индекса распространенности и тяжести КПЛ (ILP), степени тяжести ТДР по шкале депрессии BDI и шкале тревоги HARS, Индекса DLQI. Определение показателей 5-НТ, МАО-А, цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИНФ-γ, ФНО-α, адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови	У 216 больных в подострой и хронической фазе КПЛ до лечения проведено 4104 иммунологических исследований, 432 анализов 5-НТ и МАО-А в сыворотке крови
4.	Оценка клинической эффективности лечения имунофаном в сочетании со средствами базисной терапии больных КПЛ	Определение Пруриндекса, Индекса распространенности и тяжести течения КПЛ (ILP), степени тяжести ТДР по шкале депрессии BDI и шкале тревоги HARS, Индекса DLQI. Определение показателей 5-НТ, МАО-А, цитокинов ИЛ–1β, ИЛ-2, ИНФ-γ, ФНО-α, адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови	У 108 больных в подострой и хронической фазе КПЛ до и после лечения базисной терапией с включением имунофана проведено 4104 иммунологических исследований, 432 анализов 5-НТ и МАО-А в сыворотке крови
5.	Изучение эффективности комплексного лечения в сочетании имунофана и селанка со средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР с учетом тяжести дерматоза	Определение Пруриндекса, Индекса распространенности и тяжести течения КПЛ (ILP), степени тяжести ТДР по шкале депрессии BDI и шкале тревоги HARS, Индекса DLQI. Определение показателей 5-НТ, МАО-А, цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИНФ-γ, ФНО-α, адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови	У 108 больных в подострой и хронической фазе КПЛ с ТДР до и после лечения базисной терапией с включением имунофана и селанка проведено 4104 иммунологических исследований, 432 анализов 5-НТ и МАО-А в сыворотке крови

У больных КПЛ была дана клинико–социальная характеристика с учётом гендерных показателей заболеваемости, подушевого дохода, жилищно–бытовых условий, образа жизни, соблюдения режима дня, питания, семейного положения, тяжести течения, локализации клинического процесса и др. Клиническое исследование больных включало оценку дерматологического статуса больного в процессе обследования, а также данные медицинских карт амбулаторных больных.

Для проведения исследования использовалась специально разработанная нами карта обследования, состоящая из 6 разделов и 146 пунктов, включающая в себя информацию о социально–гигиенических условиях жизни пациента, производственных условиях, образе жизни и поведенческих, медико–биологических факторах, в том числе в анамнезе заболевания отмечались перенесенные и сопутствующие заболевания.

Диагностическая оценка кожных заболеваний осуществлялась на основании клинических критериев и дефиниций Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ–10) – раздел «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L43.0).

В целях изучения распространенности социально–гигиенических факторов у больных КПЛ были исследованы: социальное положение, семейное положение, место проживания в районе города, пол, возраст, уровень образования, тип семьи, количество детей, тип жилья, жилищные условия, доход на одного члена семьи.

При оценке производственных условий жизни рассматривались: стаж работы, нервно–психическая нагрузка на работе, характер трудовой деятельности, условия труда, профессиональные вредности, микроклимат на работе, конфликты на работе, степень удовлетворенности настоящей работой, характер трудового процесса.

При исследовании образа жизни отмечались: организация режима дня, занятия спортом, режим питания, отношения с родителями, особенности воспитания, психические травмы в детстве, взаимоотношения и микроклимат в семье, особенности форм реагирования на стресс, наличие тревожности, как черты характера, частота подверженности стрессам, режим дня и отдыха, наличие вредных привычек.

При оценке медико–биологических факторов оценивалась наследственность у родителей и близких родственников, сведения о сопутствующих заболеваниях, возраст матери во время беременности, перенесенные заболевания в детстве.

При оценке медицинского обслуживания больного изучали: частоту обращаемости за медицинской помощью, получение лечения до обращения к дерматологу по поводу КПЛ, особенности проводимого лечения, эффективность и удовлетворенность от проводимого лечения, частоту обострения КПЛ, гигиену тела и полости рта, кратность проводимого лечения, обстоятельства выявления данного заболевания.

На втором этапе исследования проводилась оценка дерматологического статуса, фиксировались жалобы больного на момент обследования, длительность течения дерматоза, локализация очага, наличие сезонности заболевания, возможные причины возникновения и обострения дерматоза, симметричность кожного процесса, локализация, распространенность, окраска элементов, четкость границ очагов поражения, наличие на их поверхности сетки Уикхема, морфологические элементы сыпи (полигональные, пурпурные, пруригинозные папулы с плоской, блестящей поверхностью и пупковидным вдавлением в центре), симметричность, преимущественная локализация, определялся индекс распространенности и тяжести КПЛ – ILP (Index Lichen Planus), индекс зуда Пруриндекс.

Диагноз КПЛ ставился на основании выявления типичных проявлений и характера клинического течения. КПЛ в подострой фазе характеризовался появлением на различных участках кожи плоских, пурпурных, полигональных, пруригинозных папул (мнемоническое правило 5 «П»), диаметром 2–5 мм, расположенных билатерально и симметрично. Очаги были покрыты кружевной сетью белых линий, известных как сетка Уикхема. Часто наблюдался феномен Кебнера – появления новых высыпаний на местах травматизации кожи. В подострой фазе цвет папул был более светлый с белым или розоватым оттенком.

В хронической фазе течения КПЛ цвет папул становился более фиолетовым, папулы были склонны к периферическому росту и достигали в размере 1 см, а также могли сливаться с образованием более крупных очагов диаметром от 2 до 5 см с четко ограниченным краем. На поверхности очагов визуализировались ретикулярные кружевные белые линии.

Для выявления динамики и тяжести течения КПЛ был использован индекс ILP.

Методика вычисления индекса ILP. При оценке этого индекса учитывались площадь поражения кожи и выраженности клинических симптомов. Методика оценки распространенности и тяжести поражения больных КПЛ представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Методика оценки распространенности и тяжести поражения больных красным плоским лишаем

<table>
<tr><td rowspan="2">Признак</td><td colspan="8">Выраженность</td></tr>
<tr><td colspan="2">Отсутствие признака</td><td colspan="2">Слабо выражен</td><td colspan="2">Умеренно выражен</td><td colspan="2">Сильно выражен</td></tr>
<tr><td>Папулы</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">2</td><td colspan="2">3</td></tr>
<tr><td>Инфильтрация</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">2</td><td colspan="2">3</td></tr>
<tr><td>Эритема</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">2</td><td colspan="2">3</td></tr>
<tr><td>Ксероз</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">2</td><td colspan="2">3</td></tr>
<tr><td>Гиперкератоз</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">2</td><td colspan="2">3</td></tr>
<tr><td colspan="9">Распространенность</td></tr>
<tr><td colspan="3">До 5% площади тела</td><td colspan="3">5–10% площади тела</td><td colspan="3">Более 10% площади тела</td></tr>
<tr><td colspan="3">1 балл</td><td colspan="3">2 балла</td><td colspan="3">3 балла</td></tr>
<tr><td colspan="9">Вовлечение в процесс</td></tr>
<tr><td colspan="4">Ногтевые пластины</td><td colspan="5">Слизистые</td></tr>
<tr><td colspan="4">3 балла</td><td colspan="5">3 балла</td></tr>
</table>

Для того чтобы оценить степень тяжести и результативность назначенной терапии мы применяли индекс распространености и тяжести КПЛ ILP.

Для подсчета этого показателя мы использовали и оценивали симптомы клинической картины – папулы, инфильтрацию, эритему, ксероз, гиперкератоз, а также анализировали площадь высыпаний, поражение ногтевых пластин и слизистых оболочек (табл. 2.2).

Все баллы суммировались и максимальное значение составляло 24 балла. В зависимости от результата определялась степень тяжести заболевания. Степень тяжести заболевания оценивалась по количеству баллов: легкая степень тяжести диагностировалась при количестве баллов от 1 до 10, средняя степень тяжести – от 10 до 18 баллов, тяжелое течение – от 18 до 24 баллов. Легкость расчетов этого индекса и возможность оценить тяжесть заболевания делает этот показатель полезным и перспективным диагностическим критерием в дерматовенерологической практике [61].

«Пруриндекс» – инструмент объективизации интенсивности зуда у конкретного больного, страдающего каким–либо кожным заболеванием. Основное предназначение «Пруриндекса» состоит в оптимизации и повышении эффективности индивидуальной противозудной терапии. «Пруриндекс», позволяет не только определить тяжесть зудящего компонента заболевания, но и оценить динамику эффективности проводимой терапии.

Методика оценки объективизации интенсивности зуда больных КПЛ «Пруриндекс» представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Методика оценки объективизации интенсивности зуда больных красным плоским лишаем «Пруриндекс»

Зуд	Да/Нет
Нет (0)	□
Слабый (1)	□
Заметный (2)	□
Выраженный (3)	□
Сильный (4)	□
Очень сильный (5)	□
Пульсиурющий (6)	□
Нестерпимый (7)	□

Через 30 дней после проведения терапии проводилась оценка индекса терапевтического эффекта (ИТЭ). Оценку ИТЭ лечения проводили по проценту снижения степени тяжести КПЛ, выраженной в баллах, через 30 дней после проведения терапии. Для этого использовали формулу:

$$\textit{ИТЭ} = \frac{(A1 - A2)}{A1} \times 100$$

где A_1 – исходная степень тяжести КПЛ и КПЛ с ТДР, A_2 – степень тяжести КПЛ и КПЛ с ТДР через 30 дней после проведенного лечения.

После оценки вышеперечисленных факторов была проведена оценка назначенного лечения, его продолжительность, исход, побочные эффекты от проводимого лечения.

На третьем этапе проводилось иммунологическое и психометрическое исследования у больных КПЛ.

Психометрический метод проводился с применением следующих шкал до и после лечения: шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)) – клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств пациента и Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory (BDI)) предложенная А.Т. Беком в 1961 г. [80,121].

Иммунологический метод исследования включал определение показателей врожденного и адаптивного звена иммунитета в сыворотке больных КПЛ, а также определение показателей адгезивной молекулы SELP, 5–НТ, ФНО–α, ИНФ–γ, ИЛ–1β, ИЛ–2, МАО–А в исследуемых образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа.

Полученные данные были обработаны методами статистической проверки гипотез, основанных на сравнении с распределением критерия Стьюдента [49].

На четвертом этапе проводился клинико–организационный эксперимент. Изучение клинической эффективности лечения КПЛ имунофаном и в сочетании имунофана и селанка проводилось у 216 пациентов. Для рандомизированного исследования эффективности лечения все больные КПЛ были разделены на восемь групп (табл. 2.4).

В качестве оценки эффективности лечения больных КПЛ использовались результаты иммунологического мониторинга, проведенного до и после лечения больных с включением отечественного препарата имунофан и сочетания иммунофана и селанка, проводилось психометрическое исследование у больных КПЛ с ТДР.

Таблица 2.4. Распределение клинических групп, получавших базисную терапию и терапию с включением имунофана и в сочетании имунофана и селанка

Проводимая терапия	Группа больных КПЛ	Группа больных КПЛ с ТДР	Всего проведено иммунологических анализов	Всего проведено анализов биоаминов
Базисная терапия (1, 2, 4, 5 группа)	54	54	4104	280
Базисная терапия с включением имунофана (3, 6 группа)	54	–	2052	140
Базисная терапия с включением имунофана и селанка (7, 8 группа)	–	54	2052	140
Итого	108	108	8208	560

В каждой группе проводилось иммунологическое обследование больных с последующей статистической обработкой с применением критерия Стъюдента.

У пациентов КПЛ осуществляли иммунологический контроль до начала и после лечения. При анализе результатов иммунологического обследования больных были выявлены различные нарушения иммунной системы организма. Изучение клинической эффективности лечения КПЛ имунофаном и в сочетании имунофана и селанка проводилось у 216 пациентов.

Для рандомизированного исследования эффективности лечения все больные КПЛ были разделены на восемь групп.

В первую группу вошло 27 человек в подострой фазе течения КПЛ, которым была назначена базисная терапия (цетиризин по 10 мг 1 раз в сутки внутрь 10 дней, наружно нефторированная гормональная мазь).

Вторую группу вошло 27 человек в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, которым была назначена базисная терапия (цетиризин по 10 мг 1 раз в сутки внутрь 10 дней, наружно нефторированная гормональная мазь).

В третью группу включены 27 больных в подострой фазе течения КПЛ. В этой группе был назначен имунофан в сочетании со средствами базисной терапии. Имунофан больные получали по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней

Четвертую группу составили 27 больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР. В этой группе был назначен имунофан в сочетании со средствами базисной терапии. Имунофан больные получали по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней и дополнительно селанк в форме 0,15 % назальных капель путем введения ежедневно по две капли в каждую ноздрю 3 раза в день курсом 10 дней.

В пятую группу включены 27 человек в хронической фазе течения КПЛ, которые получали только базисную терапию.

В шестую группу включены 27 человек в хронической фазе течения КПЛ с ТДР, которые получали только базисную терапию.

В седьмую группу вошли 27 больных в хронической фазе течения КПЛ, которые получали имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней в комбинации с базисным лечением.

В восьмую группу вошли 27 больных в период обострения хронической стадии КПЛ с ТДР, которые получали имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней и дополнительно селанк в форме 0,15 % назальных капель путем введения ежедневно по две капли в каждую ноздрю 3 раза в день курсом 10 дней в комбинации с базисным лечением.

Контрольную группу составили 35 человек, в возрасте от 19 до 60 лет, не имеющих кожных заболеваний.

Набор клинического материала для диссертационного исследования проводился на базе: Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический кожно–венерологический диспансер», поликлиническое отделение №3.

Имунофан (аргинил–альфа–аспартил–лизил–валил–тирозил–аргинин) – синтетический регуляторный гексапептид, который обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротекторным действием в виде раствора для инъекций по1,0 мл с активным компонентом аргинил–альфа–аспартил–лизил–валил–тирозил–аргинин 50 мкг, содержащий глицин, натрия хлорид, воду для инъекций, использующихся в качестве вспомогательных веществ. Использование имунофана показало, что лекарственное средство ускоряет процессы регенерации тканей, сокращает сроки лечения, способствует нормализации иммунной системы, обеспечивает повышение функциональной активности неспецифической резистентности организма [21, 22, 23]. Имунофан входит в государственный реестр лекарственных средств (регистрационный номер Р N000106/02).

Селанк (треонил–лизил–пролил–аргинил–пролил–глицил–пролин–диацетат (Thr–Lys–Pro–Arg–Pro–Gly–Pro)) относится к группе анксиолитических средств, является синтетическим аналогом эндогенного пептида тафтцина, обладающего анксиолитическим, антидепрессивным, психостимулирующим, ноотропным, нейрометаболическим, нейропротективным, кардиопротективным, вегетотропным, стресспротективным действием. В виде 0,15 % назальных капель, содержащих 1,5 мг треонил−лизил−пролил−аргинил−пролил−глицин−пролина диацетат в 1 мл препарат вводился интраназально по 2 капли (150 мг – 0,1 мл) ежедневно 3 раза в сутки 10 дней. Селанк обладает вегетотропным действием, улучшает вегетативное обеспечение деятельности в условиях эмоционального напряжения, оказывает оптимизирующее влияние на адаптационный резерв организма. Селанк не выявляет нежелательного побочного и токсического действия при 200−300−кратном увеличении дозы по сравнению с ED_{50}. Не обладает эмбриотоксическим, тератогенным, аллергизирующим и местнораздражающим действием, не обнаруживает мутагенных свойств. У препарата отсутствуют нежелательные отдаленные эффекты. Селанк не вызывает явлений лекарственной зависимости [37, 38, 47, 58]. Селанк входит в государственный реестр лекарственных средств (регистрационный номер ЛСР–003338/09). При оценке терапевтической эффективности лечения больных КПЛ с включением в базисную терапию имунофана и в сочетании имунофана и селанка учитывали динамику регресса клинических проявлений КПЛ на основании визуализации типичных проявлений и характера клинического течения.

В указанных группах лечение иммуномодулирующим препаратом и анксиолитическим средством также оценивалось по клинико–иммунологическим и психометрическим параметрам.

2.2. Метод психометрического исследования больных красным плоским лишаем

В ходе психометрического этапа исследования проводилось определение шкал. Шкала тревоги Гамильтона (HARS) – клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств пациента является важным, точным и удобным диагностическим инструментом, применяющимся в повседневной практике врачей–специалистов, часто встречающихся с тревожными расстройствами. Шкала HARS является «золотым стандартом» клинических научных исследований, так как позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств в широком диапазоне.

Интерпретация результатов шкалы HARS для оценки тревоги включала следующие данные (Hamilton M., 1959 [130]):

- 17 баллов и менее свидетельствали об отсутствии тревоги
- 18–24 балла – о средней выраженности тревожного расстройства
- 25 баллов и выше – о тяжёлой тревоге.

При подсчете каждый элемент оценивается по шкале от 0 (Нет) до 4 (тяжелый), с общим диапазоном баллов 0–56, где

- <17 указывает на слабую степень тяжести,
- 18–24 легкой до умеренной степени тяжести
- 25–30 средней до тяжелой степени.

Шкала депрессии Бека (BDI) предложена А.Т. Беком и его коллегами в 1961 году и разработана на основе клинических наблюдений авторов, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Опросник включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям / симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии (Beck A.T. et al.,1961 [89]).

Результаты теста интерпретируются следующим образом:

- 0–13 – вариации, считающиеся нормой
- 14–19 – лёгкая депрессия
- 20–28 – умеренная депрессия
- 29–63 – тяжёлая депрессия

Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы BDI оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 63 и снижается в соответствии с улучшением состояния.

2.3. Методы оценки состояния иммунной системы у больных красным плоским лишаем

В выборку клинико–иммунологических исследований включались больные КПЛ, при этом группы обследованных были сопоставимы и однородны по возрасту, полу и тяжести течения КПЛ.

Для иммунологического исследования использовалась сыворотка крови больных КПЛ. Забор крови производился двукратно по стандартным методикам до, после курса лечения во всех группах больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ.

Иммунную систему изучали с помощью унифицированных методов. У больных оценивали состояние системы Т– и В–лимфоцитов, врожденного и адаптиного иммунитета, содержание ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α, адгезивной молекулы SELP в исследуемых образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Исследование показателей адаптивного клеточного звена иммунитета и фагоцитарной системы врожденного звена иммунитета проводили в цельной венозной крови. Кровь забирали из кубитальной вены утром, натощак в вакуумные пробирки «IMPRUVACUTER» с литий–гепарином. Для исследования гуморальных показателей получали сыворотку крови.

Иммунофенотипирование лимфоцитов (определение субпопуляций лимфоцитов) проводили в цельной крови методом прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами производства ООО «Сорбент» (Россия, Москва) по методике разработчиков. Лизирование эритроцитов проводили реагентом «FACS Lysing solution» («BD», USA). Учет результатов фенотипирования проводили на проточном цитофлуориметре «FACSCanto II» («BD», USA).

Сывороточные иммуноглобулины (Ig) A, M, G определяли методом турбидиметрии с применением набора «Микроанализ Ig A, M, G» («Синтеко», Россия). Учет результатов проводили на биохимическом анализаторе «FP–901M» («Labsystems», Finland). Комплементарную активность сыворотки определяли по 50% гемолизу эритроцитов барана по E.A.Kabat, M. Mayer (1996). ЦИК определяли методом преципитации полиэтиленгликолем 6000 по M.Dygeon и соавт. (1977). ФАН оценивали по способности клеток захватывать St.aureus. При этом определяли процент нейтрофилов, фагоцитирующих стафиллококки, фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество поглощенных одной клеткой, фагоцитарный показатель – общее количество частиц St.aureus, фагоцитированных нейтрофилами [50].

Количественное определение фактора некроза опухоли человека «ИФА–ФНО–альфа» исследовали в образцах методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ФНО–α. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе коньюгировано с биотином. На первой стадии анализа ФНО–α, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный ФНО–α взаимодействует со вторыми антителами, меченными биотином. Количество связавшегося коньюгата прямо пропорционально количеству ФНО–α в исследуемом образце. На последней стадии в лунки вносится коньюгат стрептавидин–пероксидаза. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация ФНО–α в определяемых образцах.

Количественное определение «ИФА–ИФН–гамма» проводилось с помощью «сэндвич» метода твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИНФ–γ. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе коньюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа ИНФ–γ, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный ИНФ–γ взаимодействует с коньюгатом вторых антител с биотином. На последней стадии в лунку вносят авидин–пероксидазу. Количество связавшегося коньюгата прямо пропорционально количеству ИНФ–γ в исследуемом образце. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация ИНФ–γ в определяемых образцах.

Количественное определение ИЛ–1β основано на создании на твердой фазе 96–луночной платы для иммуноферментного анализа комплекса, состоящего из: мышиных моноклональных антител, специфически связывающих ИЛ–1β из раствора; ИЛ–1β; кроличьих поликлональных антител к ИЛ–1β; конъюгата пероксидазы хрена с козлиными антителами к иммуноглобулинам кролика.

Комплекс формируется при последовательном внесении в плату соответствующих реагентов, избыток которых после инкубации каждый раз удаляется. Количество связавшегося конъюгата, определяющего интенсивность развития окраски в каждой лунке после прибавления раствора хромогена, пропорционально количеству ИЛ–1β в исследуемом образце. Результат анализа вычисляют по калибровочному графику после измерения оптической плотности.

Количественное определение «ИФА–ИЛ–2» проводилось с помощью «сэндвич» – вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ–2. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа ИЛ–2, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается одновременно с коньюгатом вторых антител – биотином, находящимся в растворе и антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. Количество связавшегося коньюгата прямо пропорционально количеству ИЛ–2 в исследуемом образце. На второй стадии анализа в лунки вносят авидин–пероксидазу. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация ИЛ–2 в определяемых образцах.

2.4. Методы оценки состояния показателей 5–НТ и МАО–А у больных красным плоским лишаем

В выборку оценки состояния показателей 5–НТ и МАО–А включались больные КПЛ, при этом группы обследованных были сопоставимы и однородны по возрасту, полу и тяжести течения КПЛ. Для исследования состояния показателей 5–НТ и МАО–А использовалась сыворотка крови больных КПЛ. Забор крови производился двукратно до и после курса лечения во всех группах больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ.

Для количественного определения 5–гидрокситриптамина (5–НТ) сэндвич–методом ИФА в сыворотке крови больных КПЛ применялся набор Cloud–Clone Corp. (ООО НПО «Иммунотэкс», г. Ставрополь, Россия). В семь лунок стрипованного планшета каждого из трех наборов добавлялся 100 мкл разведенных стандартов, в одну лунку 100 мкл нулевого стандарта, в остальные лунки 100 мкл исследуемой сыворотки. Лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубирвались два часа при температуре +37° С. Затем жидкость удалялась из лунок. Далее добавляли по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубировались один час при температуре +37° С. Жидкость из лунок удалялась и затем каждая лунка промывалась 350 мкл промывающего реагента при помощи пипетки. Через 1–2 минуты жидкость полностью удалялась из лунок вытряхиванием на фильтровальную бумагу. Процедура повторялась три раза. Далее в каждую лунку добавлялся детектирующий реагент В 100 мкл и инкубировали 30 минут при температуре +37° С. Жидкость удалялась и каждая лунка промывалась пять раз. Далее в каждую лунку добавлялся 90 мкл ТМБ (тетраметилбензидиновый) субстрат, лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубировались 15–25 минут при температуре +37° С. Жидкость приобретала голубой цвет. В каждую лунку добавлялся 50 мкл стоп–реагент. Жидкость становилась желтой. Следы жидкости удалялись со дна планшета, далее планшет помещался в ридер и проводилось измерение при длине волны 450 нм, регулируя нулевое поглощение по лунке со стандартом. Набор основан на конкурентном методе ИФА. Микропланшет в наборе сорбирован моноклональными антителами специфичными к 5–НТ. Конкурентная реакция происходит между 5–НТ, меченым биотином, немеченым 5–НТ (в образцах и контроле) и сорбированными антителами специфичными в 5–НТ. После инкубации несвязавшийся конъюгат удаляют отмывкой. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. Количество связанного конъюгата пероксидазы хрена обратна пропорционально концетрации

5–НТ в образце. После добавления ТМБ интенсивность окрашивания обратно пропорциональная концентрации 5–НТ в образце.

Для количественного определения МАО–А сэндвич–методом ИФА в сыворотке крови больных КПЛ применялся набор Cloud–Clone Corp. (ООО НПО «Иммунотэкс», г. Ставрополь, Россия). В семь лунок стрипованного планшета каждого из трех наборов добавлялся 100 мкл разведенных стандартов, в одну лунку 100 мкл нулевого стандарта, в остальные лунки 100 мкл исследуемой сыворотки. Лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубирвались два часа при температуре +37° С. Затем жидкость удалялась из лунок. Далее добавляли по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубировались один час при температуре +37° С. Жидкость из лунок удалялась и затем каждая лунка промывалась 350 мкл промывающего реагента при помощи пипетки. Через 1–2 минуты жидкость полностью удалялась из лунок вытряхиванием на фильтровальную бумагу. Процедура повторялась три раза. Далее в каждую лунку добавлялся детектирующий реагент В 100 мкл и инкубировали 30 минут при температуре +37° С. Жидкость удалялась и каждая лунка промывалась пять раз. Далее в каждую лунку добавлялся 90 мкл ТМБ (тетраметилбензидиновый) субстрат, лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубировались 15–25 минут при температуре +37° С. Жидкость приобретала голубой цвет. В каждую лунку добавлялся 50 мкл стоп–реагент. Жидкость становилась желтой. Следы жидкости удалялись со дна планшета, далее планшет помещался в ридер и проводилось измерение при длине волны 450 нм, регулируя нулевое поглощение по лунке со стандартом.

Микропланшет в наборе сорбирован антителами специфичными к МАО–А. Стандарты или образцы добавляются в определенные лунки планшета. Затем авилин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавлялся в каждую лунку планшета и проводилась инкубация. После добавления ТМБ цвет изменялся только в лунках, содержащих МАО–А и антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращалась добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измерялась фотометрическим методом на длине волны 450±10 нм. Концентрация МАО–А в образцах рассчитывалась в соответствиии со стандартной (калибровочной) кривой.

2.5. Методы исследования адгезивной молекулы sP–селектина у больных красным плоским лишаем

В выборку исследования адгезивной молекулы sP–селектина (SELP) включались больные КПЛ, при этом группы обследованных были сопоставимы и однородны по возрасту, полу и тяжести течения КПЛ. Для исследования адгезивной молекулы SELP использовалась сыворотка крови больных КПЛ. Забор крови производился двукратно до и после курса лечения во всех группах больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ.

Для количественного определения SELP сэндвич–методом ИФА в сыворотке крови больных КПЛ применялся набор Cloud–Clone Corp. (ООО НПО "Иммунотэкс", г. Ставрополь, Россия). В семь лунок стрипованного планшета каждого из трех наборов добавлялся 100 мкл разведенных стандартов, в одну лунку 100 мкл нулевого стандарта, в остальные лунки 100 мкл исследуемой сыворотки. Лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубирвались два часа при температуре +37° С. Затем жидкость удалялась из лунок. Далее добавляли по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубировались один час при температуре + 37° С. Жидкость из лунок удалялась и затем каждая лунка промывалась 350 мкл промывающего реагента при помощи пипетки. Через 1–2 минуты жидкость полностью удалялась из лунок вытряхиванием на фильтровальную бумагу. Процедура повторялась три раза. Далее в каждую лунку добавлялся детектирующий реагент В 100 мкл и инкубировали 30 минут при температуре +37° С. Жидкость удалялась и каждая лунка промывалась пять раз. Далее в каждую лунку добавлялся 90 мкл ТМБ (тетраметилбензидиновый) субстрат, лунки заклеивались пленкой для планшета и инкубировались 15–25 минут при температуре +37° С. Жидкость приобретала голубой цвет. В каждую лунку добавлялся 50 мкл стоп–реагент. Жидкость становилась желтой. Следы жидкости удалялись со дна планшета, далее планшет помещался в ридер и проводилось измерение при длине волны 450 нм, регулируя нулевое поглощение по лунке со стандартом.

Микропланшет в наборе сорброван антителами специфичными к SELP. Стандарты или образцы добавляются в определенные лунки планшета. Затем авилин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавлялся в каждую лунку планшета и проводилась инкубация. После добавления ТМБ цвет изменялся только в лунках, содержащих SELP и антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращалась добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измеряется фотометрическим методом на длине волны 450±10 нм. Концентрация SELP в образцах рассчитывалась в соответствиии со стандартной (калибровочной) кривой.

2.6. Методы статистического анализа данных о распространенности клинико-социальных факторов и состоянии иммунной системы у больных красным плоским лишаем

Результаты клинико–иммунологического исследования обрабатывались с использованием методов математической статистики. Производился подсчет средних величин (М), среднего квадратичного отклонения (σ) и средней ошибки средней арифметической (ошибки репрезентативности – m). Для оценки достоверности разности средних величин определяли значение доверительного критерия (коэффициент Стьюдента) и степень вероятности безошибочного прогноза – Р. Разность средних величин считалась достоверной при $p<0,05$ ($p>95\%$). Для сравнения полученных результатов с нормой мы использовали контрольную группу, состоящую их лиц, не имеющих кожных и психических заболеваний, а также других декомпенсированных соматических заболеваний.

С целью определения направления взаимосвязи и силы между количественными признаками вычислялся коэффициент корреляции, что позволяло установить количественную меру этой связи. Рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, который предназначен для описания линейной связи количественных признаков. Расчет проводился по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum dx \times dy}{\sqrt{\sum dx2 \times \sum dy2}}$$

где

r_{xy} – коэффициент корреляции;

Σ – знак суммирования;

x и y – варианты коррелируемых рядов;

d_x и d_y– отклонения вариант от средних значений этих рядов.

Для оценки достоверности коэффициента корреляции рассчитывалась его средняя ошибка (m_r) по формуле:

$$m_r = \pm\frac{1 - rx2}{\sqrt{n}}$$

достоверным коэффициент корреляции считается, когда величина коэффициента превышает или равняется величине трех своих ошибок. В том случае, если число наблюдений меньше 100, но больше 30, точнее определяют ошибку коэффициента корреляции, применяя формулу:

$$m_r = \pm\frac{1 - rx2}{\sqrt{n - 1}}$$

Значение коэффициента корреляции варьирует в пределах от +1 до –1. Считается, что размеры коэффициента корреляции до 0,3 отражают слабую связь между явлениями, от 0,31 до 0,69 – среднюю и от 0,7 до 0,99 – сильную степень связи. Коэффициенты корреляции, равные единице свидетельствуют о функциональной связи между изучаемыми признаками и явлениями.

Глава 3.
КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ

3.1. Клинико-статистическая характеристика заболеваемости красного плоского лишая по данным обращаемости пациентов в медицинскую организацию

Нами был проведён клинико–статистический анализ заболеваемости у 1139 больных КПЛ, обратившихся в амбулаторно–поликлиническое учреждение ГАУЗ «РККВД», который показал, что наибольший процент обследованных приходился на возрастную группу от 51 до 60 лет (31,9 %) и от 41 до 50 лет (25,5 %) (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Показатели структуры распределения больных красным плоским лишаем в зависимости от возраста

Возрастная группа	Общее число обследованных больных	Процент (%)
19–30	73	6,4
31–40	151	13,2
41–50	290	25,5
51–60	363	31,9
61–70	215	18,9
71–80	47	4,1
Итого	1139	100

У больных КПЛ локализация кожного процесса на туловище у женщин, при обращении их в МО, наиболее часто регистрировалась зимой (12,2 %), у мужчин – осенью (9,7 %).

Как у мужчин, так и у женщин локализация патологического процесса на верхних и нижних конечностях встречалась преимущественно зимой, однако обращаемость с локализацией на верхних конечностях у женщин оказалось в 2,2 раза чаще (26,5 %), чем у мужчин (12,0 %).

Как видно из таблицы 3.2 больные КПЛ с длительностью заболевания от 4 до 6 месяцев, обращались за медицинской помощью в медицинскую организацию (МО) в 2,9 раза чаще (24,7 %), чем с длительностью заболевания

6–10 лет (8,3 %) и в 22,4 раза чаще, чем с длительностью более 20 лет (1,1 %) (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Структура заболеваемости красным плоским лишаем по обращаемости в зависимости от длительности течения дерматоза

Длительность заболевания	Общее число обследованных больных	Процент (%)
1–3 месяца	199	17,5
4–6 месяцев	281	24,7
7–12 месяцев	218	19,1
1–5 лет	191	16,8
6–10 лет	95	8,3
11–15 лет	75	6,6
16–20 лет	67	5,9
более 20 лет	13	1,1
Итого	1139	100

У больных КПЛ наибольший процент обращаемости мужчин регистрировался в осеннее время (15,9 %), у женщин в зимнее время года (28,6 %) (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от пола, сезонности обращения

Сезонность обращения	Общее число обследо-ванных больных	Про-цент (%)	Мужчины		Женщины	
			Общее число больных	Процент (%)	Общее число больных	Процент (%)
Зима	485	42,6	159	14,0	326	28,6
Весна	181	15,9	59	5,2	122	10,7
Лето	119	10,4	32	2,8	87	7,7
Осень	354	31,1	182	15,9	172	15,1
Всего	1139	100	432	37,9	707	62,1

Изучение структуры заболеваемости КПЛ у больных в зависимости от пола и распространенности патологического процесса показало, что у женщин дерматоз с распространенным характером клинической картины регистрировался в 1,2 раза чаще, чем у мужчин (47,1 % и 37,9 %, соответственно), а КПЛ с ограниченным патологическим процессом встречался в 1,2 раза чаще у мужчин, чем у женщин (62,1 % и 52,9 %, соответственно) (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от пола и характера распространенности патологического процесса

Пол	Общее число обследо-ванных больных	Про-цент (%)	Распространенность патологического процесса			
			Больные красным плоским лишаем с распространенным патологическим процессом		Больные красным плоским лишаем с ограниченным патологическим процессом	
			Общее число больных	Процент (%)	Общее число больных	Процент (%)
Мужчины	432	37,9	164	37,9	268	62,1
Женщины	707	62,1	333	47,1	374	52,9
Всего	1139	100	497	43,6	642	56,4

При изучении нуждаемости больных КПЛ в госпитализации в зависимости от возраста было выявлено, что наиболее часто пациенты направлялись на стационарное лечение в возрасте 31–40 лет (53,6 %) и 71–80 лет (87,2 %).

Таблица 3.5. Частота госпитализации больных красным плоским лишаем в зависимости от длительности течения заболевания

Длительность заболевания	Общее число обследованных больных	Число госпитализированных больных красным плоским лишаем	
		Общее число госпитализированных больных	Процент (%)
1–3 месяцев	199	23	11,6
4–6 месяцев	281	43	15,3
7–12 месяцев	218	97	44,5
1–5 лет	191	115	60,2
6–10 лет	95	56	58,9
11–15 лет	75	67	89,3
16–20 лет	67	50	74,6
более 20 лет	13	12	92,3
Всего	1139	463	40,6

Из таблицы 3.5 видно, что из 1139 обследованных в амбулаторных условиях 463 больных КПЛ были госпитализированы (40,6 %), что свидетельствовало о тяжести течения заболевания.

При изучении нуждаемости больных КПЛ в госпитализации в зависимости от длительности заболевания было выявлено, что пациенты госпитализировались в стационар существенно чаще с длительностью заболевания более 20 лет (92,3 %). В зависимости от длительности заболевания существенно увеличивалось число госпитализированных больных (табл.3.5).

Известно, что уровень образования значимо влияет на формирование здоровья населения. Поэтому, небезинтересным является изучение образовательного уровня больных КПЛ. Проведенное исследование показало, что среди всех обследованных преобладали больные с высшим образованием (31,9 % и 68,1 % у мужчин и женщин, соответственно). В группе больных со средне–специальным образованием КПЛ был выявлен у мужчин в 35,9 % случаев и в 64,1 % случаев у женщин. Среди обследованных с незаконченным высшим образованием КПЛ у мужчин был обнаружен в 52,9 % и у женщин 47,1 % случаев. У лиц с незаконченным средним образованием КПЛ был обнаружен у 100,0 % случаев у мужчин, а женщин с КПЛ в этой группе не обнаружено (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от пола и образовательного уровня обследованных больных

Образовательный уровень	Общее число обследо-ванных	Мужчины		Женщины	
		Общее число больных	Процент (%)	Общее число больных	Процент (%)
Высшее	586	187	31,9	399	68,1
Незаконченное высшее	138	73	52,9	65	47,1
Средне-специальное	317	114	35,9	203	64,1
Среднее	89	49	55,1	40	44,9
Незаконченное среднее	9	9	100,0	–	–
Всего	1139	432	37,9	707	62,1

Клинико–статистический анализ заболеваемости у 1139 больных КПЛ показал, что наибольший процент обследованных составили больные в возрастной группе от 51 до 60 лет (31,9 %) и от 41 до 50 лет (25,5 %), что может быть связано психо–эмоциональными нагрузками и стрессами у лиц этой группы, а также наличием сопутствующих хронических заболеваний, климактерическим периодом у женщин.

Наибольший процент больных КПЛ (24,7 %) был выявлен с длительностью заболевания от 4 до 6 месяцев. КПЛ с локализацией на туловище в зимнее время года чаще встречался у женщин (12,2 % случаев), чем у мужчин (9,7 % случаев). Частота КПЛ с распространенным характером кожного процесса у женщин оказалась достоверно выше, чем у мужчин (47,1 % и 37,9 %, соответственно). Наиболее часто пациенты направлялись на стационарное лечение в возрасте 31–40 лет (53,6 %) и 71–80 лет (87,2 %). Из 1139 обследованных 463 больных КПЛ были госпитализированы (40,6 %), среди которых с длительностью заболевания более 20 лет госпитализировались в 92,3 % случаев, что свидетельствовало о тяжести течения заболевания. Проведенное исследование показало, что среди всех обследованных преобладали больные с высшим образованием (31,9 % и 68,1 % у мужчин и женщин, соответственно).

3.2. Данные углубленного изучения клинического течения красного плоского лишая с учётом распространённости у больных клинико-социальных факторов

Углубленное изучение клинико–социальных факторов с учетом клинического течения патологического процесса проводилось у 216 больных КПЛ в возрасте от 19 до 60 лет. В целях дальнейшего проведения иммунологических и психометрических методов исследования, изучения эффективности терапии больных с включением отечественных препаратов имунофан, селанк были подобраны две группы пациентов в подострой фазе течения КПЛ (108 человек) и хронической фазе течения КПЛ (108 человек).

Средний возраст больных составил 44,5±0,70 лет. Распределение больных КПЛ показало, что наибольший процент обследованных приходился на возрастную группу от 41 до 50 лет (35,6 %), что в 1,7 раза оказалось больше, чем в возрастной группе 31–40 лет (21,3 %) (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Распределение обследованных больных красным плоским лишаем в зависимости от возраста

Возраст	Общее число больных	Процент (%)
19–30	25	11,6
31–40	46	21,3
41–50	77	35,6
51–60	68	31,5
Итого	216	100

Больных в возрасте 19–30 лет (11,6 %) регистрировалось в 3,1 раза меньше, чем в возрасте 41–50 лет (табл. 3.7).

Таблица 3.8. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от пола и возраста

Возраст	Общее число обследованных больных	Мужчины		Женщины	
		Общее число больных	Заболеваемость (в %)	Общее число больных	Заболеваемость (в %)
19–30	25	12	48,0	13	52,0
31–40	46	20	43,5	26	56,5
41–50	77	36	46,7	41	53,2
51–60	68	19	27,9	49	72,0
Итого	216	87	40,3	129	59,7

Из таблицы 3.8 видно, что в возрастной группе 51–60 лет КПЛ встречался у женщин в 2,6 раза чаще, чем у мужчин (72,0 % и 27,9 %, соответственно).

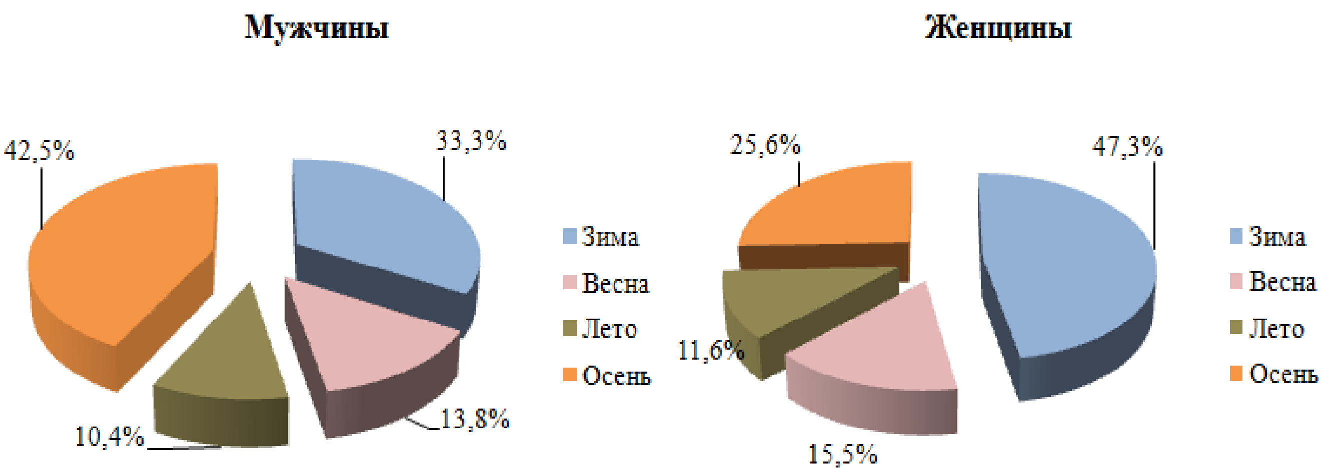


Рисунок 3.1. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от сезонности и пола

При изучении сезонности заболеваемости КПЛ выявлено, что наибольшее число больных этим дерматозом мужчин выявлялось в осеннее (42,5 %), а женщин – в зимнее время года (47,3 %) (рис. 3.1).

Мужчины обращались в 1,3 раза чаще осенью (42,5 %), чем зимой (33,3%), а женщины обращались в 1,8 раза чаще зимой (47,3 %), чем осенью (25,6 %).

По результатам исследования было установлено, что большинство обследованных нами больных КПЛ проживали в городской местности (82,4 %). В сельской местности проживали 17,6 % обследованных пациентов (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от места жительства и возраста

Возраст	Общее число обследованных больных	Больные красным плоским лишаем			
		Город		Село	
		Общее число больных	Процент (%)	Общее число больных	Процент (%)
19-30	25	21	84,0	4	16,0
31-40	46	38	82,6	8	17,4
41-50	77	67	87,0	10	13,0
51-60	68	52	76,5	16	23,5
Итого	216	178	82,4	38	17,6

Среди пациентов, проживающих в городе чаще регистрировались больные в хронической фазе течения КПЛ (52,3 %), а среди проживающих в сельской местности дерматоз чаще выявлялся в подострой фазе течения (60,5 %) (рис. 3.2).

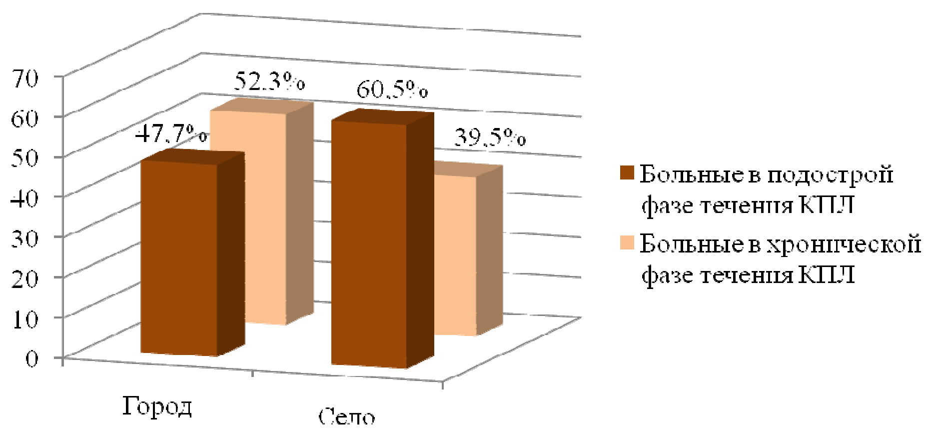


Рисунок 3.2. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от места жительства у больных в подострой и хронической фазе течения дерматоза

Изучение социального статуса больных показало, что в структуре КПЛ первое место занимали служащие – 30,1 %, второе место – предприниматели – 27,8 %, третье место приходилось на долю рабочих – 20,8 % (рис. 3.3).

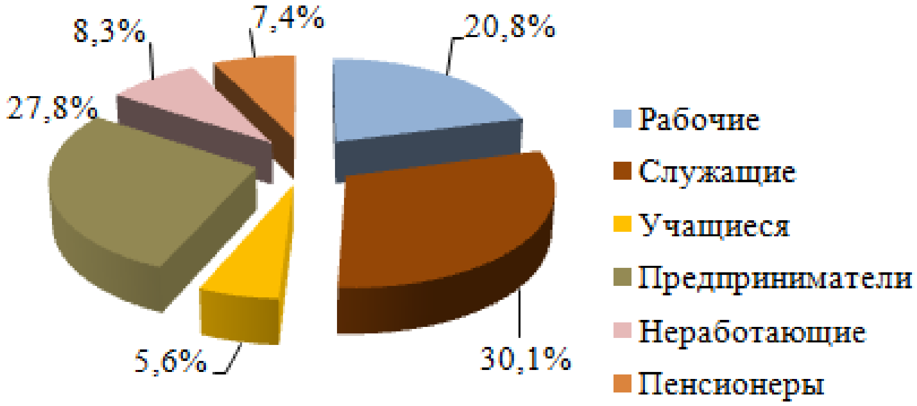


Рисунок 3.3. Показатели заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от их социального положения

Из рисунка 3.4 видно, что наиболее высокий процент КПЛ приходился на долю обследованных, у которых подушевой доход находился на уровне прожиточного минимума, при этом низкий процент КПЛ был выявлен у больных имеющих подушевой доход выше прожиточного минимума (19,9 %). При уровне подушевого дохода ниже прожиточного минимума доля КПЛ составила 36,1 %.

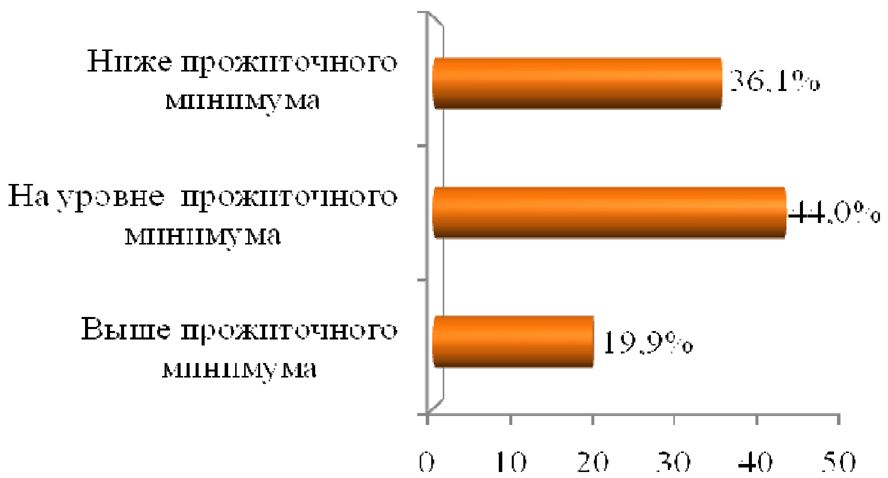


Рисунок 3.4. Структура заболеваемости красного плоского лишая в зависимости от уровня подушевого дохода

Результаты исследования показали, что среди обследованных больных КПЛ в отдельной квартире проживали 39,4 % пациентов, в собственном доме – 18,0 %, снимали отдельную площадь – 20,4 %, проживали в общежитии – 13,9 %, в коммунальной квартире проживали 8,3 % пациентов (табл. 3.10).

Таблица 3.10. Показатели заболеваемости красного плоского лишая с учетом их типа жилья

Тип жилья	Общее число больных	Структура заболеваемости (в %)
Отдельная коммунальная	18	8,3
Отдельная квартира	85	39,4
Собственный дом	39	18,0
Снимает площадь	44	20,4
Общежитие	30	13,9
Всего	216	100

По данным нашего исследования в структуре заболеваемости пациентов КПЛ 54,2 % случаев составили одинокие, 45,8 % больных состояли в браке. Среди одиноких мужчин наибольший процент больных были холостыми (26,4 %), в 24,8 % случаев одинокие женщины оказались разведенными.

Оценка образа жизни показала, что больные КПЛ в 39,4 % случаев курили. В подострой фазе КПЛ курили 9,7 %, а в хронической фазе заболевания курили 29,6 % обследованных. Употребляли алкоголь 43,5 % обследованных пациентов КПЛ. При этом в подострой фазе течения заболевания алкоголь употребляли 32,7 %, в хронической фазе заболевания – 47,8 % пациентов.

Изучение распространенности нервно–писихической нагрузки на рабочем месте показало, что 40,4 % обследованных пациентов КПЛ имели высокие нервно–психические нагрузки на работе. При обследовании пациентов в хроничесой фазе течения КПЛ этот показатель достигал 52,3 %, в подострой фазе течения заболевания высокая нервно–психическая нагрузка на работе была выявлена у 25,5 % пациентов.

Среди обследованных лишь 28,7 % больных были удовлетворены своей работой. Причем, больные в подострой фазе течения КПЛ были удовлетворены работой в 19,4 % случаев, в хронической фазе течения заболевания лишь в 9,3 % случаев.

Установлено, что у пациентов неудовлетворительные жилищные условия в хронической фазе КПЛ встречались в 4,6 раза чаще, чем у пациентов в подострой фазе КПЛ (17,1% и 3,7%, соответственно) (рис. 3.5).

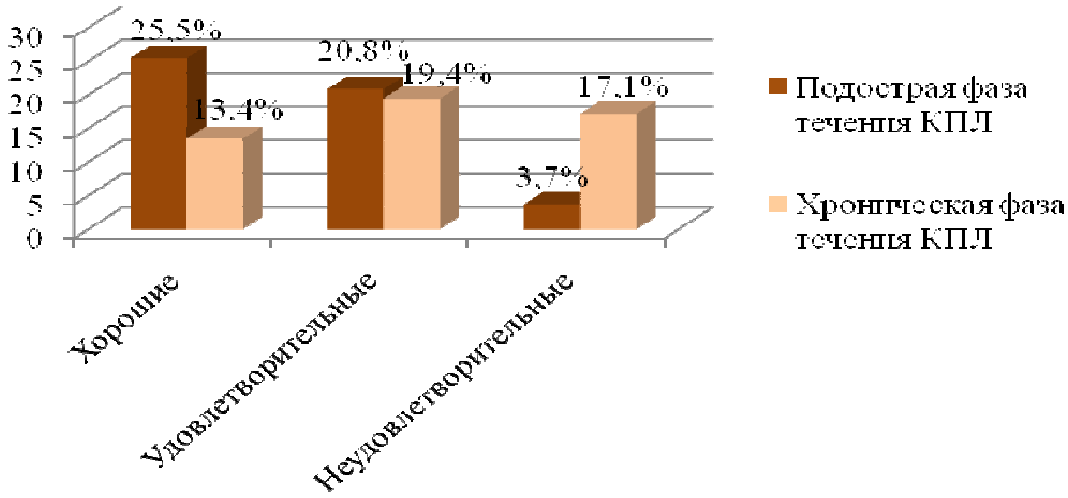


Рисунок 3.5. Жилищные условия пациентов в хронической и подострой фазе течения красного плоского лишая

Характеристика питания больных КПЛ показала, что 35,6 % пациентов преимущественно употребляли мучные продукты, 25,5 % мясные, 16,6 % молочные и 22,3 % растительные продукты. При этом характер питания существенно не отличался у больных в подострой и хронической фазе течения заболевания.

Таблица 3.11. Характеристика частоты гетерогенности форм красного плоского лишая у больных в подострой и хронической фазе течения заболевания

Клиническая форма красного плоского лишая	Общее число больных	Клинические фазы течения красного плоского лишая			
		Число больных в подострой фазе	Процент (%)	Число больных в хронической фазе	Процент (%)
Типичная	124	67	31,0	57	26,4
Гипертрофическая	36	9	4,2	27	12,5
Атрофическая	9	4	1,9	5	2,3
Пигментная	16	8	3,7	8	3,7
Фолликулярная	8	5	2,3	3	1,4
Кольцевидная	23	15	6,9	8	3,7
Всего	216	108	50,0	108	50,0

Наиболее часто встречалась типичная форма КПЛ, для которой было характерно наличие мономорфных высыпаний в виде полигональных, пурпурных, пруригинозных папул с плоской, блестящей поверхностью и пупковидным вдавлением в центре. Цвет элементов варьировал от красного до темно–фиолетового, размер элементов составил от 0,1 до 0,5 см в поперечнике. Патологический процесс при типичной форме имел симметричный характер, располагался преимущественно на коже сгибательной поверхности предплечий, лучезапястных суставов, поясницы, боковых поверхностей туловища.

Так, типичная форма КПЛ наблюдалась у 124 пациентов, что составило 57,4 % от общего числа больных, из них у 80 женщин (62,0 %) и 44 мужчин (50,6 %) (табл. 3.12). Типичная форма наблюдалась у 67 пациентов с длительностью заболевания от 1 до 6 месяцев и у 57 пациентов с длительностью заболевания более 6 месяцев (31,0 % и 26,4 % соответственно).

В ряде случаев элементы располагались в виде колец, полуколец, гирлянд и представляли кольцевидную форму КПЛ, которая наблюдалась у 23 больных (10,6 %). Кольцевидная форма КПЛ с длительностью заболевания от 1 до 6 месяцев была выявлена у 15 больных и у 8 больных с давностью заболевания более 6 месяцев (6,9 % и 3,7 % соответственно) (табл. 3.11, 3.12).

Таблица 3.12. Структура гетерогенных форм клинического течения красного плоского лишая в зависимости от пола

Клиническая форма красного плоского лишая	Общее число больных КПЛ	Процент (%)	Мужчины		Женщины	
			Число больных КПЛ	Структура (в %)	Число больных КПЛ	Структура (в %)
Типичная	124	57,4	44	50,6	80	62,0
Гипертрофическая	36	16,7	21	24,1	15	11,6
Атрофическая	9	4,2	3	3,4	6	4,6
Пигментная	16	7,4	7	8,1	9	7,0
Фолликулярная	8	3,7	3	3,5	5	3,9
Кольцевидная	23	10,6	9	10,3	14	10,9
Всего	216	100	87	100	129	100

У 36 (16,7 %) больных была выявлена гипертрофическая форма КПЛ, при которой грубые, жесткие бородавчатые разрастания, чаще темно–фиолетового и коричневого цвета, локализовались на коже передней поверхности голеней и тыльной поверхности стоп.

Гиперкератотические очаги имели четкие границы, неправильную форму, неровную поверхность, с диаметром элементов от 4 до 8 см. Для данной формы был характерен мучительный зуд, длительное существование очагов, ксероз и гиперкератоз. Гипертрофическая форма чаще встречалась у мужчин, чем у женщин и была выявлена у 21 обследованного мужчины (24,1 %) и у 15 обследованных женщин (11,6 %), при этом данная форма наблюдалась чаще в хронической фазе течения, у 27 (12,5 %) пациентов длительность заболевания составила более 5 лет и лишь у 9 (4,2 %) пациентов высыпания существовали 5–6 месяцев с подострым характером течения заболевания.

Атрофическая форма наблюдалась значительно реже, а именно у 9 пациентов (4,2 % от общего числа обследованных больных), из них у 3 мужчин (3,4 %) и у 6 женщин (4,6 %). Данная форма была представлена атрофическими пятнами диаметром 1–4 мм, беловато–перламутрового оттенка, ниже уровня окружающей кожи. По периферии очагов наблюдались единичные типичные мелкие белесовато–голубоватые папулы размеров 2–4 мм. Больные испытывали умеренный зуд. Атрофическая форма в 5 случаях наблюдалась при хронической фазе течения КПЛ с длительностью заболевания более 6 месяцев и лишь у 4 пациентов регистрировался подострый характер и длительность заболевания составляла 4 месяца (2,3 % и 1,8 % соответственно).

Пигментная форма КПЛ была выявлена у 16 наблюдаемых нами пациентов (7,4 % от общего количества обследованных больных). При этом данная форма наблюдалась у 7 мужчин (8,1 %) и у 9 женщин (7,0 %). Клинически пигментная форма КПЛ проявлялась множественными пятнистыми высыпаниями серо–коричневого и темно–коричневого цвета, склонными к слиянию в диффузные очаги. Данной клинической форме заболевания были наиболее подвержены пациенты со смуглой кожей. Пигментная форма одинаково часто встречалась при подострой и хронической фазе КПЛ – у 8 (3,7 %) больных, соответственно.

У 8 пациентов (3,7 %) наблюдалась фолликулярная форма КПЛ, которая проявлялась мелкими бледно–розовыми или красными узелками, расположенными вокруг фолликулов, выступающими над уровнем кожи с плотно сидящей чешуйкой на поверхности. Элементы имели заостренный вид и при пальпации давали ощущение терки. Данная форма наблюдалась лишь у 3 мужчин (3,5 %) и у 5 женщин (3,9 %). У 5 (2,3 %) больных длительность течения данной клинической формы заболевания составила от 1 до 6 месяцев, у 3 пациентов (1,4 %) – более 6 месяцев.

У 1 больной, женщины 55 лет, наблюдался синдром Литтла–Лассюэра, характеризовавшийся триадой симптомов: прогрессирующей рубцовой атрофией волосистой части головы (псевдопелады) и выпадением волос на лобке (без клинических признаков атрофии), высыпаний по типу фолликулярного КПЛ в области туловища. Заболевание быстро прогрессировало, на момент обращения длительность заболевания составила 5–6 месяцев.

У всех больных наблюдалась сетка Уикхема, которая выявлялась при смазывании поверхности папул и бляшек водой или маслом в виде белесоватых точек и пересекающихся линий на лиловато–розовом фоне. У 125 (57,9 %) пациентов наблюдалась положительная изоморфная реакция (феномен Кебнера), проявляющаяся в виде свежих папулезных высыпаний на месте травматизации кожи.

Сочетанное поражение кожных покровов и слизистых оболочек полости рта наблюдалось у 58 пациентов (26,8 %), причем преимущественно у больных в хронической фазе КПЛ. Так поражение кожных покровов и слизистых оболочек полости рта наблюдалось у 22 (20,4 %) пациентов в подострой фазе и 36 (33,3 %) пациентов в хронической фазе КПЛ. Поражение слизистой оболочки полости рта локализовались преимущественно на слизистой оболочке щек (84,5 %), губ (12,1 %), боковых поверхностях языка (20,7 %), десен (15,5 %).

Клинически преобладала типичная форма КПЛ в виде серовато–белых папул от 0,2 до 2 мм, сгруппированных в кружева, сетки, линии на бледно–розовой слизистой оболочке щек и десен. Поражение слизистой оболочки языка было выявлено у 2 пациентов. Поражения представляли собой гиперкератотические бляшки от 0,5 до 2 см, возвышающиеся над подлежащими тканями, в пределах бляшек сосочки полностью отсутствовали или их количество было значительно снижено. Поражение губ наблюдалось у 4 пациентов, при этом очаги поражения имели преимущественно линейную форму, отмечалось шелушение и сухость губ. Субъективно пациенты предъявляли жалобы на незначительно жжение, чувство саднения в области высыпаний, боль при приеме различных раздражителей (острая, раздражающая пища, прием лекарственных средств). У 12 пациентов (5,6 % от общего числа больных) наблюдалось патологическое изменение ногтевых пластин кистей, стоп в виде истончения ногтевой пластины, продольной исчерченности и очаговым помутнением ногтевой пластины.

Что касается локализации, то у обследованных нами 129 (59,7 %) больных с типичной формой КПЛ преимущественно наблюдалась, так называемая, «излюбленная» локализация КПЛ – сгибательная поверхность лучезапястных суставов и предплечий, кистей, область туловища (кожа крестца, боковые поверхности живота, ягодицы). Реже высыпания располагались на коже голеней, стоп, плеч. Так у 60 больных (27,8 %) в подострой фазе и у 43 больных (19,9 %) в хронической фазе КПЛ высыпания располагались в области предплечий, у 21 больных (9,7 %) подострой и у 10 больных (4,6 %) в хронической фазе КПЛ высыпания локализовались в области кистей, у 29 пациентов (13,4 %) в подострой фазе и у 26 пациентов (12,0 %) в хронической фазе дерматоза высыпания локализовались в области туловища.

Результаты исследования показали, что 9 обследованных пациентов (4,2 %) в подострой фазе имели локализацию в области голеней, в то время как у при хронической фазе данная локализация наблюдалась у 15 больных (7,0 %). В области стоп высыпания были обнаружены у 12 (5,6 %) больных в подострой и у 13 (6,0 %) больных в хронической фазе красного плоского лишая. В области плеч высыпания располагались наиболее редко – у 8 (3,7 %) больных в подострой и у 7 (3,2 %) больных в хронической фазе КПЛ.

Гипертрофическая форма КПЛ наиболее часто локализовалась в области передней поверхности голеней – у 6 (2,8 %) и 17 (7,9 %) больных в подострой и хронической фазе соответственно. В области стоп гипертрофическая форма наблюдалась у 3 (1,4 %) больных в подострой фазе и у 11 (5,1 %) больных в хронической фазе КПЛ. В области предплечий гипертрофические папулы и бляшки были выявлены у 4 (1,8 %) и 5 (2,3 %) больных в подострой и хронической фазе соотвественно.

У 2 (0,9 %) пациентов в подострой фазе и у 4 (1,8 %) пациентов в хронической фазе дерматоза гипертрофические элементы КПЛ располагались в области туловища. В области кистей гипертрофические очаги встречались наиболее редко – у 2 (0,9 %) больных в подострой и 2 (0,9 %) больных в хронической фазе КПЛ.

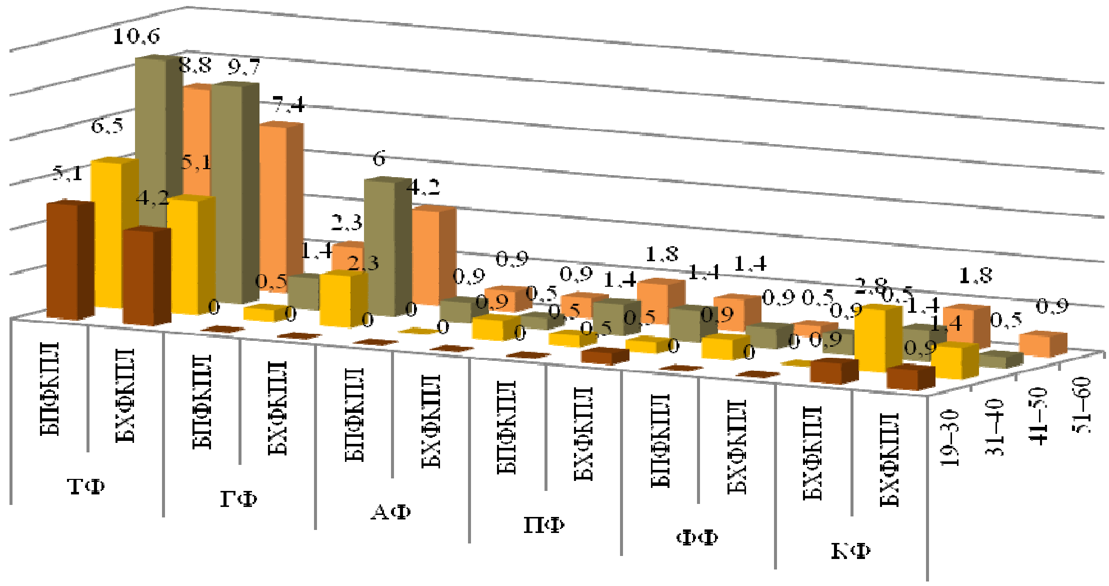
Атрофическая форма встречалась достаточно редко и характеризовалась наличием единичных белесовато–голубоватых папул и слившихся очагов с явлением поверхностной атрофии в их центральной части, небольшими по площади очагами поверхностной атрофии с беловато–перламутровым оттенком. У наблюдаемых нами пациентов с атрофической формой высыпания локализовались на коже предплечий у 2 (0,9 %) пациентов в подострой фазе и у 3 пациентов (1,4 %) в хронической фазе течения заболевания. В области бедер атрофические очаги КПЛ были выявлены у 1 больного (0,5 %) в подострой и у 3 больных (1,4 %) в хронической фазе КПЛ. Также у 1 пациента (0,46 %) в подострой фазе и у 2 пациентов (0,9 %) в хронической фазе заболевания атрофическая форма КПЛ локализовалась в области туловища. В области лица очаги атрофии наблюдались у 1 больного (0,5 %) в хронической фазе. В области шеи – у 1 пациента (0,46 %) в подострой и 1 пациента (0,5 %) в хронической фазе КПЛ.

Пигментная форма КПЛ наблюдалась чаще у пациентов со смуглой кожей и преимущественно локализовалась на участках кожи, подвергаемых инсоляции, а также в области складок и на сгибах конечностей и туловища. В ряде случаев данная форма сочеталась с атрофической и типичной формой КПЛ. Высыпания располагались у 3 больных (1,4 %) в подострой фазе и у 3 больных (1,4 %) хронической фазе в области предплечий, у 5 больных (2,3 %) в подострой фазе и у 4 больных (1,8 %) хронической фазе в области туловища, у 1 больного (0,5 %) в подострой фазе и у 1 больного (0,5 %) хронической фазе в области плеч. Так же в 0,5 % случаев пигментная форма КПЛ располагалась в области голеней, стоп, бедер у пациентов в хронической фазе КПЛ.

Фолликулярная форма КПЛ была представлена зудящими фолликулярными и перифолликулярными остроконечными папулами застойно–красного или цианотичного цвета с роговыми шипиками на поверхности. У обследованных нами пациентов фолликулярная форма преимущественно локализовалась в области медиальных поверхностей проксимальных отделов плеч и туловища. У больных в подострой фазе данная локализация встречалась в 1,4 % и 0,9 % случаев соответственно, а у больных в хронической фазе КПЛ в 0,9 % и 1,8 % случаев соответсвенно. У одного пациента зарегистрированы очаги в области подмышечных ямок.

Кольцевидная форма у 8 (3,7 %) пациентов в подострой фазе и 5 (2,3 %) пациентов в хронической фазе локализовалась в области предплечий, у 4 больных (1,8 %) в подострой и у 3 больных (1,4 %) в хронической фазе – в области кистей, у 3 (1,4 %) пациентов в подострой и у 3 (1,4 %) пациентов в хронической фазе – в области туловища, у остальных пациентов кольцевидные очаги локализовались с области голеней, стоп в 0,5 % случаев.

Типичная форма КПЛ при подостром течении наиболее часто встречалась у пациентов в возрастной группе от 41 до 50 лет. Гипертрофическая форма при подостром течении дерматоза чаще встречалась у людей от 51 до 60 лет, а при хроническом течении у возрастной группы – 41–50 лет. Атрофическая форма чаще наблюдалась у пациентов в хронической фазе течения заболевания и преимущественно в возрасте 51–60 лет. Пигментная форма одинаково часто встречалась у пациентов как в подострой фазе, так и в хронической фазе течения заболевания. Фолликулярная форма при подострой форме наблюдалась в возрасте от 31 до 50 лет и при хронической фазе в возрасте от 41 до 60 лет. Кольцевидная форма в подострой и хронической фазе течения заболевания встречалась во всех возрастных группах, в подострой фазе преимущественно в возрасте 31–40 лет (рис. 3.6).



Примечание: ТФ-типичная форма, ГФ-гипертрофическая форма, АФ-атрофическая форма, ПФ-пигментная форма, ФФ-фолликулярная форма, КФ-кольцевидная форма; БПФКПЛ - больные в подострой фазе красного плоского лишая, БХФКПЛ - больные в хронической фазе красного плоского лишая

Рисунок 3.6. Характеристика клинического течения красного плоского лишая у больных в зависимости от формы и возраста (в %)

У 185 (85,6 %) больных из 216 обследованных патологический процесс локализовался в области верхних конечностей (плечи, предплечья, кисти), среди них у 32 (14,8 %) мужчин и 60 (27,8 %) женщин в подострой фазе и у 35 (16,2 %) мужчин и 58 (26,8 %) женщин в хронической фазе течения заболевания. Наиболее часто высыпания локализовались в области предплечий и кистей. У 66 пациентов (30,5 %) высыпания локализовались в области нижних конечностей (бедро, голень, стопа), среди них 20 (9,2 %) мужчин и 11 (5,1 %) женщин в подострой фазе и 14 (6,5 %) мужчин и 15 (6,9 %) женщин в хронической фазе течения заболевания. Чаще высыпания локализовались в области голеней и стоп. У 72 пациентов (33,3 %) наблюдались высыпания в области туловища, среди них 12 (5,6 %) мужчин и 26 (12,0 %) женщин в подострой фазе КПЛ и 10 (4,6 %) мужчин и 24 (11,1 %) женщин в хронической фазе (табл. 3.13).

Таблица 3.13. Характеристика клинического течения красного плоского лишая у больных в зависимости от пола и локализации

Локализация очага	Мужчины				Женщины			
	БПФ КПЛ	Процент (%)	БХФ КПЛ	Процент (%)	БПФ КПЛ	Процент (%)	БХФ КПЛ	Процент (%)
Верхние конечности:	32	14,8	35	16,2	60	27,8	58	26,8
Плечо	4	1,8	5	2,3	8	3,7	7	3,2
Предплечье	26	12,0	27	12,5	51	23,6	33	15,3
Кисть	8	3,7	9	4,2	19	8,8	12	5,6
Нижние конечности:	20	9,2	14	6,5	11	5,1	15	6,9
Бедро	3	1,4	4	1,8	9	4,2	10	4,6
Голень	9	4,2	22	10,2	6	2,8	12	5,5
Стопа	10	4,6	15	6,9	5	2,3	11	5,1
Туловище	12	5,6	10	4,6	26	12,0	24	11,1
Лицо	–	–	2	1,2	1	0,6	2	1,2
Другая	5	3,1	2	1,2	3	1,8	1	0,6

В структуре заболеваемости у больных в подострой фазе течения КПЛ преобладала типичная форма (62,1%) заболевания (рис. 3.7).

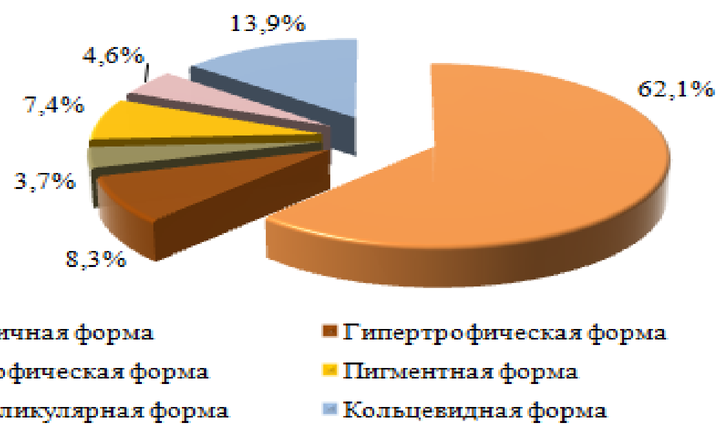


Рисунок 3.7. Характеристика клинических проявлений у больных в подострой фазе красного плоского лишая

По нашим данным, при клиническом обследовании больных в подострой фазе КПЛ индекс ILP составил 11,6±0,40 баллов. Минимальный индекс ILP, был равен 4 баллам (выявлен у 3 больных подострой КПЛ (1,4 %) с локальными проявлениями).

Таблица 3.14. Индекс распространенности и тяжести у больных подострой формой красного плоского лишая ILP (Index Lichen Planus)

Индекс ILP (в баллах)	Общее число обследованных больных	Структура заболевае-мости (в %)	Больные в подострой фазе красного плоского лишая		
			Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в%)
1–10,0	44	20,4	28	13,0	25,9
10–18,0	123	56,9	60	27,8	55,6
18 –24,0	49	22,7	20	9,2	18,5
Всего	216	100	108	50	100

Как видно из таблицы 3.14, в структуре заболеваемости наибольшее число больных в подострой фазе КПЛ (55,6 %) имели индекс распространённости и тяжести КПЛ ILP в пределах 10,0–18,0 баллов.

Наиболее информативным в изучении подострой фазы КПЛ являлась распространённость патологического процесса. Так, по нашим данным у пациентов в подострой фазе КПЛ высыпания в 85,2 % случаев локализовались на коже верхних конечностей (плечи, предплечья, кисти), в 28,7 % случаев – на коже нижних конечностей (бедро, голень, стопа) и в 35,1 % случаев – на коже туловища.

Распространённость сопутствующих заболеваний у больных страдающих подострой фазой КПЛ представлена на рисунке 3.8.

Как видно из рисунка 3.8, заболевания органов пищеварительной системы встречались у 15,7 % пациентов в подострой фазе КПЛ, заболевания органов дыхательной системы – у 18,0 %, сердечно–сосудистые заболевания – у 10,6 %, заболевания мочеполовой системы – у 7,4 %, эндокринная патология – у 4,6 % пациентов, заболевания костной системы – у 3,7 %, заболевания кожи и придатков – у 2,8 %, заболевания нервной системы – у 1,8 % пациентов в подострой фазе КПЛ, заболевания других органов и систем регистрировались существенно реже (рис. 3.8).

У больных КПЛ мужчин чаще регистрировались заболевания пищеварительной системы (23,1 %), у женщин – заболевания сердечно–

сосудистой системы (25,0 %). У больных в подострой фазе КПЛ мужчин чаще регистрировались заболевания органов дыхательной системы и ЛОР–органов (18,0 %), больных в хронической фазе КПЛ – заболевания сердечно–сосудистой системы (27,8 %).

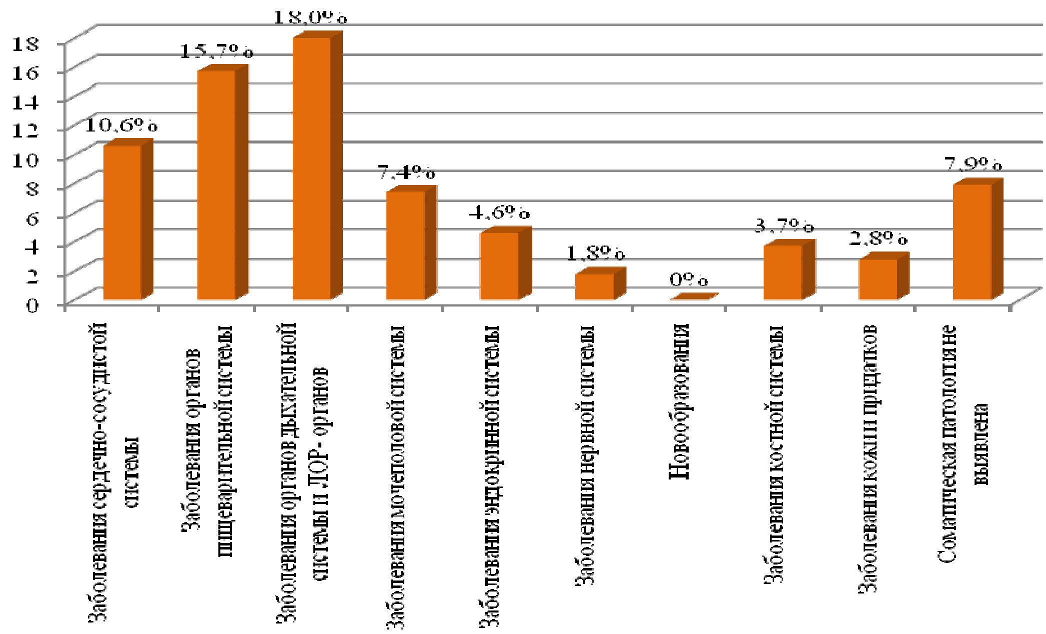


Рисунок 3.8. Распространённость сопутствующих заболеваний у больных в подострой фазе красного плоского лишая

Наследственная отягощённость в подострой фазе КПЛ была выявлена у четырех (3,7 %) больных.

Таблица 3.15. Показатели заболеваемости в подострой фазе красного плоского лишая в зависимости от сезонности заболевания

Сезонность обращения	Общее число обследованных больных	Структура заболеваемости (в %)	Больные в подострой фазе красного плоского лишая		
			Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в %)
Зима	90	41,7	38	17,6	35,2
Весна	32	14,8	19	8,8	17,6
Лето	24	11,1	15	6,9	13,9
Осень	70	32,4	36	16,7	33,3
Всего	216	100	108	50	100

При изучении структуры сезонности обращения больных в подострой фазе течения КПЛ в ЛПУ было выявлено, что на долю обратившихся за медицинской помощью зимой приходилось 35,2 %, осенью – 33,3 %, весной –17,6 %, летом – 13,9 % обследованных (табл. 3.15).

Из таблицы 3.16 видно, что больные в подострой фазе заболевания с длительностью болезни от 5 до 6 месяцев, обращались за медицинской помощью в амбулаторно–поликлиническое учреждение в 2,3 раза чаще (29,6 %), чем с длительностью заболевания в 1–2 месяца (13,0 %).

Таблица 3.16. Структура заболеваемости при подострой (1–6 месяцев) фазе течения красного плоского лишая по обращаемости в зависимости длительности течения

Длительность течения дерматоза	Общее число обследованных больных	Процент (%)	Структура (в %)
1–2 мес	14	6,5	13,0
2–3 мес	20	9,2	18,5
3–4 мес	17	7,9	15,7
4–5 мес	25	11,6	23,2
5–6 мес	32	14,8	29,6
Всего	108	50	100

Больше половины больных в подострой фазе КПЛ имели неблагоприятный микроклимат в семье (55,6 %) (табл. 3.17).

Таблица 3.17. Показатели заболеваемости при подострой фазе течения красного плоского лишая в зависимости от микроклимата на работе и в семье

Микроклимат	Микроклимат на работе			Микроклимат в семье		
	Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в %)	Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в %)
Благоприятный	42	19,4	44,7	48	22,2	44,4
Неблагоприятный	52	24,1	55,3	60	27,8	55,6
Всего	94	43,5	100	108	50	100

В структуре заболеваемости у больных в хронической фазе течения КПЛ преобладала типичная форма (52,8%) заболевания (рис. 3.9).

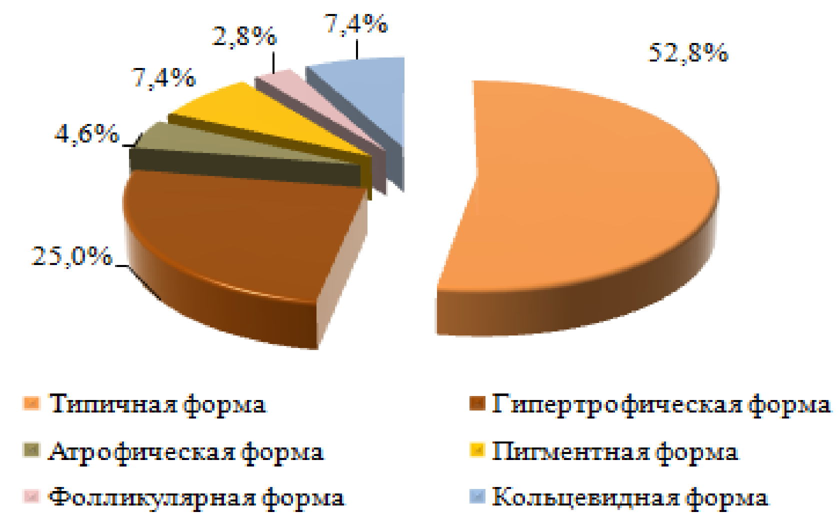


Рисунок 3.9. Характеристика клинических проявлений у больных в период обострения хронической формы красного плоского лишая

По нашим данным, при клиническом обследовании больных в хронической фазе течения КПЛ индекс ILP составил 12,9±0,41 баллов.

Как видно из таблицы 3.18, в структуре заболеваемости наибольшее число больных в хронической фазе течения КПЛ (58,3 %) имело индекс распространённости и тяжести КПЛ ILP в пределах 10,0–18,0 баллов.

Максимальный индекс ILP, который выявлен у пациента с распространенной формой в хронической фазе течения КПЛ был равен 24 баллам.

Таблица 3.18. Индекс распространенности и тяжести у больных в хронической фазе красного плоского лишая ILP (Index Lichen Planus)

Индекс ILP (в баллах)	Общее число обследованных больных	Структура заболевае-мости (в %)	Больные в хронической фазе красного плоского лишая		
			Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в%)
1–10,0	44	20,4	16	7,4	14,8
10–18,0	123	56,9	63	29,2	58,3
18 –24,0	49	22,7	29	13,4	26,9
Всего	216	100	108	50	100

Наиболее информативным при изучении пациентов в хронической фазе КПЛ являлась распространённость кожного патологического процесса. Так, по нашим данным, расположение патологического процесса в области верхних конечностей (плечи, предплечья, кисти) среди пациентов в хронической фазе КПЛ составило 86,1 %, нижних конечностей (бедро, голень, стопа) – 26,8 % и высыпания в области туловища –31,5 % в области лица – 3,7 %.

По результатам нашего исследования, в хронической фазе течения КПЛ количество пораженных анатомических зон оказалось в 2 раза больше, чем количество пораженных зон в подострой фазе КПЛ.

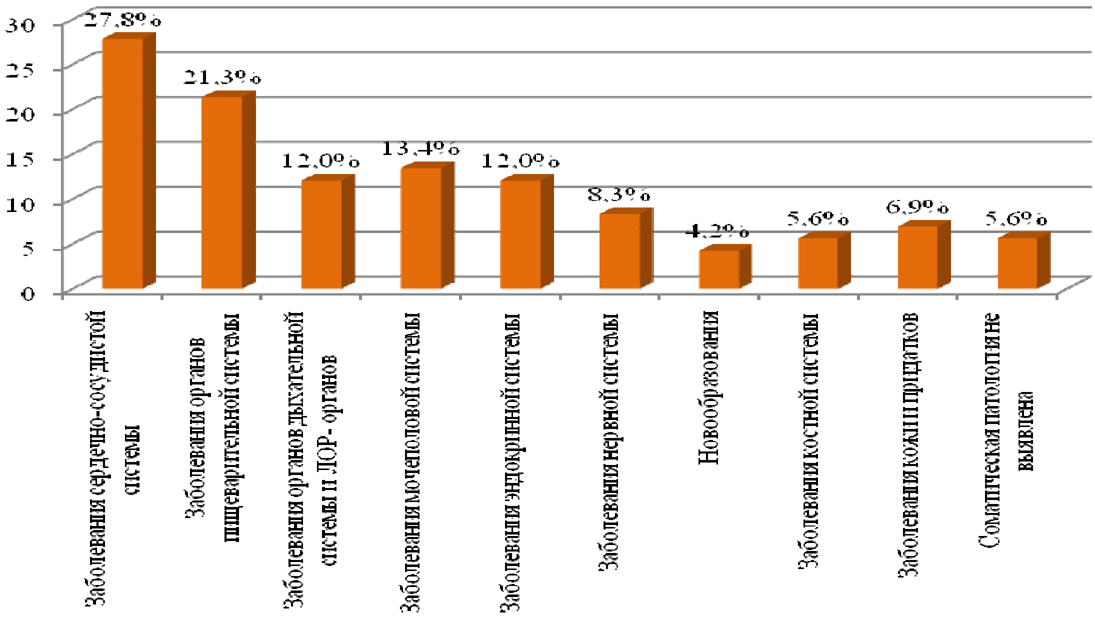


Рисунок 3.10. Распространённость сопутствующих заболеваний у больных в хронической фазе красного плоского лишая

Как видно из рисунка 3.10, наиболее часто среди сопутствующей патологии в хронической фазе КПЛ встречались сердечно–сосудистые заболевания – 27,8 % случаев, заболевания органов пищеварительной системы – 21,3 %, заболевания мочеполовой системы – 13,4 %, эндокринная патология – 12,0 %, заболевания органов дыхательной системы – 12,0%, заболевания нервной системы – 8,3 %, заболевания кожи и придатков – 6,9 %, новообразования – 4,2 %, заболевания костной системы – 5,6 %, заболевания других органов и систем регистрировались существенно реже (рис. 3.10).

Семейный характер течения заболевания прослеживался у 5 (4,6 %) больных в хронической фазе течения КПЛ.

При изучении сезонности обращения выявлено, что большинство больных в хронической фазе КПЛ обращались за помощью в 3,9 раза чаще зимой (48,1 %) и осенью (31,5 %), чем весной и летом (табл. 3.19).

Таблица 3.19. Показатели заболеваемости в хронической фазе красного плоского лишая в зависимости от сезонности заболевания

Сезонность обращения	Общее число обследованных больных	Структура заболеваемости (в %)	Больные в хронической фазе красного плоского лишая		
			Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в %)
Зима	90	41,7	52	24,1	48,1
Весна	32	14,8	13	6,0	12,0
Лето	24	11,1	9	4,2	8,3
Осень	70	32,4	34	15,7	31,5
Всего	216	100	108	50	100

Из таблицы 3.20 видно, что больные в хронической фазе КПЛ с длительностью болезни от 1 до 5 лет обращались за медицинской помощью в амбулаторно–поликлиническое учреждение в 2 раза чаще (28,7 %), чем с длительностью заболевания в 6–8 месяцев (13,9 %), а также в 1,9 раза чаще, чем с длительностью заболевания 6–10 лет (14,8 %) и в 10 раза чаще, чем с длительностью заболевания более 20 лет (2,8 %) (табл. 3.20).

Таблица 3.20. Структура заболеваемости красного плоского лишая по обращаемости в зависимости от длительности течения в хронической фазе красного плоского лишая

Длительность течения дерматоза	Больные в хронической фазе красного плоского лишая		
	Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в%)
6–8 мес	15	6,9	13,9
9–12 мес	23	10,6	21,3
1–5 лет	31	14,4	28,7
6–10 лет	16	7,4	14,8
11–15 лет	11	5,1	10,2
16–20 лет	9	4,2	8,3
более 20 лет	3	1,4	2,8
Всего	108	50	100

Как видно из таблицы 3.21, у больных в период обострения хронической фазы КПЛ в 1,1 раза чаще регистрвался неблагоприятный микроклимат на работе (68,2 %), чем неблагоприятный микроклимат в семье (60,2 %).

Таблица 3.21. Показатели заболеваемости в хронической фазе красного плоского лишая в зависимости от микроклимата на работе и в семье

Микроклимат	Микроклимат на работе			Микроклимат в семье		
	Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в %)	Общее число больных	Процент (%)	Структура заболеваемости (в %)
Благоприятный	28	13,0	31,8	43	19,9	39,8
Неблагоприятный	60	27,7	68,2	65	30,1	60,2
Всего	88	40,7	100	108	50	100

На основании изучения распространенности клинико–социальных факторов при КПЛ нами был проведен корреляционный анализ влияния наиболее значимых факторов на развитие КПЛ (табл. 3.22).

Таблица 3.22. Показатели корреляционных связей между клинико-социальными факторами и красным плоским лишаем

Обозначение изучаемых факторов	Клиники–социальные факторы	Коэффициент корреляции	Значение p
X_1	Возраст	r_{xy}=0,968±0,055	<0,001
X_2	Длительность течения болезни	r_{xy}=0,716±0,061	<0,01
X_3	Сезонность заболевания	r_{xy}=0,617±0,043	<0,01
X_4	Уровень образования	r_{xy}=0,590±0,049	<0,05
X_5	Пол	r_{xy}=0,532±0,040	<0,05
X_6	Рабочие профессии	r_{xy}=0,887±0,517	<0,001
X_7	Нервно–психическая напряженность	r_{xy}=0,772±0,050	<0,01
X_8	Курение	r_{xy}=0,314±0,038	<0,05
X_9	Уровень подушевого дохода	r_{xy}=0,347±0,037	<0,05
X_{10}	Жилищные условия	r_{xy}=0,698±0,040	<0,01
X_{11}	Удовлетворенность работой	r_{xy}=0,698±0,041	<0,01
X_{12}	Характер питания	r_{xy}=0,421±0,039	<0,05
X_{13}	Индекс ILP	r_{xy}=0,783±0,053	<0,01
X_{14}	Сопутствующие заболевания	r_{xy}=0,987±0,051	<0,001
X_{15}	Микроклимат на работе и в семье	r_{xy}=0,723±0,047	<0,01

В таблице 3.22 представлены наиболее существенно–значимые клинико–социальные факторы, имеющие в различной степени корреляционные связи между заболеваемостью КПЛ.

Наиболее достоверное влияние на развитие КПЛ оказало наличие у пациентов сердечно–сосудистых заболеваний и нарушения пищеварительной системы, при этом выявлена корреляционная связь $r_{xy}=0,987\pm0,051$ ($p<0,001$), второе место заняли факторы наличия возраста от 41 до 60 лет $r_{xy}=0,968\pm0,055$ ($p<0,001$), третье место – рабочие профессии $r_{xy}=0,887\pm0,517$ ($p<0,001$), четвертое место занял фактор наличия Индекса ILP от 10 до 18 баллов $r_{xy}=0,783\pm0,053$ ($p<0,01$), пятое – высокое нервно–психическое напряжение $r_{xy}=0,772\pm0,050$ ($p<0,01$), шестое место – неблагоприятный климат на работе и в семье $r_{xy}=0,723\pm0,047$ ($p<0,01$), седьмое место занял фактор длительности течения болезни от 1 до 6 и от 7 до 12 месяцев $r_{xy}=0,716\pm0,061$ ($p<0,01$), корреляционная связь средней степени установлена между неудовлетворительными жилищными условиями $r_{xy}=0,698\pm0,040$ ($p<0,01$), сезонностью заболевания $r_{xy}=0,617\pm0,043$ ($p<0,05$), полом $r_{xy}=0,532\pm0,540$ ($p<0,05$), характером питания $r_{xy}=0,421\pm0,039$ ($p<0,05$). В тоже время слабая корреляционная связь выявлена между курением $r_{xy}=0,314\pm0,038$ ($p<0,05$), низким уровенем подушевого дохода $r_{xy}=0,347\pm0,037$ ($p<0,05$).

Глава 4.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ 5–НТ И МАО–А БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ И БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Эта глава посвящена клинической характеристике иммунных нарушений и изменений показателей 5–НТ и МАО–А больных КПЛ и больных КПЛ с ТДР. Известно, что коморбидная патология влияет на тяжесть течения основного заболевания, приводит к изменению привычной клинической картины, становится причиной развития осложнений и является независимым фактором риска утяжеления течения КПЛ. Этому способствует общность формирования патофизиологических процессов при основном заболевании и коморбидных состояниях, что приводит к развитию полиморбидной патологии [14, 98, 117, 147, 159, 172, 177].

Сравнительная характеристика больных КПЛ и КПЛ с ТДР представлена в таблице 4.1.

Как видно из таблицы 4.1, во всех обследованных группах преобладали лица в возрасте 41–50 лет, однако наибольший средний возраст регистрировался у больных в хронической фазе КПЛ. Пациенты в хронической фазе КПЛ были сопоставимы по длительности течения заболевания хронической фазе КПЛ с ТДР. Длительность течения КПЛ в группе больных хронической фазой КПЛ с ТДР оказалась в 1,2 раза больше, чем в группе больных хронической фазой КПЛ, что отражало более ранее развитие ТДР у этих больных.

По данным нашего исследования, частота обострений КПЛ за последний год у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР была в 1,5 раза выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ, отражая нарастание степени тяжести ТДР с увеличением показателей Пруриндекса.

Средние показатели Пруриндекса у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР были в 1,1 раза выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ и ухудшались значения у больных в подострой фазе КПЛ с ТДР по сравнению с группой больных в подострой фазе КПЛ (4,35±0,09 и 3,96±0,13, соответственно, р<0,05).

Таблица 4.1. Сравнительная клиническая характеристика больных КПЛ и КПЛ с ТДР (M±m)

Показатель (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)
Средний возраст (44,5±0,70)	43,41±1,46	45,22±1,34	44,09±1,42	45,00±1,31
Мужчины	40,43±2,20	43,17±2,14	42,82±2,05	43,24±1,83
Женщины	45,30±1,86	46,74±1,65	44,97±1,93	46,12±1,77
Длительность течения КПЛ (лет)	0,32±0,02*	5,56±0,79	0,38±0,02*	6,46±0,82
Частота обострений КПЛ	0,26±0,08	1,72±0,17**	0,30±0,09	2,56±0,19**
Пруриндекс (баллы)	3,96±0,13*	2,76±0,16	4,35±0,09*	3,15±0,17
Индекс тяжести ILP	11,17±0,53	11,93±0,61**	11,98±0,59	13,87±0,52**
5-HT (мкмоль/л)	1,32±0,05	0,66±0,02	1,32±0,05	0,65±0,02
МАО-А (мкмоль/л/ч)	18,39±0,71	23,31±0,71	19,48±0,77	23,33±0,74

*Примечание: * – достоверность различия в подострой фазе красного плоского лишая и в подострой фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами (р<0,05); ** – достоверность различия в хронической фазе красного плоского лишая и в хронической фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами (р<0,05).*

Индекс тяжести течения КПЛ ILP у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР были значимо выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ без ТДР (13,87±0,52 и 11,93±0,61, соответственно, р<0,05), в то время как у больных в подострой фазе КПЛ существенно не различались.

Показатели 5–НТ зарегистрированы в 2 раза выше у больных в подострой фазе КПЛ, чем у больных в хронической фазе КПЛ не зависимо от ТДР, показатели МАО–А были значимо выше у больных в хронической фазе КПЛ, по сравнению с больными в подострой фазе КПЛ (23,31±0,071 и 18,39±0,071, соответственно, $p < 0{,}001$ в группах больных КПЛ без ТДР; 23,33±0,074 и 19,48±0,077, соответственно, $p < 0{,}05$ в группах больных КПЛ с ТДР) (табл. 4.1). Изменения показателей 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови у пациентов говорят о значимом влиянии ТДР на течение КПЛ.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что коморбидное течение болезней имеет свои клинические особенности. Сопутствующая патология, являясь одной из составляющих полиморбидного комплекса, отражает с одной стороны патогенетическую связь КПЛ и ТДР, а с другой – оказывает взаимоотягощающее влияние. Поэтому, при коморбидном течении КПЛ и ТДР необходимо не только предвидеть возможность появления сопутствующих заболеваний, а также учитывать Индекс распространенности и тяжести КПЛ ILP и Пруриндекс у больных КПЛ с ТДР, особенно при хронической фазе течения КПЛ.

4.1. Данные исследования психометрических параметров у больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами

Изменения психической сферы приобретают в последние десятилетия особую значимость при многих соматических заболеваниях. Помимо основных факторов риска большое значение имеет связь стресса и других психосоциальных влияний с кожной патологией [14, 98, 117, 147, 159, 172]. При КПЛ такая связь остается менее изученной, особенно при сочетании КПЛ с ТДР.

Таблица 4.2 показывает, что госпитальная шкала тревоги HARS выявила слабую степень тяжести тревоги (0–17) только в группах больных КПЛ без ТДР.

При этом у больных в хронической фазе КПЛ показатели были выше в 1,2 раза, чем в группе больных в подострой фазе КПЛ. Умеренная степень тяжести тревоги (18–24) и тяжелая степень тяжести тревоги (25–30) были зарегестрированы в группах больных КПЛ с ТДР и значимо не различались, $p>0,05$. Средний суммарный балл показателя тревоги шкалы HARS у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР был выше в 2 раза по сравнению с хронической фазой КПЛ без ТДР (25,07±0,52 и 12,28±0,42, соответственно, $p<0,001$) и в 2,3 раза выше у больных в подострой фазе КПЛ с ТДР по сравнению с подострой фазой КПЛ без ТДР (23,52±0,49 и 10,20±0,48, соответственно, $p<0,001$).

Таблица 4.2. Показатели тревоги по шкале HARS у больных красным плоским лишаем и при его сочетании с тревожно–депрессивными расстройствами, (M±m)

Показатель (в баллах)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)
Слабая степень тяжести тревоги (0–17)	0,20±0,48	12,28±0,42	–	–
Умеренная степень тяжести тревоги (18–24)	–	–	21,12±0,37	20,95±0,45
Тяжелая степень тяжести тревоги (25–30)	–	–	27,29±0,40	27,30±0,31
Средний суммарный балл уровня тревоги	10,20±0,48	12,28±0,42	23,52±0,49*	25,07±0,52**

*Примечание: * – достоверность различия в подострой фазе красного плоского лишая и в подострой фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами; ** – достоверность различия в хронической фазе красного плоского лишая и в хронической фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами; (p<0,001).*

Для уточнения характера депрессивных нарушений применялась шкала депрессии BDI (табл. 4.3). Согласно полученным данным в группах больных КПЛ с ТДР были обнаружены депрессивные нарушения в виде лёгкой (14–19) и умеренной депрессии (20–28) как при подострой фазе КПЛ с ТДР, так и при хронической фазе КПЛ с ТДР. Тяжёлая депрессия (29–63) была зарегистрирована только у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР. Средний суммарный балл показателя депрессии по шкале BDI был выше в 2,6 раза у больных с ТДР как в группе больных в хронической фазе КПЛ (26,46±0,81 и 9,96±0,25, $p<0,001$, соответственно), так и в подострой фазе КПЛ (18,69±0,48 и 7,19±0,41, $p<0,001$, соответственно) (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Показатели депрессии по шкале BDI у больных красным плоским лишаем и при его сочетании с тревожно–депрессивными расстройствами, (M±m)

Показатель (в баллах)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)
Отсутствие депрессии (0–13)	7,19±0,41	9,96±0,25	–	–
Лёгкая депрессия (14–19)	–	–	16,38±0,26	17,50±0,40
Умеренная депрессия (20–28)	–	–	22,75±0,52	24,82±0,40
Тяжёлая депрессия (29–63)	–	–	–	32,89±0,97
Средний суммарный балл уровня депрессии	7,19±0,41	9,96±0,25	18,69±0,48*	26,46±0,81**

Примечание: – достоверность различия в подострой фазе красного плоского лишая и в подострой фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами; ** – достоверность различия в хронической фазе красного плоского лишая и в хронической фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами; (p<0,001).*

Хронические заболевания, склонные к прогрессированию и протекающие с обострениями, каковыми являются КПЛ и ТДР, оказывают негативное влияние на качество жизни больных как в подострой фазе, так и в хронической фазе течения КПЛ.

Таблица 4.4. Показатели дерматологического индекса качества жизни DLQI у больных красным плоским лишаем и при его сочетании с тревожно–депрессивными расстройствами, (M±m)

Показатель (в баллах)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в хроничес-кой фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)
Кожное заболевание не влияет на жизнь пациента (0−1)	0,5±0,35	–	–	–
Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента (2−5)	3,73±0,29	4,67±0,19	4,00±0,45	4,00±0,47
Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента (6−10)	7,74±0,27	8,28±0,38	8,64±0,34	8,31±0,33
Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента (11−20)	12,40±0,40	14,11±0,52	15,57±0,54	15,84±0,48
Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента (21−30)	–	22,67±0,54	22,20±0,66	22,75±0,41
Суммарный балл	7,22±0,47*	12,89±0,77	11,59±0,66*	13,46±0,71

*Примечание: * – достоверность различия в подострой фазе красного плоского лишая и в подострой фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами;* ($p<0,001$).

Как видно из таблицы 4.4, при коморбидном течении в подострой фазе КПЛ с ТДР достоверно больший суммарный балл индекса DLQI, чем при подострой фазе КПЛ, который достигал значений 11,59±0,66 в подострой фазе КПЛ с ТДР и 7,22±0,47 в подострой фазе КПЛ, соответственно. У больных в хронической фазе КПЛ не было зарегистрированно значимых различий суммарного балла индекса DLQI .

Таким образом, средний суммарный балл показателя тревоги шкалы HARS у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР был выше в 2 раза по сравнению с группой больных в хронической фазе КПЛ и в 2,3 раза выше у больных в подострой фазе КПЛ с ТДР по сравнению с группой больных в подострой фазе КПЛ ($p<0,001$). Средний суммарный балл показателя депрессии по шкале BDI был выше в 2,6 раза у больных с ТДР как в группе больных в хронической фазе КПЛ, так и в подострой фазе КПЛ ($p<0,001$). Суммарный балл дерматологического индекса качества жизни DLQI в группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР оказались достоверно больше, чем в группе больных в подострой фазе КПЛ ($p<0,001$).

4.2. Данные исследования показателей 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови у больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения

Результаты проведенного исследования показали, что концентрация 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови зависела от фазы клинического течения больных КПЛ. Так, у больных в подострой фазе течения КПЛ показатель 5–НТ оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе на 65,5 % (1,317±0,071 и 0,796±0,031, соответственно, $p<0,001$), а содержание МАО–А у больных в подострой фазе течения КПЛ имел лишь тенденцию к повышению (18,593±1,003 и 16,889±1,036, соответственно, $p>0,05$). У больных в хронической фазе течения КПЛ наблюдается достоверное снижение показателя 5–НТ на 17,8 % по сравнению с группой контроля (0,654±0,03 и 0,796±0,031, соответственно, $p<0,001$) и достоверное повышение содержания МАО–А по сравнению с группой контроля на 37,5 % (23,222±1,006 и 16,889±1,036, соответственно, $p<0,001$).

Таблица 4.5. Показатели 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели биоаминов (мкмоль/л)	Контрольная группа (M±m)	Больные красным плоским лишаем			
		Группа больных в подострой фазе течения КПЛ (M±m)	Значение p	Группа больных в хронической фазе течения КПЛ (M±m)	Значение p
5–НТ (мкмоль/л)	0,796±0,031	1,317±0,071	<0,001	0,654±0,03	<0,001
МАО–А (мкмоль/л/ч)	16,889±1,036	18,593±1,003	>0,05	23,22±1,006	<0,001

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

По–видимому, изменения активности 5–НТ и МАО–А крови при различной степени выраженности клинической картины и течения заболевания отражает изменение интенсивности метаболизма показателей 5–НТ и МАО–А, адаптационно–компенсаторные сдвиги в организме больных КПЛ (табл. 4.5).

Таблица 4.6. Показатели 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели биоаминов (мкмоль/л)	Контрольная группа (M±m)	Больные красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами			
		Группа больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР (M±m)	Значение p	Группа больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР (M±m)	Значение p
5–НТ (мкмоль/л)	0,796±0,031	1,318±0,072	<0,001	0,654±0,031	<0,001
МАО–А (мкмоль/л/ч)	16,889±1,036	19,63±1,083	>0,05	23,0±1,049	<0,001

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Как видно из таблицы 4.6, в группе больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР содержание МАО–А имеет тенденцию к повышению (19,63±1,083 и

16,889±1,036, соответственно, p>0,05), в хронической фазе течения КПЛ с ТДР также наблюдается достоверное повышение содержания МАО–А по сравнению с группой контроля на 36,2 % (23,0±1,049 и 16,889±1,036, соответственно, p<0,001). Показатель 5–НТ оказалось достоверно выше контрольной группы на 65,6 % у больных подострой фазе течения КПЛ с ТДР (1,318±0,072 и 0,796±0,031, соответственно, p<0,001) и достоверно ниже контрольной группы на 17,8 % у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР (0,654±0,031 и 0,796±0,031, соответственно, p<0,001) (табл. 4.6).

Таким образом, как у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР наблюдалось достоверное повышение показателя 5–НТ на 65,6 % и 65,5% соответсвенно. В то же время у больных в хронической фазе течения КПЛ как в группе больных КПЛ с ТДР, так и КПЛ наблюдалось достоверное снижение показателя 5–НТ на 17,8 % и 17,8 %, соответственно и достоверное повышение содержания МАО–А на 37,5 % и 36,2 %, соответственно.

4.3. Данные исследования показателей цитокиного статуса у больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения

По результатам проведённого исследования установлено, что показатель иммунорегуляторных цитокинов ИЛ–2, ИНФ–γ зависит от фазы клинического течения КПЛ.

Таблица 4.7. Показатели цитокинового статуса у больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа (M±m)	Больные в подострой фазе течения красного плоского лишая	
		До комплексного лечения с применением средств базисной терапии (M±m)	Значение p с контролем
ИЛ–1β	37,333±1,974	39,630±1,630	>0,05
ФНО–α	32,037±1,762	63,037±1,798	<0,001
ИЛ–2	4,811±0,237	7,956±0,205	<0,001
ИНФ–γ	30,667±1,598	36,333±1,602	<0,01

В группе больных в подострой фазе течения КПЛ происходило достоверное повышение содержания иммунорегуляторных цитокинов ИЛ–2 на 65,4 % (7,956±0,205; 4,811±0,237, до лечения и в группе контроля, соответственно, p<0,001) и ИНФ–γ на 18,5 % (36,333±1,602; 30,667±1,598, до лечения и в группе контроля, соответственно, p<0,05) и тенденция к повышению провоспалительного цитокина ИЛ–1β (табл. 4.7).

Таблица 4.8. Показатели цитокинового статуса у больных в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа (M±m)	Больные в хронической фазе течения красного плоского лишая	
		До комплексного лечения с применением средств базисной терапии (M±m)	Значение p с контролем
ИЛ–1β	37,333±1,974	51,0±2,137	<0,01
ФНО–α	32,037±1,762	61,741±1,745	<0,001
ИЛ–2	4,811±0,237	5,178±0,205	>0,01
ИНФ–γ	30,667±1,598	32,926±1,516	>0,05

В группе обследованных больных как в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО–α в 2 и 1,9 раза соответственно по сравнению с группой контроля (p<0,001) В группе больных в хронической фазе течения КПЛ отмечалась достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ–1β на 36,6 % (51,0±2,137; 37,333±1,974, до лечения и в группе контроля, соответственно, p<0,001) и лишь тенденция к повышению иммунорегуляторных цитокинов ИЛ–2 и ИНФ–γ (табл. 4.7, 4.8).

Из таблицы 4.9 и 4.10 видно, что в группе обследованных больных как в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР отмечалось достоверное повышение содержания ФНО–α в 2,1 и 2 раза (67,518±1,833; 63,815±1,751; 32,037±1,762, до лечения в подострой фазе КПЛ с ТДР, в хронической фазе КПЛ с ТДР и в группе контроля, соответственно, p<0,001), ИЛ–2 на 68,5 % и 63,2 % (8,107±0,203; 7,852±0,196; 4,811±0,237, до лечения в подострой фазе КПЛ с ТДР, в хронической фазе КПЛ с ТДР и в группе контроля, соответственно, $p<0,001$) и ИНФ–γ на 20,6 % и 19,6 % (37,0±1,570; 36,667±1,553; 30,667±1,598, до лечения в подострой фазе КПЛ с ТДР, в хронической фазе КПЛ с ТДР и в группе контроля, соответственно, $p<0,01$).

Таблица 4.9. Показатели цитокинового статуса у больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа (M±m)	Больные в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами	
		До комплексного лечения с применением средств базисной терапии (M±m)	Значение p с контролем
ИЛ–1β	37,333±1,974	39,259±1,683	>0,05
ФНО–α	32,037±1,762	67,518±1,833	<0,001
ИЛ–2	4,811±0,237	8,107±0,203	<0,001
ИНФ–γ	30,667±1,598	37,0±1,570	<0,01

В тоже время в группе больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР регистрировалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ–1β на 36,7 % (51,037±2,040; 37,333±1,974, до лечения и в группе контроля, соответственно, $p<0,001$) (табл. 4.9, 4.10).

Таблица 4.10. Показатели цитокинового статуса у больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа (M±m)	Больные в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами	
		До комплексного лечения с применением средств базисной терапии (M±m)	Значение p с контролем
ИЛ–1β	37,333±1,974	51,037±2,040	<0,001
ФНО–α	32,037±1,762	63,815±1,751	<0,001
ИЛ–2	4,811±0,237	7,852±0,196	<0,001
ИНФ–γ	30,667±1,598	36,667±1,553	<0,01

Таким образом, результаты исследования показали, что в подострой и в хронической фазе течения КПЛ отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО–α как в группе обследованных больных КПЛ в 2 и 1,9 раза, соответственно, так и в группе больных КПЛ с ТДР в 2,1 и 2 раза, соответственно. Как в группе обследованных больных в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ–2 на 68,5 % и 63,2 %, соответственно и ИНФ–γ на 20,6 % и 19,6 %, соответственно. В то же время, достоверное повышение содержания этих иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ–2 на 65,4 % и ИНФ–γ на 18,5 %) в группе больных КПЛ без ТДР регистрировалось только у пациентов в подострой фазе течения КПЛ. У пациентов в хронической фазе течения КПЛ как в группе обследованных больных КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ–1β на 36,7 % и 36,6 %, соответственно.

4.4. Изучение состояния врожденного и адаптивного звена иммунитета больных красным плоским лишаем с учетом фазы клинического течения

Анализ результатов исследования врожденного и адаптивного звена иммунитета у больных КПЛ проводился во всех группах с учетом их клинического течения.

Результаты проведенного исследования состояния врожденного звена иммунитета показали, что у обследованных больных как в хронической, так и в подострой фазе течения КПЛ содержание АФП в сыворотке крови было достоверно понижено (8,396±0,709; 8,215±0,604, соответственно и 11,400±0,892 у здоровых, $p<0,01$) (табл. 4.11).

Патологический процесс сопровождался достоверным снижением ФЧ как в группе с хронической, так и с подострой фазой течения КПЛ по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствовало об изменении поглотительной способности нейтрофилов. Средние статистические значения их равнялись 4,944±0,302 ($p<0,001$) у больных в подострой фазе течения КПЛ, 4,9±0,281 (p<0,05) у больных в хронической фазе течения КПЛ и у здоровых лиц 5,741±0,242.

Результаты изучения параметра ФАН показали достоверное снижение его в группе в подострой фазе течения КПЛ на 15,0 % (1,664±0,049 при 1,958±0,098 у здоровых) и значимое снижение в хронической фазе течения КПЛ на 14,1 % (1,682±0,089 при 1,958±0,098 у здоровых лиц) (табл. 4.11).

Таблица 4.11. Показатели врожденного звена иммунитета у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели врожденного звена иммунитета	Контрольная группа (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая		Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая	
		До лечения (M±m)	Значение p	До лечения (M±m)	Значение p
АФП, 10^9 /л	11,400±0,892	8,215±0,604	<0,01	8,396±0,710	<0,01
ФЧ, у.е.	5,741±0,242	4,944±0,302	<0,001	4,900±0,281	<0,05
ФАН, абс. показатель, 10^9 /л	1,958±0,098	1,664±0,049	<0,01	1,682±0,089	<0,05
Активность комплемента по 50% гемолизу	60,963±1,995	51,185±1,426	<0,001	52,222±1,461	<0,001
CD+16 лф., 10^9 /л	0,267±0,018	0,304±0,016	>0,05	0,335±0,023	<0,001

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Комплементарная активность сыворотки крови обследуемых пациентов была значимо снижена в группе с подострой фазой течения КПЛ на 16,0 % (51,185±1,426 при 60,963±1,995 у здоровых лиц), в период обострения в хронической фазе течения КПЛ на 14,3 % (52,222±1,461 при 60,963±1,995 у здоровых лиц).

Как видно из таблицы 4.11, отмечалась тенденция к понижению среднего количества CD16+лф у больных в подострой фазе течения КПЛ, а у больных в хронической фазе течения КПЛ данный показатель был достоверно повышен и равен 0,335±0,023, у здоровых – 0,267±0,018, p<0,001.

У больных в подострой фазе течения КПЛ происходило достоверное повышение CD3+лф на 14,7 % (1,524±0,050 и 1,329±0,065 у здоровых лиц). В хронической фазе течения КПЛ регистрировалось тенденция к повышению содержания CD3+лф в сыворотке крови пациентов (1,447±0,054 и 1,329±0,065 у здоровых лиц) (табл. 4.12).

Таблица 4.12. Показатели адаптивного звена иммунитета у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели адаптивного звена иммунитета	Контрольная группа (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая		Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая	
		До лечения (M±m)	Значение p	До лечения (M±m)	Значение p
CD3+ лф, 10^9 /л	1,329±0,065	1,524±0,050	<0,05	1,447±0,054	>0,05
CD4+ лф, 10^9 /л	0,758±0,041	1,096±0,045	<0,001	0,584±0,054	<0,05
CD8+ лф, 10^9 /л	0,589±0,033	0,477±0,019	<0,001	0,772±0,047	<0,001
CD4/CD8, 10^9 /л	1,289±0,036	2,296±0,068	<0,001	0,773±0,051	<0,001
CD20+лф, 10^9 /л	0,152±0,011	0,121±0,007	<0,05	0,117±0,012	<0,05
ЦИК, абс.число, 10^9 /л	0,030±0,002	0,036±0,002	<0,05	0,036±0,002	<0,05
Ig A, г /л	2,191±0,111	1,380±0,104	<0,001	1,409±0,101	<0,001
Ig G, г /л	12,408±0,364	10,129±0,296	<0,001	9,964±0,329	<0,001
Ig M, г /л	1,472±0,062	1,136±0,033	<0,001	1,121±0,036	<0,001

Примечание: р – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

По данным таблицы 4.12, значения CD4+лф достоверно повышались у больных в подострой фазе течения КПЛ (1,096±0,045 при 0,758±0,041 у здоровых лиц, p<0,001), в то время как в хронической фазе течения КПЛ показатель CD4+лф был достоверно понижен (0,584±0,054 при 0,758±0,041 у здоровых лиц, p<0,05) (табл. 4.12).

У больных в хронической фазе течения КПЛ показатель CD8+лф был достоверно выше на 31,1 % по сравнению с группой контроля, в отличие от группы в подострой фазе течения КПЛ, показатели которой достоверно понижены на 19,0 % (0,772±0,047 в группе хронической фазы течения КПЛ и 0,477±0,019 в группе подострой фазы течения КПЛ, соответственно при 0,589±0,033 у здоровых лиц, $p<0,001$).

Индекс CD4/CD8 у пациентов был повышен в 1,8 раза у пациентов в подострой фазе течения КПЛ и составил 2,296±0,068, а в хронической фазе течения КПЛ понижен в 1,7 раза – 0,773±0,051, при 1,289±0,036 у здоровых лиц.

Изучение состояния адаптивного звена иммунитета у обследованных больных позволило выявить, что как в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ содержание CD20+лф в сыворотке крови было достоверно понижено (0,121±0,007; 0,117±0,012, соответственно и 0,152±0,011 у здоровых лиц, $p<0,05$).

В подострой и хронической фазе течения КПЛ наблюдалось однонаправленное повышение абсолютного количества ЦИК на 20% ($p<0,05$) (табл. 4.12).

У больных в группе с подострой фазой течения КПЛ происходило достоверное снижение Ig A на 37,0 %, в отличие от группы пациентов с хронической фазой течения КПЛ, где наблюдалась снижение Ig A на 35,7 % (1,380±0,104; 1,409±0,101 и 2,191±0,111 у здоровых лиц, $p<0,001$) (табл. 4.12).

Результаты изучения показателя Ig G показали достоверное снижение его в подострой фазе течения КПЛ (10,129±0,296 при 12,408±0,364 у здоровых лиц) и значимое снижение в хронической фазе течения КПЛ (9,964±0,329 при 12,408±0,364 у здоровых лиц).

В хронической фазе течения КПЛ наблюдалось понижение уровня Ig M на 23,8 % (1,121±0,036 и 1,472±0,062, соответственно, $p<0,001$), а в подострой фазе течения КПЛ наблюдалось значимое снижение на 22,8 % (1,136±0,033 и 1,472±0,062, соответственно, $p<0,001$) (табл. 4.12).

Таким образом, в группе в подострой фазе течения КПЛ регистрировалось достоверное снижение показателей АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,01$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) в сыворотке крови и достоверное повышение CD3+лф ($p<0,05$), CD4+лф ($p<0,001$), индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови. У больных в хронической фазе течения КПЛ было зарегистрировано достоверное снижение показателей содержания АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,05$), индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$), и достоверное повышение показателей CD16+лф ($p<0,05$), CD8+лф ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$).

4.5. Изучение состояния врожденного и адаптивного звена иммунитета больных красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами с учетом фазы клинического течения

Анализ результатов исследования врожденного и адаптивного звена иммунитета у больных КПЛ проводился во всех группах с учетом их клинического течения (табл. 4.13, 4.14).

Результаты проведенного исследования состояния врожденного звена иммунитета показали, что у обследованных больных КПЛ с ТДР как в хронической, так и в подострой фазе течения содержание АФП в сыворотке крови было достоверно понижено (8,174±0,538; 8,330±0,471, соответственно и 11,400±0,892 у здоровых лиц, $p<0,001$).

Патологический процесс сопровождался достоверным снижением ФЧ как в хронической, так и в подострой фазе течения КПЛ с ТДР по сравнению со здоровыми. Средние статистические значения их равнялись 4,982±0,243 ($p<0,05$) у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, 4,811±0,232 ($p<0,01$) у больных в хронической фазе течения КПЛ и у здоровых лиц 5,741±0,242.

Результаты изучения показателя ФАН у больных КПЛ с ТДР показали достоверное снижение его в подострой фазе течения КПЛ с ТДР на 14,6 % (1,673±0,046 при 1,958±0,098 у здоровых лиц, $p<0,01$) и значимое снижение в хронической фазе течения КПЛ с ТДР на 13,7 % (1,689±0,074 при 1,958±0,098 у здоровых лиц, $p<0,05$) (табл. 4.13).

Комплементарная активность сыворотки крови обследуемых пациентов была значимо снижена в группе в подострой фазе течения КПЛ с ТДР на 15,7 %

(51,370±1,433 при 60,963±1,995 у здоровых лиц, p<0,001), в хронической фазе течения КПЛ на 13,1 % (52,963±1,452 при 60,963±1,995 у здоровых лиц, p<0,001).

Таблица 4.13. Показатели врожденного звена иммунитета у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели врожден-ного звена иммунитета	Контрольная группа (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами		Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами	
		До лечения (M±m)	Значение p	До лечения (M±m)	Значение p
АФП, 10^9 /л	11,400±0,892	8,330±0,471	<0,001	8,174±0,538	<0,001
ФЧ, у.е.	5,741±0,242	4,982±0,243	<0,05	4,811±0,232	<0,01
ФАН, абс. показатель, 10^9 /л	1,958±0,098	1,673±0,046	<0,01	1,689±0,074	<0,05
Активность комплемент а по 50% гемолизу	60,963±1,995	51,370±1,433	<0,001	52,963±1,452	<0,001
CD+16 лф., 10^9 /л	0,267±0,018	0,315±0,017	>0,05	0,342±0,018	<0,001

Примечание: р – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Как видно из таблицы 4.13, отмечалась тенденция к повышению среднего количества CD16+лф у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, а у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР среднее количество CD16+лф было достоверно повышено и показатель был равен 0,342±0,018, у здоровых лиц 0,267±0,018, p<0,001.

По данным таблицы 4.14, значения CD3+лф достоверно повышались как у больных в подострой (1,610±0,059 при 1,329±0,065 у здоровых лиц, p<0,001), так и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР (1,509±0,054 при 1,329±0,065 у здоровых лиц, p<0,05).

Анализ результатов исследования показал достоверно высокий уровень коэффициента активности CD4+ в группе в подострой фазе течения КПЛ с ТДР и его значения составили 1,192±0,043 и достоверное снижение в группе больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР – 0,573±0,022 при 0,758±0,041 у здоровых лиц.

Результатами исследования установлено, что показатель CD8+лф достоверно снижался в группе больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР и достоверно повышался в группе больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР (0,488±0,017, 0,789±0,031 у больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР, соответственно при 0,589±0,033 у здоровых лиц) (табл. 4.14).

Таблица 4.14. Показатели адаптивного иммунитета у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели адаптивного звена иммунитета	Контрольная группа (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами		Группа больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами	
		До лечения (M±m)	Значе-ние p	До лечения (M±m)	Значени е p
CD3+ лф, 10^9/л	1,329±0,065	1,610±0,059	<0,001	1,509±0,054	<0,05
CD4+ лф, 10^9/л	0,758±0,041	1,192±0,043	<0,001	0,573±0,022	<0,001
CD8+ лф, 10^9/л	0,589±0,033	0,488±0,017	<0,01	0,789±0,031	<0,001
CD4/CD8	1,289±0,036	2,446±0,054	<0,001	0,742±0,035	<0,001
CD20+ лф, 10^9/л	0,152±0,011	0,111±0,006	<0,001	0,113±0,005	<0,001
ЦИК, абс.число, 10^9/л	0,030±0,002	0,036±0,002	<0,05	0,036±0,002	<0,05
IgA, г/л	2,191±0,111	1,290±0,105	<0,001	1,397±0,101	<0,001
IgG, г/л	12,408±0,364	10,650±0,307	<0,001	9,997±0,329	<0,001
IgM, г/л	1,472±0,062	1,143±0,036	<0,001	1,122±0,036	<0,001

Примечание: р – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Индекс CD4/CD8 у пациентов был повышен в 1,9 раза у пациентов подострой фазе течения КПЛ с ТДР и составил 2,446±0,054, а в хронической фазе течения КПЛ с ТДР понижен в 1,7 раза – 0,742±0,035, при 1,289±0,036 у здоровых лиц.

Изучение состояния адаптивного звена иммунитета у обследованных больных позволило выявить, что как в хронической, так и подострой фазе течения КПЛ с ТДР содержание CD20+лф в сыворотке крови было достоверно понижено (0,111±0,006; 0,113±,005, соответственно и 0,152±0,011 у здоровых лиц, $p<0,001$).

В подострой и хронической фазе течения КПЛ с ТДР наблюдалось значимое повышение абсолютного количества ЦИК на 20 % (0,036±0,002 и 0,030±0,002, соответственно, $p<0,05$) (табл. 4.14).

У больных в группе подострой фазы течения КПЛ с ТДР происходило достоверное снижение Ig A на 41,1 % (1,290±0,105 и 2,191±0,111 у здоровых лиц), в отличие от группы пациентов с хронической фазой течения КПЛ, где наблюдалась снижение Ig A на 36,2 % (1,397±0,101 и 2,191±0,111 у здоровых лиц) (табл. 4.14).

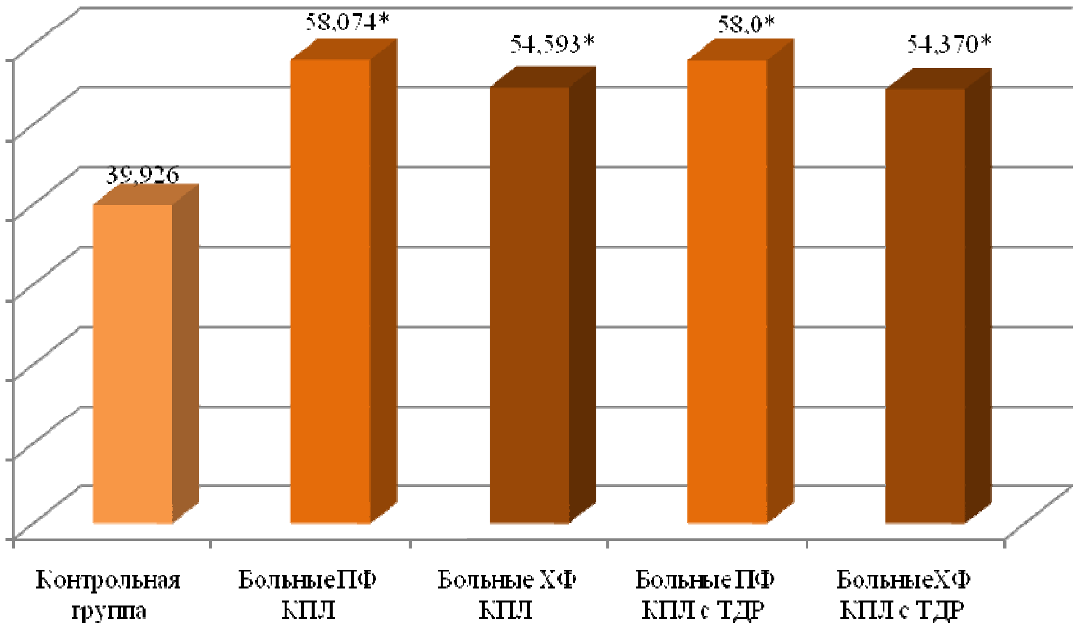
Результаты изучения показателя Ig G показали достоверное снижение его в подострой фазе течения КПЛ с ТДР (10,650±0,307 при 12,408±0,364 у здоровых) и значимое снижение в хронической фазе течения КПЛ (9,997±0,329 при 12,408±0,364 у здоровых лиц).

В хронической фазе течения КПЛ с ТДР наблюдалось понижение уровня Ig M на 23,8 % (1,122±0,036 и 1,472±0,062, соответственно, $p<0,05$), а в подострой фазе течения КПЛ с ТДР значимое снижение на 22,4 % (1,143±0,036 и 1,472±0,062, соответственно $p<0,001$) (табл. 4.14).

Таким образом, в группе подострой фазы течения КПЛ с ТДР регистрировалось достоверное снижение показателей АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,01$), CD20+лф ($p<0,01$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) и достоверное повышение CD3+лф ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,001$), значений индекса CD4/CD8 ($p<0,05$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови. У больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР было зарегистрировано достоверное снижение показателей: АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,001$), значений индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M (p<0,001) и достоверное повышение показателей: CD16+лф (p<0,01), CD3+лф (p<0,05), CD8+лф (p<0,001), ЦИК (p<0,05) в сыворотке крови.

4.6. Изучение уровня адгезивной молекулы SELP у больных красным плоским лишаем с учетом фазы клинического течения

Изучение содержания адгезивной молекулы SELP у больных КПЛ в сыворотке крови показало, что уровень этого показателя достоверно был повышен во всех группах обследованных больных как в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ как в группе больных КПЛ на 45,5 % и 36,7 % (58,074±2,020, 54,593±2,075, в подострой и хронической фазе соответственно, 39,926±1,507 у здоровых лиц), так и КПЛ с ТДР на 45,3 % и 36,2 % (58,0±2,031, 54,370±2,058, в подострой и хронической фазе соответственно, 39,926±1,507 у здоровых лиц) (p<0,001) (рис.4.1).



*Примечание: Больные ПФ КПЛ с ТДР - больные в подострой фазе красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами, больные ХФ КПЛ с ТДР - больные в хронической фазе красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами; * - достоверность различий по сравнению с контрольной группой*

Рисунок 4.1. Показатели адгезивной молекулы SELP у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая и красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами

Таким образом, изучение адгезивной молекулы у больных КПЛ показало, что уровень показателя адгезивной молекулы SELP в крови достоверно был повышен во всех группах обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения как КПЛ на 45,5 % и 36,7 % соответственно, так и КПЛ с ТДР на 45,3 % и 36,2 % соответственно ($p<0,001$) (рис.4.1).

Резюмируя вышесказанное, проведенные результаты исследования показали, что длительность КПЛ в группе хронической фазы течения КПЛ с ТДР оказалась больше в 1,2 раза, чем в группе хронической фазы КПЛ, что отражало более раннее развитие ТДР у этих больных. Частота обострений КПЛ у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР была в 1,5 раза выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ, отражая нарастание степени тяжести ТДР с увеличением показателей Пруриндекса. У больных в хронической фазе КПЛ с ТДР показатели Пруриндекса были в 1,1 раза выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ. Индекс распространенности и тяжести течения КПЛ ILP у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР был значимо выше в 1,2 раза, чем у больных в хронической фазе КПЛ.

Средний суммарный балл показателя тревоги шкалы HARS у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР был выше в 2 раза по сравнению с группой больных в хронической фазе КПЛ и в 2,3 раза выше у больных в подострой фазе КПЛ с ТДР по сравнению с группой больных в подострой фазе КПЛ ($p<0,001$). Средний суммарный балл показателя депрессии по шкале BDI был выше в 2,6 раза у больных с ТДР как в группе больных в хронической фазе КПЛ, так и в подострой фазе КПЛ ($p<0,001$). Суммарный балл DLQI в группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР был достоверно больше, чем в группе больных в подострой фазе КПЛ.

Как у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР наблюдалось достоверное повышение показателя 5–НТ на 65,6 % и 65,5 %, соответственно. В то же время у больных в хронической фазе течения КПЛ как в группе больных КПЛ с ТДР, так и КПЛ наблюдалось достоверное снижение показателя 5–НТ на 17,8 % и 17,8 %, соответственно и достоверное повышение содержания МАО–А на 37,5 % и 36,2 %, соответственно.

Результаты исследования показали, что как в группе обследованных больных КПЛ, так и в группе больных КПЛ с ТДР в подострой и в хронической фазе течения КПЛ отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО–α в 2 раза и в 1,9 раза у больных КПЛ, и в 2,1 раза и в 2 раза у больных КПЛ с ТДР соответственно. Как в группе обследованных больных в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ–2 на 68,5 % и 63,2 %, соответственно и ИНФ–γ на 20,6 % и 19,6 %, соответственно. В то же время, достоверное повышение содержания этих иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ–2 на 65,4 % и ИНФ–γ на 18,5 %) в группе больных КПЛ без ТДР регистрировалось только у пациентов в подострой фазе течения КПЛ. У пациентов в хронической фазе течения КПЛ как в группе обследованных больных КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ–1β на 36,7 % и 36,6 %, соответственно.

В группе в подострой фазе течения КПЛ регистрировалось достоверное снижение показателей АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,001$), $CD20^+$лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) в сыворотке крови и достоверное повышение CD3+лф ($p<0,05$), CD4+лф ($p<0,001$), индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови. У больных в хронической фазе течения КПЛ было зарегистрировано достоверное снижение показателей содержания АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,05$), индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$), и достоверное повышение показателей CD16+лф ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$). В группе подострой фазы течения КПЛ с ТДР регистрировалось достоверное снижение показателей АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,01$), CD20+лф ($p<0,001$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) и достоверное повышение CD3+лф ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,001$), значений индекса CD4/CD8 ($p<0,05$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови. У больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР было зарегистрировано достоверное снижение показателей: АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,001$), значений индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), CD20+лф ($p<0,001$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) и достоверное повышение показателей: CD16+лф ($p<0,001$), CD3+лф ($p<0,05$), CD8+лф ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови.

Уровень показателя адгезивной молекулы SELP в крови достоверно был повышен во всех группах обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения красного плоского лишая как КПЛ без ТДР на 45,5 % и 36,7 % соответственно, так и КПЛ с ТДР на 45,3 % и 36,2 % соответственно ($p<0,001$).

Следовательно, результаты проведенного исследования показали, что использование показателей 5–НТ, МАО–А, адгезивной молекулы SELP, цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α, показателей врожденного и адаптивного звеньев иммунитета позволяют оценить динамику клинического течения КПЛ, обосновать возможности изучения этих параметров в подострой и хронической фазе КПЛ и КПЛ с ТДР, а также применять их в качестве критерия проведения рациональной терапии, вести мониторинг и эффективную диагностическую работу при этом заболевании.

Глава 5.
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ С УЧЕТОМ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

5.1. Изучение клинической эффективности при лечении имунофаном в сочетании со средствами базисной терапии у больных красным плоским лишаем и при лечении имунофаном и селанком в сочетании со средствами базисной терапии у больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами

Изучение клинической эффективности лечения имунофаном в сочетании со средствами базисной терапии в подострой и хронической фазе течения больных КПЛ, а также в сочетании имунофана и селанка на фоне средств базисной терапии в подострой и хронической фазе течения больных КПЛ с ТДР проводилось путем оценки индекса распространенности и тяжести КПЛ ILP, тяжести зуда Пруриндекса, шкалы тревоги Гамильтона HARS, шкалы депрессии Бека BDI, дерматологического индекса качества жизни DLQI, адгезивной молекулы SELP, показателей 5–HT, МАО–А, циткинов ФНО–α, ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, а также индекса терапевтического эффекта через месяц после проводимого лечения с учетом наблюдения изменений выраженности симптомов и площади поражения кожи, данные представлены в таблице 5.1, 5.2.

Как видно из таблицы 5.1 и 5.2, после лечения пациентов средствами базисной терапии в подострой фазе индекс ILP снизился в группе больных КПЛ в 1,3 раза (11,15±0,76; 8,78±0,67, до и после лечения, соответственно) и в группе больных КПЛ с ТДР в 1,2 раза (12,07±0,79; 10,41±0,64 до и после лечения, соответственно). Курс лечения больных с включением имунофана в подострой фазе КПЛ достоверно снизил индекс ILP в 2,1 раза (11,19±0,74; 5,33±0,42 до и после лечения, соответственно).

В группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР после лечения с включением имунофана и селанка индекс ILP снизился в 2,3 раза (11,89±0,87; 5,04±0,40 до и после лечения, соответственно).

Таблица 5.1. Динамика показателей 5–НТ, МАО–А, Пруриндекса, Шкал BDI, HARS и индекса ILP в подострой фазе течения красного плоского лишая до и после лечения

Больные в подострой фазе течения красного плоского лишая (n=108)								
Показатели 5-НТ, МАО-А, индекса ILP, Пруриндекса, Шкал Бека, Гамильтона	До лечения базисной терапии больных КПЛ	После лечения средствами базисной терапии больных КПЛ	До лечения средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР	После лечения средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР	До лечения с включением имунофана больных КПЛ	После лечения с включением имунофана больных КПЛ	До лечения с включением имунофана и селанка больных КПЛ с ТДР	После лечения с включением имунофана и селанка больных КПЛ с ТДР
ILP (баллы)	11,15±0,76	8,78±0,67*	12,07±0,79	10,41±0,64	11,19±0,74	5,33±0,42**	11,89±0,87	5,04±0,40***
Пруриндекс (баллы)	3,93±0,19	1,08±0,15*	4,37±0,14	3,07±0,13*	4,0±0,17	0,85±0,15**	4,33±0,14	0,52±0,11***
Шкала BDI (баллы)	6,70±0,62	6,56±0,56	18,41±0,70	18,85±0,70	7,67±0,51	6,44±0,39**	18,96±0,65	12,33±0,47***
Шкала HARS (баллы)	9,59±0,66	7,89±0,43*	23,15±0,73	24,07±0,66	10,81±0,68	8,78±0,54**	23,89±0,65	15,67±0,55***
Шкала DLQI (баллы)	6,63±0,73	5,89±0,53	13,33±1,02	13,15±0,90	7,81±0,56	5,52±0,45**	12,44±1,14	5,78±0,65***
5-гидрокси-триптамин (мкмоль/л)	1,317±0,071	1,322±0,071	1,318±0,072	1,325±0,073	1,324±0,077	1,207±0,07	1,323±0,077	0,856±0,031***
Моноамин-оксидаза типа А (мкмоль/л/ч)	18,593±1,003	18,556±0,997	19,63±1,083	19,815±1,036	18,185±1,007	17,741±1,05	19,333±1,089	16,333±1,026***

*Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой до лечения средствами базисной терапии (p<0,05).*
*** – достоверность различий по сравнению с группой до лечения с включением имунофана (p<0,05).*
**** – достоверность различий по сравнению с группой до лечения с включением имунофана и селанка (p<0,001).*

Таблица 5.2. Динамика показателей 5–НТ, МАО–А, Пруриндекса, Шкал BDI, HARS и индекса ILP в хронической фазе течения красного плоского лишая до и после лечения

Больные в хронической фазе течения красного плоского лишая (n=108)								
Показатели 5-НТ, МАО-А, индекса ILP, Пруриндекса, Шкал Бека, Гамильтона	До лечения базисной терапии больных КПЛ	После лечения средствами базисной терапии больных КПЛ	До лечения средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР	После лечения средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР	До лечения с включением имунофана больных КПЛ	После лечения с включением имунофана больных КПЛ	До лечения с включением имунофана и селанка больных КПЛ с ТДР	После лечения с включением имунофана и селанка больных КПЛ с ТДР
ILP (баллы)	11,81±0,83	10,70±0,49	13,63±0,74	12,89±0,45	12,04±0,88	6,56±0,63**	14,11±0,71	6,67±0,47***
Пруриндекс (баллы)	2,74±0,23	1,96±0,16*	3,11±0,25	2,07±0,20*	2,78±0,24	0,85±0,14**	3,19±0,25	0,70±0,13***
Шкала BDI (баллы)	10,04±0,34	9,52±0,28	25,93±1,08	25,63±0,97	9,89±0,35	7,48±0,30**	27,0±1,19	13,04±0,48***
Шкала HARS (баллы)	12,48±0,57	11,74±0,46	25,15±0,74	24,74±0,72	12,07±0,62	11,93±0,43	25,00±0,72	16,37±0,71***
Шкала DLQI (баллы)	11,78±1,03	8,67±0,85*	13,26±1,03	12,74±0,92	11,41±0,83	8,48±0,58**	13,67±0,98	7,85±0,54***
5-гидрокси-триптамин (мкмоль/л)	0,654±0,03	0,652±0,03	0,654±0,031	0,649±0,031	0,667±0,031	0,688±0,032	0,654±0,033	0,771±0,037***
Моноамин-оксидаза типа А (мкмоль/л/ч)	23,222±1,006	23,926±1,048	23,0±1,049	23,222±1,02	23,407±1,002	20,593±1,002**	23,667±1,038	16,815±0,786***

Примечание: * *– достоверность различий по сравнению с группой до лечения средствами базисной терапии (p<0,05).*
** *– достоверность различий по сравнению с группой до лечения с включением имунофана (p<0,005).*
*** *– достоверность различий по сравнению с группой до лечения с включением имунофана и селанка (p<0,001).*

После лечения пациентов средствами базисной терапии в подострой фазе Пруриндекс в группе больных КПЛ снизился в 3,6 раза (3,93±0,19; 1,08±0,15, до и после лечения, соответственно) и в группе больных КПЛ с ТДР в 1,4 раза (4,37±0,14; 3,07±0,13, до и после лечения, соответственно) (табл. 5.1).

Курс лечения больных с включением имунофана в подострой фазе КПЛ достоверно снизил Пруриндекс в 4,7 раза (4,0±0,17; 0,85±0,15, до и после лечения, соответственно). Пруриндекс у больных в подострой фазе КПЛ с ТДР после лечения с включением имунофана и селанка достоверно снизился в 8,3 раза (4,33±0,14; 0,52±0,11, до и после лечения, соответственно).

После лечения пациентов средствами базисной терапии в подострой фазе в группе больных КПЛ и КПЛ с ТДР показатели шкалы депрессии BDI не менялись. Курс лечения больных с включением имунофана в подострой фазе КПЛ достоверно снизил показатель шкалы депрессии BDI в 1,2 раза (7,67±0,51; 6,44±0,39, до и после лечения, соответственно). После лечения больных в подострой фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатель шкалы депрессии BDI снизился в 1,5 раза (18,96±0,65; 12,33±0,47, до и после лечения, соответственно) (табл. 5.1).

Показатели шкалы тревоги HARS после лечения больных средствами базисной терапии больных в подострой фазе КПЛ достоверно снизились в 1,2 раза (9,59±0,66; 7,89±0,43, до и после лечения, соответственно), в группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР после лечения больных средствами базисной терапии показатели шкалы тревоги HARS не менялись. Курс лечения больных с включением имунофана в подострой фазе КПЛ достоверно снизил показатели шкалы тревоги HARS в 1,2 раза (10,81±0,68; 8,78±0,54, до и после лечения, соответственно). После лечения больных в подострой фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатели шкалы тревоги HARS снизились в 1,5 раза (23,89±0,65; 15,67±0,55, до и после лечения, соответственно).

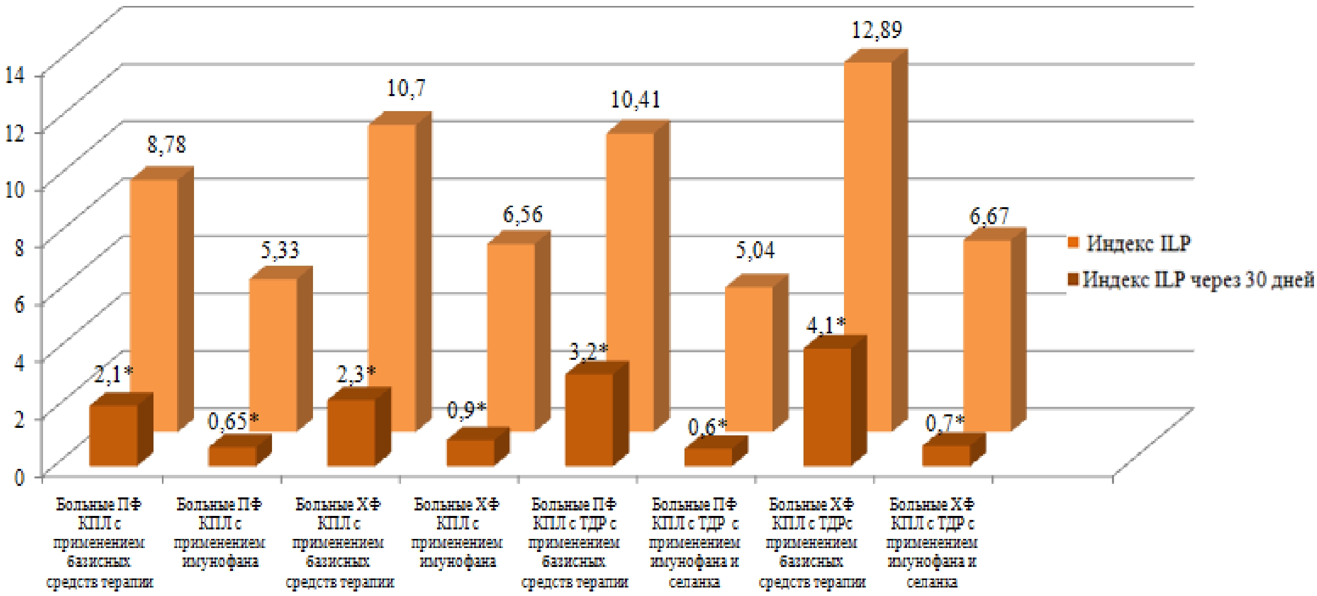
После лечения пациентов средствами базисной терапии в подострой фазе в группе больных КПЛ и КПЛ с ТДР показатели DLQI не менялись. Курс лечения больных с включением имунофана в подострой фазе КПЛ достоверно снизил показатели DLQI в 1,4 раза (7,81±0,56; 5,52±0,45, до и после лечения, соответственно). После лечения больных в подострой фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатели DLQI снизились в 2,2 раза (12,44±1,14; 5,78±0,65, до и после лечения, соответственно) (табл. 5.1).

После лечения пациентов средствами базисной терапии в хронической фазе в группе больных КПЛ и КПЛ с ТДР показатели индекса ILP не менялись. Курс лечения больных с включением имунофана в хронической фазе КПЛ достоверно снизил показатели индекса ILP в 1,8 раза (12,04±0,88; 6,56±0,63, до и после лечения, соответственно). После лечения больных в хронической фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатели индекса ILP снизились в 2,1 раза (14,11±0,71; 6,67±0,47, до и после лечения, соответственно) (табл. 5.2).

После лечения пациентов средствами базисной терапии в хронической фазе Пруриндекс снизился в группе больных КПЛ в 1,4 раза (2,74±0,23; 1,96±0,16, до и после лечения, соответственно), в группе больных КПЛ с ТДР в 1,5 раза (3,11±0,25; 2,07±0,20, до и после лечения, соответственно). Курс лечения больных с включением имунофана в хронической фазе КПЛ достоверно снизил Пруриндекс в 3,3 раза (2,78±0,24; 0,85±0,14, до и после лечения, соответственно). Пруриндекс у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР после лечения лечения с включением имунофана и селанка достоверно снизился в 4,6 раза (3,19±0,25; 0,70±0,13, до и после лечения, соответственно).

После лечения пациентов средствами базисной терапии в хронической фазе в группе больных КПЛ и КПЛ с ТДР показатели шкалы депрессии BDI не менялись. Курс лечения больных с включением имунофана в хронической фазе КПЛ достоверно снизил показатели шкалы депрессии BDI в 1,3 раза (9,89±0,35; 7,48±0,30, до и после лечения, соответственно), а показатели шкалы тревоги HARS достоверно не менялись. После лечения больных в хронической фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатели шкалы депрессии BDI достоверно снизились в 2,1 раза (27,0±1,19; 13,04±0,48, до и после лечения, соответственно). После лечения больных в хронической фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатели шкалы тревоги HARS достоверно снизились в 1,5 раза (25,00±0,72; 16,37±0,71, до и после лечения, соответственно) (табл. 5.2).

После лечения пациентов средствами базисной терапии в хронической фазе в группе больных КПЛ показатель DLQI достоверно снизился в 1,3 раза (11,78±1,03; 8,67±0,85, до и после лечения, соответственно). Курс лечения больных с включением имунофана в хронической фазе КПЛ достоверно снизил показатель DLQI в 1,3 раза (11,41±0,83; 8,48±0,58, до и после лечения, соответственно). После лечения больных в хронической фазе КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка показатель DLQI снизился в 1,7 раза (13,67±0,98; 7,85±0,54, до и после лечения, соответственно) (табл. 5.2).



*Примечание: Больные ПФ КПЛ – больные в подострой фазе красного плоского лишая, больные ХФ КПЛ - больные в хронической фазе красного плоского лишая; с ТДР - с тревожно-депрессивными расстройствами; * - достоверность различий после лечения и через 30 дней*

Рисунок 5.1. Показатели индекса ILP (в баллах) через 30 дней после лечения больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая и красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами

После проведенной терапии через 30 дней производилась оценка ИТЭ с использованием данных степени тяжести у больных КПЛ, которые представлены на рисунке 5.1. Результаты исследования показали, что показатели ИТЭ у больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ иллюстрируют выраженную эффективность лечебных мероприятий, проводимых в этих группах больных.

В группе больных в подострой фазе течения КПЛ, в результате применения базисной терапии регистрировалось достоверное снижение индекса ILP через 30 дней после лечения с 8,78±0,67 до 2,1±0,2 баллов ($p<0,001$), в группе больных хронической фазой течения КПЛ, применявших базисные средства терапии регистрировалось достоверное снижение индекса ILP через 30 дней после лечения с 10,70±0,49 до 2,3±0,2 баллов ($p<0,001$). Снижение ИТЭ у этих больных составило 76,1% и 78,5%, соответственно. Переносимость проводимой терапии в этой группе была хорошей. В процессе лечения у двух пациентов в подострой фазе КПЛ и трёх пациентов в хронической фазе КПЛ регистрировалась толерантность к проводимой терапии, проявлявшаяся в более длительном разрешении высыпаний и купировании зуда.

В группе больных хронической фазой течения КПЛ после лечения с включением имунофана депрессия средних значений индекса ILP была более значительной, что выражалось в динамике значений от 6,56±0,63 до 0,9±0,1 через 30 дней терапии ($p<0,001$) (рис. 5.1).

В группе больных подострой фазой течения КПЛ через 30 дней после лечения с включением имунофана регистрировалось достоверное снижение средних значений индекса ILP, что выражалось в динамике значений от 5,33±0,42 до 0,65±0,1 через 30 дней терапии ($p<0,001$). Снижение ИТЭ у этих больных составило 86,2 % и 87,8 %, соответственно, что свидетельствовало об эффективности комплексной терапии с включением имунофана. Переносимость комбинированного лечения в этой группе была хорошей, аллергических реакций не наблюдалось.

В группе больных КПЛ с ТДР в хронической фазе течения болезни, получавших базисную терапию регистрировалось достоверное снижение индекса ILP через 30 дней после лечения с 12,89±0,45 до 4,1±0,3 баллов ($p<0,001$), в группе больных подострой фазой течения КПЛ с ТДР, применявших базисные средства терапии регистрировалось достоверное снижение индекса ILP через

30 дней после начала лечения с 10,41±0,64 до 3,2±0,2 баллов ($p<0,001$). Снижение ИТЭ у этих больных составило 68,2 % и 69,3 %, соответственно. Переносимость проводимой терапии в этой группе была хорошей. У пяти пациентов в подострой фазе КПЛ с ТДР и четырех пациентов в хронической фазе КПЛ с ТДР регистрировалась толерантность к проводимой терапии, проявлявшаяся в более длительном разрешении высыпаний и купировании зуда.

В группе больных КПЛ с ТДР в подострой фазе течения болезни, получавших лечение с включением имунофана и селанка регистрировалась ярко выраженная положительная динамика средних значений индекса ILP. Согласно расчётам, средние значения индекса ILP через месяц в группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР в результате лечения с включением имунофана и селанка снизились с 5,04±0,40 до 0,6±0,1 ($p<0,001$). В группе больных хронической фазой течения КПЛ с ТДР через 30 дней после лечения с включением имунофана и селанка регистрировалось достоверное снижение средних значений индекса ILP, что выражалось в динамике значений от 6,67±0,47 до 0,7±0,1 ($p<0,001$). Снижение ИТЭ у этих больных составило 88,1 % и 89,5 %, соответственно, что свидетельствовало об эффективности комплексной терапии с включением имунофана и селанка. Выраженная положительная динамика результатов объективной оценки состояния кожных покровов после проводимой терапии у больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР свидетельствовало о наибольшей эффективности комбинированной терапии, что способствовало формированию стойкой клинической ремиссии КПЛ с ТДР уже через 30 дней после лечения. Переносимость комбинированной терапии в этой группе больных была хорошей, использование предложенного метода лечения не привело к побочным эффектам.

Таким образом, можно заключить, что включение в комплексную терапию больных КПЛ имунофана и больных КПЛ с ТДР имунофана и селанка оказывает положительный эффект на динамику клинической симптоматики с сохранением полученных результатов на отдаленных сроках наблюдения. При этом больные как подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР хорошо переносили лекарственную терапию, не отмечали нежелательных лекарственных реакций при включении в комплексную терапию имунофана и имунофана и селанка. Следовательно, выраженная положительная динамика результатов объективной оценки состояния кожных покровов после проводимой терапии у больных в хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР свидетельствует о наибольшей эффективности комбинированной терапии.

5.2. Данные исследования показателей 5–НТ и МАО–А у больных красным плоским лишаем после лечения имунофаном и с применением имунофана и селанка у больных красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами с учетом клинического течения

В группе больных в подострой фазе течения КПЛ после проведённого лечения средствами базисной терапии наблюдалась тенденция к повышению показателя 5–НТ от 1,317±0,071 до 1,322±0,071, $p>0,05$, в группе здоровых этот показатель составил 0,796±0,031.

Таблица 5.3. Показатели 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови до и после лечения с применением средств базисной терапии и имунофана у больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели 5–НТ и МАО–А	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в подострой фазе течения красного плоского лишая							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_2
5-НТ мкмоль/л	0,796 ±0,031	1,317 ±0,071	<0,001	1,322 ±0,071	>0,05	1,324 ±0,077	<0,001	1,207 ±0,07	>0,05
МАО-А мкмоль/л/ч	16,889 ±1,036	18,593 ±1,003	>0,05	18,556 ±0,997	>0,05	18,185 ±1,007	>0,05	17,741 ±1,05	>0,05

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

При лечении больных в подострой фазе течения КПЛ с использованием имунофана в сыворотке крови регистрировалась тенденция к снижению показателя 5–НТ с 1,324±0,077 до 1,207±0,07 после лечения, а у здоровых лиц 0,796±0,03, $p>0,05$ (табл. 5.3).

В группе больных в подострой фазе течения КПЛ после проведённого лечения средствами базисной терапии содержание МАО–А не изменилось (18,593±1,003 до 18,556±0,997, $p>0,05$, соответственно), в группе здоровых этот показатель составил 16,889±1,036. При лечении больных в подострой фазе течения КПЛ с использованием имунофана в сыворотке крови регистрировалась тенденция к снижению показателя МАО–А с 18,185±1,007 до 17,741±1,05 после лечения, а у здоровых лиц 16,889±1,036, $p>0,05$ (табл. 5.3).

Как видно из таблиц 5.4, после проведенного лечения больных в хронической фазе течения КПЛ средствами базисной терапии, как сниженный до лечения показатель 5–НТ, так и повышенный уровень МАО–А не изменялись (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Показатели 5–НТ и МАО–А сыворотке крови до и после лечения с применением средств базисной терапии и с применением имунофана у больных в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели 5–НТ и МАО–А	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в хронической фазе течения красного плоского лишая							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_2
5-НТ мкмоль/л	0,796 ±0,031	0,654 ±0,03	<0,001	0,652 ±0,03	>0,05	0,667 ±0,031	<0,001	0,688 ±0,032	>0,05
МАО-А мкмоль/л/ч	16,889 ±1,036	23,222 ±1,006	<0,001	23,926 ±1,048	>0,05	23,407 ±1,002	<0,001	20,593 ±1,002	<0,05

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

Как видно из таблицы 5.5, что в группе больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР средствами базисной терапии наблюдалось тенденция к повышению показателя 5–НТ от 1,318±0,072 до 1,325±0,073, $p>0,05$, в группе здоровых этот показатель составил 0,796±0,031. При лечении больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР с использованием имунофана и селанка в сыворотке крови регистрировалась достоверное снижение на 35,3 % показателя 5–НТ с 1,323±0,077 до 0,856±0,031 после лечения, а у здоровых лиц 0,796±0,031, $p<0,001$ (табл. 5.5).

Таблица 5.5. Показатели 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови до и после лечения с применением средств базисной терапии и в сочетании имунофана и селанка у больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели 5–НТ и МАО–А	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_2
5–НТ мкмоль/л	0,796 ±0,031	1,318 ±0,072	<0,001	1,325 ±0,073	>0,05	1,323 ±0,077	<0,001	0,856 ±0,031	<0,001
МАО–А мкмоль/л/ч	16,889 ±1,036	19,63 ±1,083	>0,05	19,815 ±1,036	>0,05	19,333 ±1,089	>0,05	16,333 ±1,026	<0,05

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

Таблица 5.5 показывает, что после проведенного лечения больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР средствами базисной терапии повышенный уровень МАО–А не изменялся (табл. 5.5). При лечении больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР с использованием имунофана и селанка в сыворотке крови регистрировалось снижение на 15,5 % показателя МАО–А с 19,333±1,089 до 16,333±1,026 после лечения, а у здоровых лиц 16,889±1,036, $p<0,05$.

Изучение состояния показателя 5–НТ у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР показало, что если до лечения показатель был понижен, то после лечения больных средствами базисной терапии этот показатель не изменялся и составил 0,654±0,031 мкмоль/л и 0,649±0,031 мкмоль/л после лечения, при 0,796±0,031 мкмоль/л у здоровых лиц, $p>0,05$. После лечения больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР в группе с включением имунофана и селанка наблюдалось достоверное повышение на 17,9 % показателя 5–НТ с 0,654±0,033 мкмоль/л до лечения до 0,771±0,037 мкмоль/л после лечения при 0,796±0,031 мкмоль/л у здоровых, $p<0,05$ (табл. 5.6).

Таблица 5.6. Показатели 5–НТ и МАО–А в сыворотке крови до и после лечения с применением средств базисной терапии и в сочетании имунофана и селанка у больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели 5–НТ и МАО–А	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_2
5–НТ мкмоль/л	0,796 ±0,031	0,654 ±0,031	<0,001	0,649 ±0,031	>0,05	0,654 ±0,033	<0,001	0,771 ±0,037	<0,05
МАО–А кмоль/л/ч	16,889 ±1,036	23 ±1,049	<0,001	23,222 ±1,02	>0,05	23,667 ±1,038	<0,001	16,815 ±0,786	<0,001

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

Как видно из таблиц 5.6, после проведенного лечения больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР с включением имунофана и селанка повышенный уровень МАО–А достоверно снизился на 29,0 % с 23,667±1,038 мкмоль/л до лечения до 16,815±0,786 мкмоль/л после лечения при 16,889±1,036 мкмоль/л у здоровых, $p<0,05$, в то время как после лечения средствами базисной терапии повышенный уровень МАО–А не изменялся (табл. 5.6).

Таким образом, как у больных в подострой фазе течения, так и у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР при лечении с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное снижение показателя 5–НТ на 35,3 % и 17,9 %, соответственно и достоверное снижение показателя МАО–А на 15,5 % и 29,0 %, соответственно.

5.3. Данные исследования показателей цитокиного статуса у больных красным плоским лишаем после лечения имунофаном и после лечения с применением имунофана и селанка у больных красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами с учетом клинического течения

Как видно из таблицы 5.7, после проведенного лечения больных в подострой фазе течения КПЛ средствами базисной терапии, повышенные до лечения показатели ИЛ–1β, ФНО–α, ИЛ–2, ИНФ–γ не изменялись.

Таблица 5.7. Показатели провоспалительных цитокинов до и после лечения с применением средств базисной терапии и имунофана у больных в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели провоспалительных цитокинов (пг/мл)	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в подострой фазе течения красного плоского лишая							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До Лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_2
ИЛ–1β, пг/мл	37,333 ±1,974	39,630 ±1,630	>0,05	39,815 ±1,635	>0,05	39,0 ±1,670	>0,05	37,333 ±1,674	>0,05
ФНО–α пг/мл	32,037 ±1,762	63,037 ±1,798	<0,001	63,518 ±1,741	>0,05	63,667 ±1,841	<0,001	34,037 ±1,865	<0,001
ИЛ–2, пг/мл	4,811 ±0,237	7,956 ±0,205	<0,001	8,011 ±0,201	>0,05	7,863 ±0,208	<0,001	5,096 ±0,219	<0,001
ИНФ–γ, пг/мл	30,667 ±1,598	36,333 ±1,602	<0,05	37,148 ±1,594	>0,05	36,037 ±1,595	<0,05	31,667 ±1,364	<0,05

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

При лечении больных в подострой фазе течения КПЛ с использованием имунофана регистрировалось достоверное уменьшение уровня ФНО–α

(63,667±1,841; 34,037±1,865, до и после лечения имунофаном соответственно и 32,037±1,762 у здоровых), ИЛ–2 (7,863±0,208; 5,096±0,219, до и после лечения имунофаном соответственно и 4,811±0,237 у здоровых), ИНФ–γ (36,037±1,595; 31,667±1,364, до и после лечения имунофаном соответственно и 30,667±1,598 у здоровых). Показатели ИЛ–1β больных в подострой фазе течения КПЛ имели тенденцию к снижению (табл. 5.7).

Как видно из таблицы 5.8, после проведенного лечения больных в хронической фазе течения КПЛ средствами базисной терапии, повышенные до лечения, показатели ИЛ–1β, ФНО–α, ИЛ–2, ИНФ–γ не изменялись.

Таблица 5.8. Показатели провоспалительных цитокинов до и после лечения с применением средств базисной терапии и имунофана у больных в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)

Показатели провоспалительных цитокинов (пг/мл)	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в хронической фазе течения красного плоского лишая							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана (M±m)	Значение p_2
ИЛ–1β, пг/мл	37,333 ±1,974	51,0 ±2,137	<0,001	50,630 ±2,100	>0,05	51,0 ±2,053	<0,001	40,333 ±1,935	<0,001
ФНО–α пг/мл	32,037 ±1,762	61,741 ±1,745	<0,001	61,519 ±1,722	>0,05	61,852 ±1,804	<0,001	36,407 ±1,757	<0,001
ИЛ–2, пг/мл	4,811 ±0,237	5,178 ±0,205	>0,05	5,207 ±0,203	>0,05	5,156 ±0,197	>0,05	4,904 ±0,182	>0,05
ИНФ–γ, пг/мл	30,667 ±1,598	32,926 ±1,516	>0,05	33,259 ±1,579	>0,05	32,407 ±1,503	>0,05	30,889 ±1,055	>0,05

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

При лечении больных в хронической фазе течения КПЛ с использованием имунофана регистрировалось достоверное уменьшение уровня ФНО–α (61,852±1,804; 36,407±1,757, до и после лечения имунофаном соответственно и 32,037±1,762 у здоровых), ИЛ–1β (51,0±2,053; 40,333±1,935, до и после лечения имунофаном соответственно и 37,333±1,974 у здоровых). Показатели ИЛ–2, ИНФ–γ больных в подострой фазе течения КПЛ имели тенденцию к снижению (табл. 5.8).

Как видно из таблицы 5.9, после проведенного лечения больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР средствами базисной терапии, повышенные до лечения, показатели ИЛ–1β, ФНО–α, ИЛ–2, ИНФ–γ не изменялись.

Таблица 5.9. Показатели провоспалительных цитокинов до и после лечения с применением средств базисной терапии и в сочетании имунофана и селанка у больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели провоспалительных цитокинов (пг/мл)	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_2
ИЛ–1β, пг/мл	37,333 ±1,974	39,259 ±1,683	>0,05	39,333 ±1,665	>0,05	39,037 ±1,675	>0,05	37,593 ±1,703	>0,05
ФНО–α пг/мл	32,037 ±1,762	67,518 ±1,833	<0,001	67,741 ±1,819	>0,05	67,037 ±1,827	<0,001	32,926 ±1,781	<0,001
ИЛ–2, пг/мл	4,811 ±0,237	8,107 ±0,203	<0,001	8,170 ±0,181	>0,05	8,111 ±0,202	<0,001	4,959 ±0,201	<0,001
ИНФ–γ, пг/мл	30,667 ±1,598	37,0 ±1,570	<0,01	37,519 ±1,607	>0,05	37,148 ±1,546	<0,01	30,963 ±1,402	<0,01

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

При лечении больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное уменьшение показателя ФНО–α (67,037±1,827; 32,926±1,781, до и после лечения имунофаном и селанком, соответственно и 32,037±1,762 у здоровых), ИЛ–2 (8,111±0,202; 4,959±0,201, до и после лечения имунофаном и селанком соответственно и 4,811±0,237 у здоровых), ИНФ–γ (37,148±1,546; 30,963±1,402, до и после лечения имунофаном и селанком, соответственно и 30,667±1,598 у здоровых). Показатели ИЛ–1β больных в подострой фазе течения КПЛ имели тенденцию к снижению (табл. 5.9).

Как видно из таблицы 5.10, после проведенного лечения больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР средствами базисной терапии, повышенные до лечения, показатели ИЛ–1β, ФНО–α, ИЛ–2, ИНФ–γ не изменялись.

Таблица 5.10. Показатели провоспалительных цитокинов до и после лечения с применением средств базисной терапии и в сочетании имунофана и селанка у больных в хрониченской фазе течения красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели провоспалительных цитокинов (пг/мл)	Контрольная группа (M±m)	Группы больных в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами							
		До лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_1	После лечения средствами базисной терапии (M±m)	Значение p_2	До лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_1	После лечения с применением имунофана и селанка (M±m)	Значение p_2
ИЛ–1β, пг/мл	37,333 ±1,974	51,037 ±2,040	<0,001	51,185 ±2,019	>0,05	50,333 ±1,838	<0,001	39,185 ±1,625	<0,001
ФНО–α пг/мл	32,037 ±1,762	63,815 ±1,751	<0,001	63,889 ±1,731	>0,05	63,074 ±1,776	<0,001	32,852 ±1,793	<0,001
ИЛ–2, пг/мл	4,811 ±0,237	7,852 ±0,196	<0,001	7,863 ±0,194	>0,05	7,693 ±0,208	<0,001	5,422 ±0,203	<0,001
ИНФ–γ, пг/мл	30,667 ±1,598	36,667 ±1,553	<0,001	36,778 ±1,532	>0,05	36,259 ±1,487	<0,05	30,630 ±1,248	<0,01

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой до лечения; p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до и после лечения

При лечении больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное уменьшение показателя ФНО–α (63,074±1,776; 32,852±1,793, до и после лечения имунофаном и селанком, соответственно и 32,037±1,762 у здоровых), ИЛ–1β (50,333±1,838; 39,185±1,625, до и после лечения имунофаном и селанком, соответственно и 37,333±1,974 у здоровых), ИЛ–2 (7,693±0,208; 5,422±0,203, до и после лечения имунофаном и селанком, соответственно и 4,811±0,237 у здоровых), ИНФ–γ

(36,259±1,487; 30,630±1,248, до и после лечения имунофаном и селанком, соответственно и 30,667±1,598 у здоровых) (табл. 5.10).

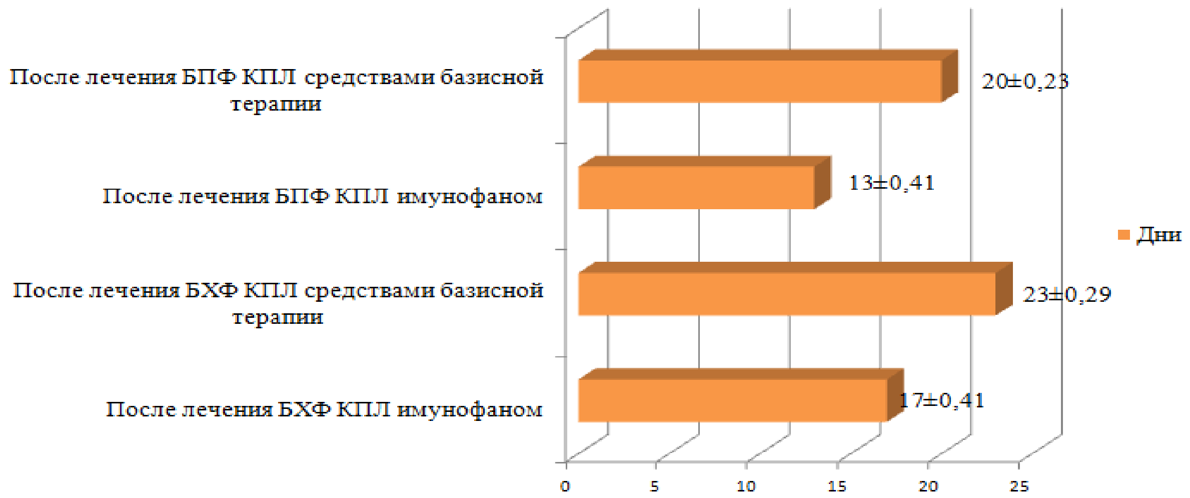
Таким образом, у обследованных больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное уменьшение показателя ФНО–α. У больных в подострой фазе течения КПЛ при лечении с использованием имунофана регистрировалось достоверное уменьшение показателя ИЛ–2, ИНФ–γ, а у больных в хронической фазе течения КПЛ при лечении с использованием имунофана регистрировалось достоверное уменьшение уровня ИЛ–1β. При лечении больных с ТДР как подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное уменьшение показтелей ИЛ–2, ИНФ–γ. В тоже время у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР при лечении с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное уменьшение показателя ИЛ–1β.

5.4. Изучение состояния врожденного и адаптивного звена иммунитета при лечении имунофаном в сочетании со средствами базисной терапии у больных красным плоским лишаем и при лечении имунофаном и селанком в сочетании со средствами базисной терапии у больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными рассройствами с учетом их клинического течения

Красный плоский лишай формируется в результате сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов. Для развития заболевания имеют значение неврогенные, иммунологические изменения. Сложность и многогранность патогенеза КПЛ предусматривает комплексный подход к ее лечению с учетом степени выраженности процесса, клинического течения заболевания, состояния внутренних органов и систем организма. В настоящее время накоплен клинический опыт включения в фармакотерапию КПЛ различных иммунотропных препаратов [1, 8, 11, 12, 23, 37, 47, 51, 56, 59].

Настоящий раздел нашего исследования посвящен изучению влияния отечественного препарата имунофана на иммунный статус больных КПЛ.

Группу больных КПЛ составили 108 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Для изучения влияния имунофана на параметры иммунитета больные КПЛ с учетом клинического течения были разделены на четыре подгруппы.



Примечание: БПФ КПЛ - больные в подострой фазе красного плоского лишая, БХФ КПЛ - больные в хронической фазе красного плоского лишая

Рисунок 5.2. Редукция клинической картины после лечения больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая, получавших средства базисной терапии и иммунофан

В процессе лечения больных в подострой фазе течения КПЛ при стабилизации патологического процесса на фоне проводимой базисной терапии исчезали признаки воспаления (регрессия и отсутствие появления новых элементов, феномен Кёбнера отрицательный) в течение 11,0±0,27 дней, а в группе больных получавших иммунофан в течение 6,0±0,35 дней на фоне нормализации иммунологических показателей. При значительном улучшении отмечалось редукция патологических очагов в течение 20,0±0,23 дней в группе больных получавших базисную терапию и 13,0±0,41 дней в группе больных получавших иммунофан с положительной лабораторной динамикой (рис. 5.2.).

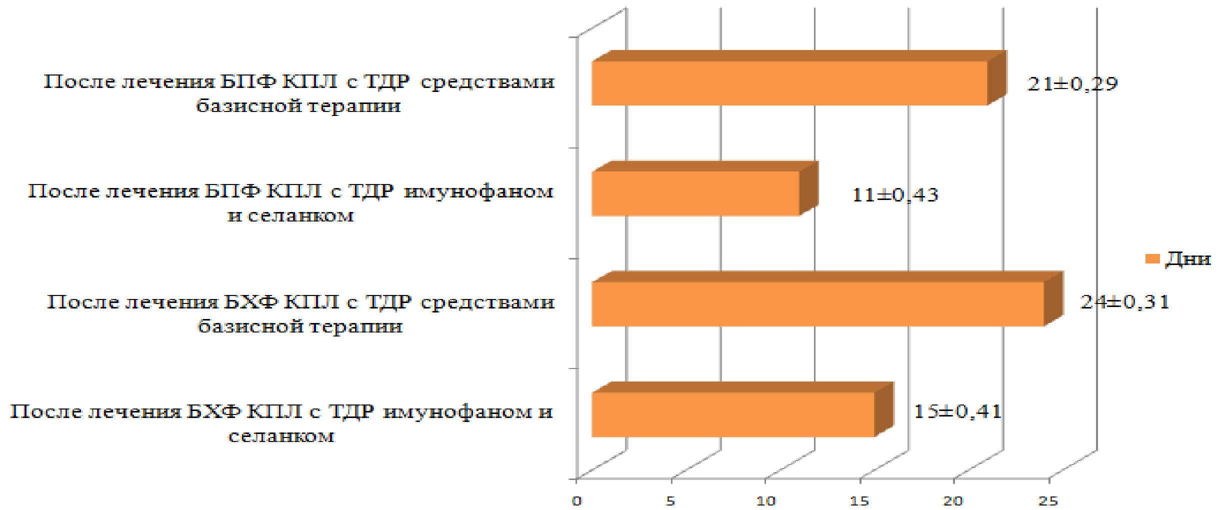
При катамнестическом наблюдении в течение 24 недель в группе больных в подострой фазе течения КПЛ, получавших базисную терапию было зарегистрировано три повторных обращений по поводу обострения кожного заболевания, в группе больных, получавших имунофан повторных обращений не было.

Как видно из рисунка 5.2, в процессе лечения больных в хронической фазе течения КПЛ при стабилизации патологического процесса на фоне проводимой базисной терапии исчезали признаки воспаления (регрессия и отсутствие появления новых элементов, феномен Кёбнера отрицательный) в течение 13,0±0,25 дней, а в группе больных получавших иммунофан в течение 8,0±0,35 дней на фоне нормализации иммунологических показателей. При значительном улучшении отмечалось редукция патологических очагов в течение 23,0±0,29 дней в группе больных получавших базисную терапию и 17,0±0,41 дней в группе больных получавших иммунофан с положительной лабораторной динамикой.

При катамнестическом наблюдении в течение 24 недель в группе больных в хронической фазе течения КПЛ, получавших базисную терапию было зарегистрировано пять повторных обращений по поводу обострения кожного заболевания, в группе больных, получавших имунофан повторных обращений не было.

Группу больных КПЛ с ТДР составили 108 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Для изучения влияния имунофана и селанка на параметры иммунитета больные КПЛ с ТДР с учетом клинического течения были разделены на четыре подгруппы.

В процессе лечения больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР при стабилизации патологического процесса на фоне проводимой базисной терапии исчезали признаки воспаления (регрессия и отсутствие появления новых элементов, феномен Кёбнера отрицательный) в течение 11,0±0,27 дней, а в группе больных получавших иммунофан и селанк в течение 5,0±0,31 дней на фоне нормализации иммунологических показателей. При значительном улучшении отмечалось редукция патологических очагов в течение 21,0±0,29 дней в группе больных получавших базисную терапию и 11,0±0,43 дней в группе больных получавших иммунофан и селанк с положительной лабораторной динамикой (рис. 5.3.). При катамнестическом наблюдении в течение 24 недель в группе больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, получавших базисную терапию было зарегистрировано семь повторных обращений по поводу обострения кожного заболевания, в группе больных, получавших имунофан и селанк было харегистрировано одно повторное обращение.



Примечание: БПФ КПЛ с ТДР - больные в подострой фазе красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами, БХФ КПЛ с ТДР - больные в хронической фазе красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами

Рисунок 5.3. Редукция клинической картины после лечения больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно–депрессивными расстройствами, получавших средства базисной терапии, иммунофан и селанк

В процессе лечения больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР при стабилизации патологического процесса на фоне проводимой базисной терапии исчезали признаки воспаления (регрессия и отсутствие появления новых элементов, феномен Кёбнера отрицательный) в течение 12±0,27 дней, а в группе больных получавших иммунофан и селанк в течение 7±0,33 дней на фоне нормализации иммунологических показателей. При значительном улучшении отмечалось редукция патологических очагов в течение 24±0,31 в группе больных получавших базисную терапию и 15±0,41 дней в группе больных получавших иммунофан и селанк с положительной лабораторной динамикой (рис. 5.3.)

При катамнестическом наблюдении в течение 24 недель В группе больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР, получавших базисную терапию было зарегистрировано девять повторных обращений, а в группе больных, получавших имунофан и селанк было харегистрировано два повторных обращения по поводу обострения кожного заболевания.

Таким образом, использование имунофана в сочетании со средствами базисной терапии в подострой фазе течения КПЛ позволили сократить редукцию клинической картины на 35,0 %, в хронической фазе течения КПЛ позволили сократить редукцию клинической картины на 26,1 % по сравнению с группой, получавших базисное лечение.

У обследованных больных КПЛ с ТДР использование отечественных препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии в подострой фазе течения позволило сократить редукцию клинической картины на 47,6 %, в хронической фазе течения КПЛ с ТДР позволило сократить редукцию клинической картины на 37,5 % по сравнению с группой, получавших базисное лечение.

Анализ результатов иммунологического обследования больных КПЛ и КПЛ с ТДР проводился во всех группах до и после лечения.

Показатели адаптивного клеточного звена иммунитета у больных в хронической фазе течения КПЛ при лечении средствами базисной терапии и с применением имунофана представлены в таблице 5.11 и 5.12.

Проведенный анализ показал, что у обследованных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное повышение уровней АФП (с 8,812±0,628 в подострой фазе течения КПЛ до 10,746±0,722, с 8,000±0,570 в хронической фазе течения КПЛ до 12,107±0,778, с 8,285±0,600 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до10,999±0,709, с 8,269±0,893 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 11,922±0,893, при 11,400±0,892 у здоровых и он не отличался от уровня здоровых, $p<0,05$), ФЧ (с 4,867±0,278 в подострой фазе течения КПЛ до 5,593±0,226, с 4,859±0,229 в хронической фазе течения КПЛ до 5,744±0,178, с 4,893±0,223 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 5,567±0,199, с

4,844±0,282 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 5,689±,159, при 5,741±0,242 у здоровых, р<0,05), ФАН (с 1,664±0,091 в подострой фазе течения КПЛ до 2,003±0,097, с 1,668±0,082 в хронической фазе течения КПЛ до 2,062±0,095, с 1,684±0,087 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 1,954±0,089, с 1,650±0,086 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 2,063±0,099, при 1,958±0,098 у здоровых, р<0,05), комплементарной активности сыворотки была достоверно повышена (с 51,926±1,412 в подострой фазе течения КПЛ до 56,333±1,408, с 51,556±1,455 в хронической фазе течения КПЛ до 56,741±1,421, с 51,667±1,433 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 57,000±1,433, с 51,963±1,423 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 56,148±1,405, при 60,963±1,995 у здоровых, р<0,05).

Проведенный анализ показал, что у обследованных больных в подострой фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана регистрировалось достоверное снижение показателей CD4+лф (с 1,107±0,037 в подострой фазе течения КПЛ до 0,767±0,031, с 1,186±0,040 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 0,747±0,031, при 0,758±0,041 у здоровых, р<0,001), CD3+лф (с 1,533±0,055 в подострой фазе течения КПЛ до 1,385±0,037, с 1,591±0,058 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 1,410±0,053, при 1,329±0,065 у здоровых, р<0,05), индекса CD4/CD8 (с 2,31±0,067 в подострой фазе течения КПЛ до 1,467±0,061, с 2,432±0,063 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 1,467±0,073, при 1,289±0,036 у здоровых, (р<0,001).

У обследованных больных в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное повышение показателя CD4+лф (с 0,588±0,033 в хронической фазе течения КПЛ до 0,758±0,021, в 1,4 раза с 0,578±0,024 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 0,788±0,025, при 0,758±0,041 у здоровых, р<0,001), значений индекса CD4/CD8 (с 0,829±0,080 в хронической фазе течения КПЛ до 1,322±0,045, с 0,770±0,041 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 1,350±0,047, при

1,289±0,036 у здоровых, p<0,001), регистрировалось достоверное понижение показателя CD8+лф в 1,3 раза (с 0,787±0,050 в хронической фазе течения КПЛ до 0,601±0,039, с 0,769±0,029 хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 0,588±0,024, при 0,589±0,033 у здоровых, p<0,01).

У пациентов хронической фазе течения КПЛ с ТДР после завершения комплексного лечения с применением имунофана и селанка отмечалась достоверное снижение CD3+лф (1,506±0,055 до лечения, 1,339±0,038 после лечения, 1,329±0,065 у здоровых лиц, p<0,05).

У обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное повышение показателей Ig A (с 1,404±0,102 до 2,003±0,088 в подострой фазе течения КПЛ, с 1,394±0,102 в хронической фазе течения КПЛ до 2,034±0,097, с 1,284±0,100 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 2,146±0,079, с 1,399±0,101 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 2,166±0,095, (p<0,001), при 2,191±0,111 у здоровых и он не отличался от уровня здоровых, p>0,05); Ig G (с 10,421±0,308 в подострой фазе течения КПЛ до 12,242±0,302, с 9,985±0,332 в хронической фазе течения КПЛ до 12,263±0,320, с 10,408±0,300 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 12,249±0,296, с 9,989±0,330 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 12,498±0,324, (p<0,001), при 12,408±0,364 у здоровых и он не отличался от уровня здоровых, p>0,05); Ig M (с 1,140±0,033 в подострой фазе течения КПЛ до 1,463±0,032, с 1,200±0,036 в хронической фазе течения КПЛ до 1,461±0,038, с 1,137±0,035 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 1,506±0,034, с 1,203±0,037 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 1,508±0,033, (p<0,01), при 1,472±0,062 у здоровых и он не отличался от уровня здоровых, p>0,05); и достоверное снижение показателя ЦИК (с 0,036±0,002 в подострой фазе течения КПЛ до 0,030±0,002, с 0,036±0,002 в хронической фазе течения КПЛ до 0,030±0,002, с 0,036±0,002 до 0,029±0,002 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, с 0,036±0,002 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 0,030±0,002, при 0,030±0,001 у здоровых, (p<0,05).

Таблица 5.11. Показатели врожденного и адаптивного звена иммунитета в сыворотке крови в подострой фазе течения до и после лечения больных красным плоским лишаем и больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели врожденного звена иммунитета	Контрольная группа (M±m)	До и после лечения базисной терапии больных КПЛ	Значение p_1 p_2	До и после лечения средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР	Значение p_1 p_2	До и после лечения с включением имунофана больных КПЛ	Значение p_1 p_2	До и после лечения с включением имунофана и селанка больных КПЛ с ТДР	Значение p_1 p_2
АФП, 10^9 /л	11,400±0,892	8,215±0,604 8,174±0,574	<0,01 >0,05	8,330±0,471 8,323±0,477	<0,001 >0,05	8,812±0,628 10,746±0,722	<0,05 <0,05	8,285±0,600 10,999±0,709	<0,01 <0,01
ФЧ, у.е.	5,741±0,242	4,944±0,302 4,919±0,289	<0,001 >0,05	4,982±0,243 5,000±0,240	<0,05 >0,05	4,867±0,278 5,593±0,226	<0,05 <0,05	4,893±0,223 5,567±0,199	<0,05 <0,05
ФАН, абс. показатель, 10^9 /л	1,958±0,098	1,664±0,049 1,662±0,045	<0,001 >0,05	1,673±0,046 1,678±0,046	<0,01 >0,05	1,664±0,091 2,003±0,097	<0,05 <0,05	1,684±0,087 1,954±0,089	<0,05 <0,05
Активность комплемента	60,963±1,995	51,185±1,426 49,963±1,462	<0,001 >0,05	51,370±1,433 50,259±1,414	<0,001 >0,05	51,926±1,412 56,333±1,408	<0,001 <0,05	51,667±1,433 57,000±1,433	<0,001 <0,01
$CD16^+$лф, 10^9 /л	0,267±0,018	0,304±0,016 0,300±0,020	>0,05 >0,05	0,315±0,017 0,312±0,016	>0,05 >0,05	0,314±0,016 0,311±0,017	>0,05 >0,05	0,312±0,020 0,274±0,018	>0,05 >0,05
$CD3^+$ лф, 10^9 /л	1,329±0,065	1,524±0,050 1,548±0,048	<0,05 >0,05	1,610±0,059 1,593±0,059	<0,001 >0,05	1,533±0,055 1,385±0,037	<0,05 <0,05	1,591±0,058 1,410±0,053	<0,001 <0,05
$CD4^+$ лф, 10^9 /л	0,758±0,041	1,096±0,045 1,090±0,044	<0,001 >0,05	1,192±0,043 1,202±0,038	<0,001 >0,05	1,107±0,037 0,767±0,031	<0,001 <0,001	1,186±0,040 0,747±0,053	<0,001 <0,001
$CD8^+$ лф, 10^9 /л	0,589±0,033	0,477±0,019 0,478±0,018	<0,001 >0,05	0,488±0,017 0,481±0,018	<0,01 >0,05	0,482±0,019 0,517±0,017	<0,01 >0,05	0,489±0,019 0,515±0,016	<0,01 >0,05
CD4/CD8, 10^9 /л	1,289±0,036	2,296±0,068 2,296±0,059	<0,001 >0,05	2,446±0,054 2,534±0,062	<0,05 >0,05	2,315±0,067 1,467±0,061	<0,001 <0,001	2,432±0,063 1,467±0,073	<0,001 <0,001
$CD20^+$лф, 10^9 /л	0,152±0,011	0,121±0,007 0,111±0,005	<0,05 >0,05	0,111±0,006 0,107±0,007	<0,001 >0,05	0,121±0,006 0,134±0,005	<0,05 >0,05	0,114±0,007 0,151±0,004	<0,01 <0,001
ЦИК, абс.число, 10^9 /л	0,030±0,002	0,036±0,002 0,035±0,002	<0,05 >0,05	0,036±0,002 0,036±0,002	<0,05 >0,05	0,036±0,002 0,030±0,002	<0,05 <0,05	0,036±0,002 0,029±0,002	<0,05 <0,05
Ig A, г /л	2,191±0,111	1,380±0,104 1,409±0,107	<0,001 >0,05	1,290±0,105 1,279±0,104	<0,001 >0,05	1,404±0,102 2,003±0,088	<0,001 <0,001	1,284±0,100 2,146±0,079	<0,001 <0,001
Ig G, г /л	12,408±0,364	10,129±0,296 10,102±0,294	<0,001 >0,05	10,650±0,307 10,634±0,307	<0,001 >0,05	10,421±0,308 12,242±0,302	<0,001 <0,001	10,408±0,300 12,249±0,296	<0,001 <0,001
Ig M, г /л	1,472±0,062	1,136±0,033 1,142±0,031	<0,001 >0,05	1,143±0,036 1,133±0,036	<0,001 >0,05	1,140±0,033 1,463±0,032	<0,001 <0,01	1,137±0,035 1,506±0,034	<0,001 <0,001

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, p_2 – по сравнению с группой до лечения

Таблица 5.12. Показатели врожденного и адаптивного звена иммунитета в сыворотке крови в хронической фазе течения до и после лечения больных красным плоским лишаем и больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатели врожденного звена иммунитета	Контрольная группа (M±m)	До и после лечения базисной терапии больных КПЛ	Значение p_1 p_2	До и после лечения средствами базисной терапии больных КПЛ с ТДР	Значение p_1 p_2	До и после лечения с включением имунофана больных КПЛ	Значение p_1 p_2	До и после лечения с включением имунофана и селанка больных КПЛ с ТДР	Значение p_1 p_2
АФП, 10^9/л	11,400±0,892	8,396±0,709 8,482±0,770	<0,01 >0,05	8,174±0,538 8,174±0,524	<0,001 >0,05	8,000±0,570 12,107±0,778	<0,001 <0,001	8,269±0,893 11,922±0,893	<0,05 <0,01
ФЧ, у.е.	5,741±0,242	4,900±0,281 4,967±0,287	<0,05 >0,05	4,811±0,232 4,826±0,219	<0,01 >0,05	4,859±0,229 5,744±0,178	<0,01 <0,001	4,844±0,282 5,689±0,159	<0,05 <0,01
ФАН, абс. показатель, 10^9/л	1,958±0,098	1,682±0,089 1,667±0,066	<0,05 >0,05	1,689±0,074 1,687±0,074	<0,05 >0,05	1,668±0,082 2,062±0,095	<0,05 <0,001	1,650±0,086 2,063±0,099	<0,05 <0,001
Активность комплемента	60,963±1,995	52,222±1,461 52,296±1,430	<0,001 >0,05	52,963±1,452 52,778±1,432	<0,001 >0,05	51,556±1,455 56,741±1,421	<0,001 <0,05	51,963±1,423 56,148±1,405	<0,001 <0,05
$CD16^+$лф, 10^9/л	0,267±0,018	0,335±0,023 0,345±0,017	>0,001 >0,05	0,342±0,018 0,338±0,016	<0,001 >0,05	0,320±0,019 0,331±0,016	<0,05 >0,05	0,338±0,019 0,301±0,017	>0,01 >0,05
$CD3^+$ лф, 10^9/л	1,329±0,065	1,447±0,054 1,461±0,052	>0,05 >0,05	1,509±0,054 1,509±0,056	<0,05 >0,05	1,430±0,053 1,339±0,048	>0,05 >0,05	1,506±0,055 1,339±0,038	<0,05 <0,05
$CD4^+$ лф, 10^9/л	0,758±0,041	0,584±0,054 0,589±0,052	<0,05 >0,05	0,573±0,022 0,566±0,022	<0,001 >0,05	0,588±0,033 0,758±0,021	<0,001 <0,001	0,578±0,024 0,788±0,025	<0,001 <0,001
$CD8^+$ лф, 10^9/л	0,589±0,033	0,772±0,047 0,772±0,031	<0,001 >0,05	0,789±0,031 0,779±0,030	<0,001 >0,05	0,787±0,050 0,601±0,039	<0,001 >0,01	0,769±0,029 0,588±0,024	<0,001 >0,001
CD4/CD8, 10^9/л	1,289±0,036	0,773±0,051 0,758±0,055	<0,001 >0,05	0,742±0,035 0,745±0,035	<0,001 >0,05	0,829±0,080 1,322±0,045	<0,001 <0,001	0,770±0,041 1,350±0,047	<0,001 <0,001
$CD20^+$лф, 10^9/л	0,152±0,011	0,117±0,012 0,113±0,008	<0,05 >0,05	0,113±0,005 0,113±0,007	<0,001 >0,05	0,112±0,009 0,149±0,007	<0,01 <0,001	0,118±0,008 0,150±0,005	<0,05 <0,001
ЦИК, абс.число, 10^9/л	0,030±0,002	0,036±0,002 0,035±0,002	<0,05 >0,05	0,036±0,002 0,035±0,002	<0,05 >0,05	0,036±0,002 0,030±0,002	<0,05 <0,05	0,036±0,002 0,030±0,002	<0,05 <0,05
Ig A, г/л	2,191±0,111	1,409±0,101 1,414±0,102	<0,001 >0,05	1,397±0,101 1,390±0,101	<0,001 >0,05	1,394±0,102 2,034±0,097	<0,001 <0,001	1,399±0,101 2,166±0,095	<0,001 <0,001
Ig G, г/л	12,408±0,364	9,964±0,329 9,911±0,337	<0,001 >0,05	9,997±0,329 10,006±0,332	<0,001 >0,05	9,985±0,332 12,263±0,320	<0,001 <0,001	9,989±0,330 12,498±0,324	<0,001 <0,001
Ig M, г/л	1,472±0,062	1,121±0,036 1,196±0,034	<0,001 >0,05	1,122±0,036 1,203±0,036	<0,001 >0,05	1,200±0,036 1,461±0,038	<0,001 <0,001	1,203±0,037 1,508±0,033	<0,001 <0,001

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, p_2 – по сравнению с группой до лечения

Как в группе пациентов подострой, так и в группе больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка отмечалось достоверное увеличение пониженного уровня CD20+лф (с 0,114±0,007 в подострой фазе течения КПЛ с ТДР до 0,151±0,004, с 0,118±0,008 в хронической фазе течения КПЛ с ТДР до 0,150±0,005, при 0,152±0,011 у здоровых, $p<0,001$). В тоже время после проведения комплексной терапии в сочетании с имунофаном достоверное увеличение пониженного уровня CD20+лф отмечалось только у больных в хронической фазе течения КПЛ и он составил 0,112±0,009 и 0,149±0,007, до и после лечения соответственно, $p<0,001$.

5.5. Изучение состояния адгезивной молекулы SELP при лечении имунофаном в сочетании со средствами базисной терапии у больных красным плоским лишаем и при лечении имунофаном и селанком в сочетании со средствами базисной терапии у больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами с учетом их клинического течения

Анализ результатов исследования показал, что клиническое течение КПЛ у больных в подострой и в хронической фазе течения дерматоза сопровождалось нарушениями в иммунной системе: повышением концентрации лейкоцитарной молекулы адгезии SELP, участвующей в развитии воспалительных и иммунопатологических реакций, (58,074±2,020 мг/мл у больных в подострой фазе течения КПЛ и 54,593±2,075 мг/мл у больных в хронической фазе течения КПЛ, при 39,926±1,507 мг/мл у здоровых) (табл. 5.13). Исследование показателя SELP выявило, что у пациентов в подострой и в хронической фазе течения КПЛ до лечения этот параметр был достоверно повышен (табл. 5.13).

После лечения средствами базисной терапии больных как при в подострой фазе течения КПЛ (58,074±0,020 мг/мл; 58,0±2,083 мг/мл, до и после лечения и 39,926±1,507 мг/мл у здоровых), так и в хронической фазе течения КПЛ (54,593±2,075 мг/мл; 55,185±2,063 мг/мл, до и после лечения и 39,926±1,507 мг/мл у здоровых) значения SELP существенно не изменялись. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением имунофана, концентрация SELP в сыворотке крови достоверно снижалась и не отличалась от уровня здоровых. Имунофан снижал концентрацию адгезивной молекулы SELP с 57,333±1,936 мг/мл (до начала лечения) до 40,852±1,946 мг/мл (в конце курса терапии препаратом) ($p<0,001$) в группе больных в подострой фазе течения КПЛ, в хронической фазе течения КПЛ концентрация SELP в сыворотке крови достоверно снижалась с 54,037±2,042 мг/мл до 42,148±1,965 мг/мл ($p<0,001$) (табл. 5.13).

Таблица 5.13. Показатели состояния адгезивной молекулы SELP, mg/ml в сыворотке крови больных в подострой и в хронической фазе течения красного плоского лишая до и после лечения (M±m)

Группа больных красным плоским лишаем	Контрольная группа (M±±m)	Больные в подострой фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Значение p_1, $\underline{p_1}$ p_2	Больные в хронической фазе течения красного плоского лишая (M±m)	Значение p_1, $\underline{p_1}$ p_2
До лечения средствами базисной терапии	39,926±1,507	58,074±2,020	$p_1<0,001$	54,593±2,075	$p_1<0,001$
После лечения средствами базисной терапии	39,926±1,507	58,0±2,083	$\underline{p_1<0,001}$ $p_2>0,05$	55,185±2,063	$\underline{p_1<0,001}$ $p_2>0,05$
До лечения с включением имунофана	39,926±1,507	57,333±1,936	$p_1<0,001$	54,037±2,042	$p_1<0,001$
После лечения с включением имунофана	39,926±1,507	40,852±1,946	$\underline{p_1>0,05}$ $p_2<0,001$	42,148±1,965	$\underline{p_1>0,05}$ $p_2<0,001$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до лечения

Следовательно, результатами нашего исследования установлено, что SELP играет важную роль в иммуноадгезии у больных КПЛ. Можно полагать, что показатель адгезивной молекулы SELP в периферической крови у больных КПЛ может быть использован как критерий оценки развития патологического процесса и эффективности терапии. Изучение адгезивной молекулы SELP может обеспечить более глубокое понимание патогенетической клеточной взаимосвязи у больных КПЛ. Подъем показателя адгезивной молекулы SELP у пациентов КПЛ подтверждает наличие нарушений иммунной системы, участвующей в патогенезе данного заболевания.

Как видно из таблицы 5.14, после лечения средствами базисной терапии больных как в подострой фазе течения КПЛ с ТДР (58,0±2,031 мг/мл; 58,074±2,010 мг/мл, до и после лечения и 39,926±1,507 мг/мл у здоровых), так и в хронической фазе течения КПЛ (54,370±2,058 мг/мл; 55,222±2,035 мг/мл, до и после лечения и 39,926±1,507 мг/мл у здоровых) значения SELP существенно не изменялись. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением имунофана и селанка, концентрация SELP в сыворотке крови достоверно снижалась и не отличалась от уровня здоровых. Имунофан и селанк снижали концентрацию адгезивной молекулы SELP с 57,815±2,023 мг/мл (до начала лечения) до 39,370±2,011 мг/мл (в конце курса терапии препаратами) ($p<0,001$) в группе больных в подострой фазе течения КПЛ, в хронической фазе течения КПЛ концентрация SELP в сыворотке крови достоверно снижалась с 54,037±1,945 мг/мл до 42,074±1,842 мг/мл ($p<0,001$) (табл. 5.14).

Таблица 5.14. Показатели состояния адгезивной молекулы SELP, mg/ml в сыворотке крови больных в подострой и в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами до и после лечения (M±m)

Группа больных красным плоским лишаем	Контрольная группа (M±m)	Больные в подострой фазе течения КПЛ с ТДР (M±m)	Значение p_1, p_1 p_2	Больные в хронической фазе течения КПЛ с ТДР (M±m)	Значение p_1, p_1 p_2
До лечения средствами базисной терапии	39,926±1,507	58,0±2,031	$p_1<0,001$	54,370±2,058	$p_1<0,001$
После лечения средствами базисной терапии	39,926±1,507	58,074±2,010	$p_1<0,001$ $p_2>0,05$	55,222±2,035	$p_1<0,001$ $p_2>0,05$
До лечения с включением имунофана и селанка	39,926±1,507	57,815±2,023	$p_1<0,001$	54,037±1,945	$p_1<0,001$
После лечения с включением имунофана и селанка	39,926±1,507	39,370±2,011	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$	42,074±1,842	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, p_2 – достоверность различий по сравнению с группой до лечения

Таким образом, у обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови концентрация SELP ($p<0,001$).

Следовательно, разработанная патогенетическая терапия пациентов КПЛ с учетом клинического течения на основании изучения влияния клинико–социальных факторов, активности 5–НТ, МАО–А, адгезивной молекулы SELP, содержания компонентов адаптивного, врожденного иммунитета и цитокинов ИЛ–1β, ИЛ–2, ИНФ–γ, ФНО–α в сыворотке крови, закономерностей влияния клинико–социальных факторов на клиническое течение КПЛ и установленной корреляционной связи между этими факторами и КПЛ показала доказанную эффективность и научно–обоснованную целесообразность ее проведения. Изученные параметры в подострой и хронической фазе КПЛ с ТДР могут быть использованы в качестве критерия проведения рациональной терапии и эффективной диагностической работы при этом заболевании.

В результате лечения использованиепрепарата имунофан в сочетании со средствами базисной терапии у больных КПЛ показало клиническое улучшение дерматологического статуса по ИТЭ на 87,8 % у больных в подострой фазе течения КПЛ, позволило сократить редукцию клинической картины на 35,0 %, в хронической фазе течения КПЛ – клиническое улучшение дерматологического статуса по ИТЭ на 86,2 %, сократить редукцию клинической картины на 26,1 %.

В результате лечения–отечественных препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии у больных КПЛ с ТДР показало клиническое улучшение дерматологического статуса по ИТЭ на 88,1 % у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, позволило сократить редукцию клинической картины на 47,6 %, в хронической фазе течения КПЛ с ТДР – клиническое улучшение дерматологического статуса по ИТЭ на 89,5 %, позволило сократить редукцию клинической картины на 37,5 %.

Следовательно, можно заключить, что включение в комплексную терапию больных КПЛ имунофана и больных КПЛ с ТДР имунофана и селанка оказывает положительный эффект на динамику клинической симптоматики с сохранением полученных результатов на отдаленных сроках наблюдения. При этом больные как в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР хорошо переносили лекарственную терапию, не отмечали нежелательных лекарственных реакций при включении в комплексную терапию имунофана и имунофана и селанка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Красный плоский лишай – распространенное, хроническое рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек [8,31,35,53,192,209]. Впервые "красный лишай" был описан в 1860 году F.Herba, который нашел сходство формы кожных проявлений заболевания с растущим на камнях лишайником. В 1869 году E.Wilson дал описание проявлениям КПЛ на коже и слизистых оболочках. Термин "красный плоский лишай" предложил M. Kaposi, который используется и по настоящие дни. В России впервые подробное описание клинической картины КПЛ было дано А.Г.Полотебновым и В.М.Бехтеревым, а главный патогномоничный признак КПЛ – сетка Уикхема – была описана в 1985 году Wickham [8, 12, 31, 35, 53, 56]. В настоящее время отсутствуют точные данные о заболеваемости КПЛ, однако имеются сведения, что в структуре дерматологической заболеваемости КПЛсоставляет 1,2–5 % и достигает 35 % среди заболеваний слизистой оболочки полости рта [31, 35, 53, 154]. В 20 % случаев КПЛ поражает одновременно кожу и слизистые оболочки. Согласно современным данным отечественных и зарубежных авторов ногтевые пластины при КПЛ изменяются в 10–15 % случаев [34, 53, 208]. Тяжесть клинической картины КПЛ и их склонность к рецидивированию обусловлена как нарушениями неврогенных механизмов в патогенезе КПЛ, так и состоянием иммунитета этих больных.

На первом этапе нами был проведен клинико–статистический анализ заболеваемости 1139 больных КПЛ, проходивших лечение на базе поликлинического отделения №3 ГАУЗ «РККВД», из них 216 пациентов вошли в группу углубленного изучения, с включением клинико–лабораторных, иммунологических методов диагностики и совершенствования её терапии.

На втором этапе было проведено изучение социально–гигиенических факторов, производственных условий, образа жизни, медико–биологических факторов, медицинского обслуживания, дерматологического статуса, состояние органов и систем, проведенного лечения.

Клинико–статистический анализ заболеваемости 1139 больных КПЛ, обратившихся в ЛПУ ГАУЗ «РККВД» показал, что наибольший процент больных КПЛ (24,7 %) были выявлены с длительностью заболевания от 4 до 6 месяцев. КПЛ с локализацией на туловище в зимнее время года чаще встречался у женщин (12,2 % случаев), чем у мужчин (9,7 % случаев). Частота КПЛ с распространенным характером кожного процесса у женщин оказалась достоверно выше, чем у мужчин (47,1 % и 37,9 %, соответственно). Наиболее часто пациенты направлялись на стационарное лечение в возрасте 31–40 лет (53,6 %) и 71–80 лет (87,2 %). Из 1139 обследованных 463 больных КПЛ были госпитализированы (40,6 %) и существенно чаще с длительностью заболевания более 20 лет (92,3 %) что свидетельствовало о тяжести течения заболевания. Проведенное исследование показало, что среди всех обследованных преобладали больные с высшим образованием (31,9 % и 68,1 % у мужчин и женщин, соответственно).

В целях дальнейшего проведения иммунологических и психометрических методов исследования, изучения эффективности терапии больных с включением отечественных препаратов имунофан и селанк были подобраны две группы пациентов в подострой фазе течения КПЛ (108 человек) и хронической фазе течения КПЛ (108 человек). Средний возраст больных составил 44,5±0,70 лет. Распределение больных КПЛ показало, что наибольший процент обследованных приходился на возрастную группу от 41 до 50 лет (35,6 %), что в 1,7 раза оказалось больше, чем в возрастной группе 31–40 лет (21,3 %). Больных в возрасте 19–30 лет (11,6 %) регистрировалось в 3,1 раза меньше, чем в возрасте 41–50 лет. В возрастной группе 51–60 лет КПЛ встречался у женщин в 2,6 раза чаще, чем у мужчин (72,0 % и 27,9 %, соответственно).

При изучении сезонности обращения выявлено, что наибольшее число больных КПЛ мужчин регистрировались в осеннее (42,5 %), а женщин – в зимнее время года (47,3 %). Установлено, что мужчины обращались в 1,3 раза чаще осенью (42,5 %), чем зимой (33,3%), а женщины обращались в 1,8 раза чаще зимой (47,3 %), чем осенью (25,6 %).

По результатам исследования установлено, что большинство обследованных нами больных КПЛ проживали в городских условиях (82,4% в городе и 17,6% в сельской местности соответственно). Наибольший процент больных КПЛ, проживающих в городе составили возрастную группу 41–50 лет (87,0 %), проживающих в селе в возрастной группе 51–60 лет (23,5 %). Среди пациентов проживающих в городе чаще регистрировались больные в хронической фазе течения КПЛ (52,3 %), а среди проживающих в сельской местности наибольший процент регистрировался среди пациентов в подострой фазе течения КПЛ (60,5 %).

Изучение социального статуса больных показало, что в структуре изучения КПЛ первое место заняли служащие – 30,1 %, второе место – предприниматели – 27,8 %, третье место приходилось на долю рабочих – 20,8 %.

Наиболее высокий процент КПЛ приходился на долю обследованных, у которых подушевой доход находился на уровне прожиточного минимума, при этом низкий процент КПЛ был выявлен у больных имеющих подушевой доход выше прожиточного минимума (19,9 %). При уровне подушевого дохода ниже прожиточного минимума доля КПЛ составила 36,1 %.

По данным нашего исследования в структуре заболеваемости пациентов КПЛ 54,2 % случаев составили одинокие, 45,8 % больных состояли в браке. Среди одиноких мужчин наибольший процент больных были холостыми (26,4 %), в 24,8% случаев одинокие женщины оказались разведенными.

Оценка образа жизни показала, что больные КПЛ в 39,4 % случаев курили, в подострой фазе КПЛ курили 9,7 %, а в хронической фазе заболевания курили 29,6 % обследованных. Употребляли алкоголь 43,5 % обследованных пациентов КПЛ. При этом в подострой фазе течения заболевания употребляли 32,7 %, в хронической фазе заболевания – 47,8 % пациентов.

Изучение распространенности нервно–писихической нагрузки на рабочем месте показало, что 40,4 % обследованных пациентов КПЛ имели высокие нервно–психические нагрузки на работе. При обследовании пациентов в хроничесой фазе течения КПЛ этот показатель достигал до 52,3 %, в подострой фазе течения заболевания высокая нервно–психическая нагрузка на работе была выявлена у 25,5 % пациентов.

Среди обследованных лишь 28,7 % больных были удовлетворены своей работой. Причем, больные в подострой фазе течения КПЛ были удовлетворены работой в 19,4 % случаев, в хронической фазе течения заболевания лишь в 9,3 %.

Установлено, что у пациентов неудовлетворительные жилищные условия в хронической фазе КПЛ встречались в 4,6 раза чаще, чем у пациентов в подострой фазе КПЛ (17,1% и 3,7%, соответственно).

Характеристика питания больных КПЛ показала, что 35,6 % пациентов преимущественно употребляли мучные продукты, 25,5 % мясные, 16,6 % молочные и 22,3 % растительные продукты. При этом характер питания существенно не отличался у больных в подострой и хронической фазе течения заболевания.

Наиболее высокий процент приходился на долю типичной формы КПЛ в подострой фазе течения заболевания (31,0 %), у пациентов с хронической фазой течения заболевания также наиболее часто выявлялась типичная форма КПЛ (26,4 %).

Типичная форма клинического течения КПЛ выявлена у 57,4 % обследованных, гипертрофическая – 16,7 %, кольцевидная – 10,6 % атрофическая – 4,2%, пигментная – 7,4 %, фолликулярная форма – 3,7 %. Так, типичная (классическая) форма красного плоского лишая наблюдалась у 124 пациентов, что составило 57,4 % от общего числа больных, из них у 80 женщин (62,0 %) и 44 мужчин (50,6 %). Типичная форма наблюдалась у 67 пациентов с длительностью заболевания от 1 до 6 месяцев и у 57 пациентов с длительностью заболевания более 6 месяцев (31,0 % и 26,4 % соответственно).

Сочетанное поражение кожных покровов и слизистых оболочек полости рта наблюдалось у 58 пациентов (26,8 %), причем преимущественно у больных в хронической фазе КПЛ. Так поражение кожных покровов и слизистых оболочек полости рта наблюдалось у 22 (20,4 %) пациентов в подострой фазе и 36 (33,3 %) пациентов в хронической фазе КПЛ. Поражение слизистой оболочки полости рта локализовались преимущественно на слизистой оболочке щек (84,5 %), губ (12,1 %), боковых поверхностях языка (20,7 %), десен (15,5 %).

У 185 (85,6 %) больных из 216 обследованных патологический процесс локализовался в области верхних конечностей (плечи, предплечья, кисти), среди них у 32 (14,8 %) мужчин и 60 (27,8 %) женщин в подострой фазе и у 35 (16,2 %) мужчин и 58 (26,8 %) женщин в хронической фазе течения заболевания. Наиболее часто высыпания локализовались в области предплечий и кистей. У 66 пациентов (30,5 %) высыпания локализовались в области нижних конечностей (бедро, голень, стопа), среди них 20 (9,2 %) мужчин и 11 (5,1 %) женщин в подострой фазе и 14 (6,5 %) мужчин и 15 (6,9 %) женщин в хронической фазе течения заболевания. Чаще высыпания локализовались в области голеней и стоп. У 72 пациентов (33,3 %) наблюдались высыпания в области туловища, среди них 12 (5,6 %) мужчин и 26 (12,0 %) женщин в подострой фазе КПЛ и 10 (4,6 %) мужчин и 24 (11,1 %) женщин в хронической фазе

Наиболее информативным в изучении подострой фазы КПЛ являлась распространённость патологического процесса. Так, по нашим данным у пациентов в подострой фазе КПЛ высыпания в 85,2 % случаев локализовались на коже верхних конечностей (плечи, предплечья, кисти), в 25,9 % случаев – на коже нижних конечностей (бедро, голень, стопа) и в 38,9 % случаев – на коже туловища.

Заболевания органов пищеварительной системы встречались у 15,7 % пациентов в подострой фазе КПЛ, заболевания органов дыхательной системы – у 18,0 %, сердечно–сосудистые заболевания – у 10,6 %, заболевания мочеполовой системы – у 7,4 %, эндокринная патология – у 4,6 % пациентов, заболевания костной системы – у 3,7 %, заболевания кожи и придатков – у 2,8 %, заболевания нервной системы – у 1,8 % пациентов в подострой фазе КПЛ, заболевания других органов и систем регистрировались существенно реже.

У больных КПЛ мужчин чаще регистрировались заболевания пищеварительной системы (23,1 %), у женщин – заболевания сердечно–сосудистой системы (25,0 %). У больных в подострой фазе КПЛ мужчин чаще регистрировались заболевания органов дыхательной системы и ЛОР–органов (18,0 %), больных в хронической фазе КПЛ – заболевания сердечно–сосудистой системы (27,8 %). Наследственная отягощённость в подострой фазе КПЛ была выявлена у 4 (3,7 %) больных.

При изучении структуры сезонности обращения больных в подострой фазе течения КПЛ в ЛПУ было выявлено, что на долю обратившихся за медицинской помощью зимой приходилось 35,2 % обследованных, осенью обратившихся выявлялось до 33,3 %, весной до 17,6 %, летом до 13,9 %.

Больные в подострый период заболевания с длительностью болезни от 5 до 6 месяцев, обращались за медицинской помощью в амбулаторно–поликлиническое учреждение в 2,3 раза чаще (29,6 %), чем с длительностью заболевания в 1–2 месяца (13,0 %). Больше половины больных в подострой фазе КПЛ имели неблагоприятный микроклимат в семье (55,6 %).

В структуре заболеваемости у больных в хронической фазе течения КПЛ преобладала типичная форма (52,8 %) заболевания.

Среди пациентов в хронической фазе расположение патологического процесса в области верхних конечностей (плечи, предплечья, кисти) КПЛ составило 86,1 %, нижних конечностей (бедро, голень, стопа) – 38,2 % и высыпания в области туловища – 39,8 %, в области лица – 3,7 %. По результатам нашего исследования, в хронической фазе течения КПЛ количество пораженных анатомических зон оказалось в 2 раза больше, чем количество пораженных зон в подострой фазе КПЛ.

Наиболее часто среди сопутствующей патологии в хронической фазе красного плоского лишая встречались сердечно–сосудистые заболевания – 27,8 %, заболевания органов пищеварительной системы – 21,3 %, заболевания мочеполовой системы – 13,4 %, эндокринная патология – 12,0 %, заболевания органов дыхательной системы – 12,0%, заболевания нервной системы – 8,3 %, заболевания кожи и придатков – 6,9 %, новообразования – 4,2 %, заболевания костной системы – 5,6 %, заболевания других органов и систем регистрировались существенно реже.

Семейный характер течения заболевания прослеживался у 5 (4,6 %) больных в хронической фазе течения КПЛ.

При изучении сезонности обращения выявлено, что большинство больных в хронической фазе КПЛ обращались за помощью в 3,9 раза чаще зимой (48,1 %) и осенью (31,5 %), чем весной и летом.

Больные в хронической фазе КПЛ с длительностью болезни от 1 до 5 лет обращались за медицинской помощью в амбулаторно–поликлиническое учреждение в 2 раза чаще (28,7 %), чем с длительностью заболевания в 6–8 месяцев (13,9 %), а также в 1,9 раза чаще, чем с длительностью заболевания 6–10 лет (14,8 %) и в 10 раза чаще, чем с длительностью заболевания более 20 лет (2,8 %).

У больных в период обострения хронической фазы КПЛ в 1,1 раза чаще регистрируется неблагоприятный микроклимат на работе (68,2 %), чем неблагоприятный микроклимат в семье (60,2 %).

На основании изучения распространенности клинико–социальных факторов при КПЛ нами был проведен корреляционный анализ влияния наиболее значимых факторов на развитие КПЛ. Наиболее достоверное влияние на развитие КПЛ оказало наличие у пациентов сердечно–сосудистых заболеваний и нарушения пищеварительной системы, при этом выявлена корреляционная связь $r_{xy}=0,987\pm0,051$ ($p<0,001$), второе место заняли факторы наличия возраста от 41 до 60 лет $r_{xy}=0,968\pm0,055$ ($p<0,001$), третье место – рабочие профессии $r_{xy}=0,887\pm0,517$ ($p<0,001$), четвертое место занял фактор наличия Индекса ILP от 10 до 18 баллов $r_{xy}=0,783\pm0,053$ ($p<0,01$), пятое – высокое нервно–психическое напряжение $r_{xy}=0,772\pm0,050$ ($p<0,01$), шестое место – неблагоприятный климат на работе и в семье $r_{xy}=0,723\pm0,047$ ($p<0,01$), седьмое место занял фактор длительности течения болезни от 1 до 6 и от 7 до 12 месяцев $r_{xy}=0,716\pm0,061$ ($p<0,01$), корреляционная связь средней степени установлена между неудовлетворительными жилищными условиями $r_{xy}=0,698\pm0,040$ ($p<0,01$), сезонностью заболевания $r_{xy}=0,617\pm0,043$ ($p<0,05$), полом $r_{xy}=0,532\pm0,540$

($p<0,05$), характером питания $r_{xy}=0,421\pm0,039$ ($p<0,05$). В тоже время слабая корреляционная связь выявлена между курением $r_{xy}=0,314\pm0,038$ ($p<0,05$), низким уровенем подушевого дохода $r_{xy}=0,347\pm0,037$ ($p<0,05$).

Проводилась оценка дерматологического статуса, жалоб больного на момент обследования, длительности течения дерматоза, локализации очага, наличии сезонности заболевания, с учетом возможных причин возникновения и обострения дерматоза, симметричности кожного процесса, локализации, распространенности, окраски элементов, четкости границ очагов поражения, наличии на их поверхности сетки Уикхема, морфологических элементы сыпи (полигональных, пурпурных, пруригинозных папул с плоской, блестящей поверхностью и пупковидным вдавлением в центре), симметричности, преимущественной локализации, определялся индекс распространенности и тяжести КПЛ ILP, индекс зуда Пруриндекс.

По нашим данным, при клиническом обследовании больных в подострой фазе КПЛ индекс ILP составил 11,6±0,40 баллов. Минимальный индекс ILP, был равен 4 баллам (выявлен у 3 больных подострой КПЛ (1,4 %) с локальными проявлениями). В структуре заболеваемости наибольшее число больных в подострой фазе КПЛ (55,6 %) соответствовала индексу распространённости и тяжести КПЛ ILP в пределах 10,0–18,0 баллов.

При клиническом обследовании больных в хронической фазе течения КПЛ индекс ILP составил 12,9±0,41 баллов. В структуре заболеваемости наибольшее число больных в хронической фазе течения КПЛ (58,3 %) соответствовала индексу распространённости и тяжести КПЛ ILP в пределах 10,0–18,0 баллов. Максимальный индекс ILP, который выявлен у пациента с распространенной формой в хронической фазе течения КПЛ был равен 24 баллам.

Коморбидное течение болезней имеет свои клинические особенности. Сопутствующая патология, являясь одной из составляющих полиморбидного комплекса, отражает с одной стороны патогенетическую связь КПЛ и ТДР, а с другой – оказывает взаимоотягощающее влияние. Поэтому, при коморбидном течении КПЛ и ТДР необходимо не только предвидеть возможность появления сопутствующих заболеваний, но и учитывать Индекс распространенности и тяжести КПЛ ILP и Пруриндекс у больных КПЛ с ТДР, особенно при хронической фазе течения КПЛ.

Проводились иммунологическое и психометрическое исследование у больных КПЛ. По результатам исследования, средний суммарный балл показателя тревоги шкалы HARS у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР был выше в 2 раза по сравнению с группой больных в хронической фазе КПЛ и в 2,3 раза выше у больных в подострой фазе КПЛ с ТДР по сравнению с группой больных в подострой фазе КПЛ ($p<0{,}001$). Средний суммарный балл показателя депрессии по шкале BDI был выше в 2,6 раза у больных с ТДР как в группе больных в хронической фазе КПЛ, так и в подострой фазе КПЛ ($p<0{,}001$). Суммарный балл DLQI в группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР оказались достоверно больше, чем в группе больных в подострой фазе КПЛ ($p<0{,}001$).

Как у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР наблюдалось достоверное повышение показателя 5–НТ на 65,6 % и 65,5% соответсвенно. В тоже время у больных в хронической фазе течения КПЛ как в группе больных КПЛ с ТДР, так и КПЛ без ТДР наблюдалось достоверное снижение показателя 5–НТ на 17,8 % и 17,8 %, соответственно и достоверное повышение содержания МАО–А на 37,5 % и 36,2 %, соответственно.

Результатами исследования установлено, что как в группе обследованных больных КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР в подострой и в хронической фазе течения КПЛ отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО–α. Как в группе обследованных больных в подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ–2 и ИНФ–γ. В тоже время, достоверное повышение содержания этих иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ–2 и ИНФ–γ) в группе больных КПЛ регистрировалось только у пациентов в подострой фазе течения КПЛ. У пациентов в хронической фазе течения красного плоского лишая как в группе обследованных больных КПЛ с ТДР, так и в группе больных КПЛ без ТДР отмечалось достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ–1β.

В группе в подострой фазе течения КПЛ регистрировалось достоверное снижение показателей АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,01$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) в сыворотке крови и достоверное повышение CD3+лф ($p<0,05$), CD4+лф ($p<0,001$), индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови. У больных в хронической фазе течения КПЛ было зарегистрировано достоверное снижение показателей содержания АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,05$), индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$), и достоверное повышение показателей CD16+лф ($p<0,05$), CD8+лф ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$).

Таким образом, в группе подострой фазы течения КПЛ с ТДР регистрировалось достоверное снижение показателей АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD8+лф ($p<0,01$), CD20+лф ($p<0,01$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) и достоверное повышение CD3+лф ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,001$), значений индекса CD4/CD8 ($p<0,05$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови. У больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР было зарегистрировано достоверное снижение показателей: АФП, ФЧ, ФАН ($p<0,05$), комплементарной активности сыворотки крови ($p<0,001$), CD4+лф ($p<0,001$), значений индекса CD4/CD8 ($p<0,001$), CD20+лф ($p<0,05$), Ig A, Ig G, Ig M ($p<0,001$) и достоверное повышение показателей: CD16+лф ($p<0,01$), CD3+лф ($p<0,05$), CD8+лф ($p<0,001$), ЦИК ($p<0,05$) в сыворотке крови.

Изучение адгезивной молекулы у больных КПЛ показало, что уровень показателя SELP в крови достоверно был повышен во всех группах обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ, и КПЛ с ТДР ($p<0,001$).

На пятом этапе проводился клинико–организационный эксперимент. Изучение клинической эффективности лечения КПЛ имунофаном и имунофаном и селанком проводилось у 216 пациентов. Для рандомизированного исследования эффективности лечения все больные КПЛ были разделены на восемь групп. Имунофан получали больные третьей и четвертой, седьмой и восьмой группы (108 человек). Селанк получали больные четвертой и восьмой группы (54 человека). В качестве оценки эффективности лечения больных КПЛ использовались результаты иммунологического мониторинга, проведенного до и после лечения больных с включением отечественного препарата имунофан и сочетание иммунофана и селанка, проводилось психометрическое исследование у больных КПЛ с ТДР. Для рандомизированного исследования эффективности лечения все больные КПЛ были разделены на восемь групп.

В первую группу вошло 27 человек в подострой фазе течения КПЛ, которым была назначена базисная терапия (цетиризин по 10 мг 1 раз в сутки внутрь 10 дней, наружно нефторированная гормональная мазь).

Вторую группу вошло 27 человек в подострой фазе течения КПЛ с ТДР, которым была назначена базисная терапия (цетиризин по 10 мг 1 раз в сутки внутрь 10 дней, наружно нефторированная гормональная мазь).

В третью группу включены 27 больных в подострой фазе течения КПЛ. В этой группе был назначен имунофан в сочетании со средствами базисной терапии. Имунофан больные получали по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней.

Четвертую группу составили 27 больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР. В этой группе был назначен имунофан в сочетании со средствами базисной терапии. Имунофан больные получали по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней и дополнительно селанк в форме 0,15% назальных капель путем введения ежедневно по две капли в каждую ноздрю 3 раза в день курсом 10 дней.

В пятую группу включены 27 человек в хронической фазе течения КПЛ, которые получали только базисную терапию.

В шестую группу включены 27 человек в хронической фазе течения КПЛ с ТДР, которые получали только базисную терапию.

В седьмую группу вошли 27 больных в хронической фазе течения КПЛ, которые получали имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней в комбинации с базисным лечением.

В восьмую группу вошли 27 больных в период обострения хронической стадии КПЛ с ТДР, которые получали имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течении 10 дней и дополнительно селанк в форме 0,15% назальных капель путем введения ежедневно по две капли в каждую ноздрю 3 раза в день курсом 10 дней в комбинации с базисным лечением.

Контрольную группу составили 35 человек, в возрасте от 19 до 60 лет, не имеющих кожных заболеваний.

Включение в комплексную терапию больных КПЛ имунофана и больных КПЛ с ТДР имунофана и селанка оказывает положительный эффект на динамику клинической симптоматики с сохранением полученных результатов на отдаленных сроках наблюдения. При этом больные как в подострой так и в хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР хорошо переносили лекарственную терапию, не отмечали нежелательных лекарственных реакций при включении в комплексную терапию имунофана и имунофана и селанка.

Результатами проведенного исследования установлено, что применение в комплексной терапии имунофана позволяет добиться клинического улучшения в дерматологическом статусе на 87,8 % больных в подострой фазе течения КПЛ и на 86,2 % в хронической фазе течения КПЛ, что свидетельствуют об эффективности комплексной терапии с включением имунофана, а также добиться клинического улучшения в дерматологическом статусе на 88,1 % больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР и на 89,5 % в хронической фазе течения КПЛ с ТДР, что свидетельствуют об эффективности комплексной терапии с включением имунофана и селанка.

Как у больных в подострой фазе течения, так и у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР при лечении с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное снижение показателя 5–НТ на 35,3 % и 17,9 %, соответственно и достоверное снижение показателя МАО–А на 15,5 % и 29,0 %, соответственно.

У обследованных больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное уменьшение уровня ФНО–α. У больных в подострой фазе течения КПЛ при лечении с использованием имунофана регистрировалось достоверное уменьшение показателя ИЛ–2, ИНФ–γ, а у больных в хронической фазе течения КПЛ при лечении с использованием имунофана регистрировалось достоверное уменьшение уровня ИЛ–1β. При лечении больных с ТДР как подострой, так и в хронической фазе течения КПЛ с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное уменьшение показтелей ИЛ–2, ИНФ–γ. В тоже время у больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР при лечении с использованием имунофана и селанка регистрировалось достоверное уменьшение показателя ИЛ–1β.

У обследованных больных в подострой фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное снижение показателя CD4+лф, CD3+лф, значения индекса CD4/CD8, У пациентов в подострой фазе течения КПЛ с ТДР после завершения комплексного лечения с применением имунофана и селанка отмечалась достоверное повышение CD20+лф. У пациентов в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное понижение показателя CD8+лф, достоверное повышение показателей CD4+лф, CD20+лф, индекса CD4/CD8. У пациентов хронической фазе течения КПЛ с ТДР после завершения комплексного лечения с применением имунофана и селанка отмечалась достоверное снижение CD3+лф.

У обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное повышение уровней Ig A, Ig G, Ig M и достоверное снижение показателя ЦИК.

Как в группе пациентов подострой, так и в группе больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка отмечалось достоверное увеличение пониженного уровня CD20+лф. В тоже время после проведения комплексной терапии в сочетании с имунофаном достоверное увеличение пониженного уровня CD20+лф отмечалось только больных в хронической фазе течения КПЛ.

Результатами нашего исследования установлено, что адгезивная молекула SELP играет важную роль в иммуноадгезии у больных КПЛ. Можно полагать, что показатель адгезивной молекулы SELP в периферической крови у больных КПЛ может быть использован как критерий оценки развития патологического процесса и эффективности терапии. Изучение адгезивной молекулы SELP может обеспечить более глубокое понимание опосредовании адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления у больных КПЛ.

Изучение адгезивной молекулы SELP способствует более детальному пониманию различных патологических вариантов течения КПЛ. Чрезмерное накопление нейтрофилов на поверхности эндотелия, сопровождающееся высоким показателя адгезивной молекулы SELP, связано с протекающим воспалительным процессом у больных КПЛ. Подъем показателя адгезивной молекулы SELP у пациентов КПЛ подтверждает наличие нарушений иммунной системы, участвующей в патогенезе данного заболевания.

У обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения КПЛ как в группе пациентов с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови концентрации адгезивной молекулы SELP ($p<0,001$).

Таким образом, при наличии клинической картины, характеризующейся рецидивирующим течением, трудно поддающейся традиционным методам лечения, нами установлена целесообразность одновременного назначения лекарственных средств с иммунотропным и анксиолитическим действием. Включение в комплекс терапии больных КПЛ имунофана и в сочентании имунофана и селанка хорошо переносилось больными, что способствовало коррекции нарушений провоспалительных цитокинов, нормализации концентрации адгезивной молекулы SELP, показателей 5–HT, МАО–А, адаптивного звена иммунитета, позволяло существенно сократить редукцию клинической картины и продлить ремиссию при этом заболевании.

ВЫВОДЫ

1. Изучение клинико–социальных факторов у пациентов КПЛ показало, что наиболее высокий процент КПЛ обнаружен у лиц старше 51 года (54,9 %), у лиц женского пола (62,1 %) в 30,1 % случаев среди служащих, 20,8 % – среди рабочих профессий, в 82,4 % случаев проживающих в городской, 17,6 % – в сельской местности. Типичная форма клинического течения КПЛ выявлена у 57,4 % обследованных, гипертрофическая – 16,7 %, кольцевидная – 10,6 % атрофическая – 4,2 %, пигментная – 7,4 %, фолликулярная форма – 3,7 %. КПЛ встречался у мужчин в 1,3 раза чаще осенью чем зимой (42,5 %), а у женщин в 1,8 раза чаще зимой чем осенью (47,3 %). Индекс распространенности и тяжести КПЛ ILP от 10 до18 баллов обнаруживался в 56,9 % случаев, в 27,8 % случаев пациенты в хронической фазе течения КПЛ имели сердечно–сосудистые заболевания, 21,3 % – заболевания пищеварительной системы.

2. Установлено наличие сильной корреляционной связи между клинико–социальными факторами и КПЛ у пациентов, имеющих сердечно–сосудистые заболевания (r_{xy}=0,987±0,051, p<0,001), возраст от 41 до 60 лет (r_{xy}=0,968±0,055, p<0,001), рабочие профессии (r_{xy}=0,887±0,517, p<0,001), высокое нервно–психическое напряжение (r_{xy}=0,772±0,050, p<0,01). Корреляционная связь средней степени выявлена между неудовлетворительными жилищными условиями (r_{xy}=0,698±0,040, p<0,01), сезонностью заболевания (r_{xy}=0,617±0,043, p<0,05), полом r_{xy}=0,532±0,040 (p<0,05), характером питания (r_{xy}=0,421±0,039, p<0,05), слабая корреляционная связь – между курением (r_{xy}=0,314±0,038, p<0,05), низким уровем подушевого дохода (r_{xy}=0,347±0,037, p<0,05).

3. Выявлены особенности иммунных нарушений при КПЛ, которые характеризовались в подострой и хронической фазе течения у больных КПЛ и КПЛ с ТДР достоверным повышением концентрации адгезивной молекулы SELP (p<0,001), показателя ФНО–α (p<0,001), достоверным снижением CD20+лф (p<0,05). В подострой фазе течения у больных КПЛ и КПЛ с ТДР – достоверным

повышением показателей ИНФ–γ (p<0,05), ИЛ–2 (p<0,001), CD4+лф (p<0,001), а также достоверным снижением CD8+лф (p<0,01). В хронической фазе течения у больных КПЛ и КПЛ с ТДР – достоверным повышением ИЛ–1β (p<0,001), CD8+лф (p<0,001), CD16+лф (p<0,05), достоверным снижением CD4+лф (p<0,05), а также у больных КПЛ с ТДР в хронической фазе течения достоверным повышением показателей ИЛ–2 (p<0,001) и ИНФ–γ (p<0,05). Полученные данные явились критерием для проведения рациональной иммунокорегирующей терапии этих больных.

4. Установлено, что в подострой фазе течения КПЛ выявлено существенное повышение показателя 5–НТ в сыворотке крови (1,317±0,071 и 1,318±0,072 у больных КПЛ и КПЛ с ТДР, соответственно, при 0,796±0,031 у здоровых, p<0,001), в хронической фазе течения КПЛ произошло снижение показателя 5–НТ (0,654±0,03 и 0,654±0,031 у больных КПЛ и КПЛ с ТДР, соответственно, при 0,796±0,031, контрольной группе, p<0,001) и повышение содержания МАО–А в сыворотке крови (23,222±1,006 и 23,000±1,049, у больных КПЛ и КПЛ с ТДР, соответственно, при 16,889±1,036 в группе контроля, p<0,001), что позволило обосновать проведение рациональной анксиолитической терапии этих больных.

5. Разработанная и научно обоснованная программа патогенетической терапии больных КПЛ и КПЛ с ТДР путем применения отечественного препарата имунофан в сочетании со средствами базисной терапии позволила добиться в подострой фазе течения КПЛ клинического улучшения дерматологического статуса на 87,8 % и сократить редукцию клинической картины на 35,0 %, в хронической фазе течения КПЛ улучшения дерматологического статуса на 86,2 % и сократить редукцию клинической картины на 26,1 % (патент на изобретение № 2564907). Использование в терапии больных КПЛ с ТДР препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии позволила добиться в подострой фазе течения КПЛ с ТДР улучшения дерматологического статуса на 88,1 % и сократить редукцию клинической картины на 47,6 %, в хронической фазе течения КПЛ с ТДР улучшения дерматологического статуса на 89,5 %, сократить редукцию клинической картины на 37,5 % (патент на изобретение № 2629601).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным КПЛ с частыми обострениями в хронической фазе течения, имеющих неблагоприятные клинико–социальные, медико–биологические факторы в анамнезе, рекомендуется провести исследование провоспалительных цитокинов сыворотки крови.

2. При диагностике у больных КПЛ тревожно-депрессивных расстройств рекомендуется исследовать состояние показателей 5−HT и MAO−A для оценки тяжести, прогноза проводимой терапии. Маркерными параметрами могут являться в подострой фазе течения КПЛ повышение показателя 5−HT в сыворотке крови выше 0,796±0,031, в хронической фазе течения КПЛ снижение показателя 5−HT ниже 0,796±0,031 и повышение содержания MAO−A в сыворотке крови выше 16,889±1,036.

3. Пациентам, имеющим нарушения показателей провоспалительных цитокинов, адгезивной молекулы SELP и длительной клинической симптоматикой на фоне базисной терапии рекомендуется включить в комплексную терапию имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течение 10 дней.

4. Пациентам КПЛ с ТДР, длительной клинической симптоматикой, имеющим нарушения показателей провоспалительных цитокинов, нарушения показателей 5−HT и MAO−A на фоне базисной терапии рекомендуется включить в комплексную терапию имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течение 10 дней и дополнительно селанк в форме 0,15 % назальных капель путем введения ежедневно по две капли в каждую ноздрю 3 раза в день курсом 10 дней. Критерием эффективности служит нормализация показателей провоспалительных цитокинов, адгезивной молекулы SELP, показателей 5−HT и MAO−A сыворотки крови, исчезновение клинических симптомов заболевания. Данные препараты рекомендуется применять в условиях амбулаторного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МО – медицинская организация

ГАУЗ РККВД – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический кожно–венерологический диспансер»

КПЛ – красный плоский лишай

ТДР – тревожно-депрессивные расстройства

ИЛ–1β – интерлейкин–1β

ИЛ–2 – интерлейкин–2

ИНФ–γ – интерферон–γ

ФНО–α – фактор некроза опухоли–α

SELP – адгезивная молекула sP–селектин

5–HT – 5–гидрокситриптамин

МАО–А – моноаминоксидаза типа А

DLQI – дерматологическй индекс качества жизни

ILP – Index Lichen Planus, индекс распространенности и тяжести красного плоского лишая

HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale, шкала тревоги Гамильтона

BDI – Beck Depression Inventory, шкала депрессии Бека

АФП – активность фагоцитарного показателя

ФЧ – фагоцитарный показатель

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов

CD лф – лимфоциты

CD4/CD8 – индекс Т–хелперы/Т–супрессоры

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Ig – иммуноглобулин

M±m – M – средее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего

ЦОГ–2 – циклооксигеназа – 2

ЦсА – циклоспорин–А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов, А.Р. Модификация цитокинового профиля у больных красным плоским лишаем Реаферон–ЕС Липинтом / А.Р. Антонов, Е.В. Тихонова, Ю.В. Начаров и др. // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 9. – С. 95–97.

2. Артемина, Е. М. Роль фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе красного плоского лишая и псориаза / Е.М. Артемина, Ю.М. Штода, Н.А. Слесаренко и др Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 10. – С. 539–542.

3. Арутюнов, С.Д. Современные аспекты лечения эрозивно–язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / С.Д. Арутюнов, В.Б. Акинфиева, Ю.Н. Перламутров // Росс. стомат. журнал. – 2007. – № 2. – С. 17–20.

4. Байтяков, В. В. Хронические лихены: учеб–метод. пособие / В. В. Байтяков, О. В. Дикова. – Саранск: Изд–во Мордов. ун–та, 2010. – 44 с.

5. Баркова, С.В. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.21 / Баркова Софья Викторовна. – Волгоград, 2007. – 136 с.

6. Бишарова, А.С. Красный плоский лишай / А.С. Бишарова // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 44.

7. Бутов, Ю.С. Изменения реологических свойств крови у больных различными формами красного плоского лишая / Ю.С. Бутов, Т.В. Анисимова // Вестн.Рос.гос.мед.ун–та. – 2004. – № 1. – С. 24–27.

8. Васильева, Е.С. Обоснование клинической эффективности мононатриевой соли изолейцил–глутамил–триптофана у больных красным плоским лишаем: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.10 / Васильева Екатерина Сергеевна. –М., 2016. – 27 с.

9. Ганковская, Л.В. Факторы врожденного иммунитета в патогенезе красного плоского лишая / Л.В. Ганковская, А.А. Шахнович // Вестник РГМУ. – 2012. – № 1. – С. 71–74.

10. Гаранян, Л.Г. Циклоспорин А в дерматологии / Л.Г. Гаранян, Д.В. Авагян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 5. – С. 8–16.

11. Глазкова, Ю.П. Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и губ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Глазкова Юлия Павловна. – М., 2013. – 22 с.

12. Довжанский, С.И. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая / С.И. Довжанский, Н.А. Слесаренко // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 6. – С. 348–350.

13. Дороженок, И.Ю. Клинико–терапевтические аспекты расстройств тревожного спектра в дерматологической практике (опыт применения Афобазола) / И.Ю. Дороженок // Психиатрия и психофармакотерапия им.П.Б.Ганнушкина. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 29–33.

14. Дороженок, И.Ю. Психосоматические аспекты красного плоского лишая / И.Ю. Дороженок, Е.С. Снарская, В.Г. Шенберг // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 43–49.

15. Дороженок, И.Ю. Психосоматические аспекты красного плоского лишая / И.Ю. Дороженок, Е.С. Снарская, В.Г. Шенберг // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С 43–49.

16. Ерина, А.Ю. Применение полупроводникового лазера больным с красным плоским лишаем / А.Ю. Ерина, М.С. Романов // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2015. – Vol. 5. – Issue 11. – P. 1278–1279.

17. Жукова, О.В. Комбинированная ультрафиолетовая терапия в лечении больных распространенной формой красного плоского лишая / О.В. Жукова, К.Ю. Федотова, Л.С. Круглова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. – № 4. – С. 7–8.

18. Жукова, О.В. Сочетанное ультрафиолетовая фототерапия в лечении больных красным плоским лишаем / О.В. Жукова, Л.С. Круглова // Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии: Сборник статей научно–

практической конференции дерматонвенерологов Центрального федерального округа РФ 4–5 июня 2014 г.Сборник статей. – М., 2014. – С. 51–53.

19. Загородняя, Е. Б. Патоморфологический, иммуногистохимический и цитологический анализ красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: дис. ... канд.. мед. наук: 14.03.02 / Загородняя Екатерина Борисовна. – М., 2012. – 199 с.

20. Кунгуров, С.В. Этиология, патогенез и терапия красного плоского лишая (обзор литературы) / С.В, Кунгуров, В.И. Прохоренков ,А.С. Солнцев и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2003. – Т. 25. – № 1. – С. 59–64.

21. Лебедев, В.В. Имунофан (Разработка, клинико–экспериментальное изучение и внедрение в практику): автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.10. – Москва, 1997. – 61 с.

22. Лебедев, В. В. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В.В. Лебедев, Т.М. Шелепова, О.Г. Степанов и др. Под ред. В. И. Покровского // М.: Праминко, 1998. – 120 с.

23. Лебедев, В. В. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения / В.В. Лебедев // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 25.

24. Левшин, Р.Н. Эффективность комбинированного применения структурно–резонансной терапии и полихроматического поляризованного света у больных красным плоским лишаем / Р.Н. Левшин, Л.С. Круглова, Н.Б. Корчажкина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 66–70.

25. Летаева, О.В. Красный плоский лишай. Обзор литературы / О.В. Летаева, Н.Н. Филимонкова // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 08(86). – С. 105–109.

26. Летаева, О. В. Клинико–патогенетическая характеристика больных красным плоским лишаем и обоснование терапии: дис. ... канд.. мед. наук: 14.01.10 / Летаева Ольга Владимировна. – Екатеринбург, 2012. – 153 с.

27. Ломоносов, К.М. Красный плоский лишай / К.М. Ломоносов // Лечащий врач. – 2003. – №9. – С. 30–31.

28. Лукьянов, А.М. Современная терапия больных красным плоским лишаем / А.М. Лукьянов, О.В. Артамонова // Рецепт. – 2008. – № 3(59). – С. 106–114.

29. Лыкова, С. Г. Доброкачественные и злокачественные новообразования внутренних органов как фактор, осложняющий течение дерматозов / С. Г. Лыкова, М. В. Ларионова // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2003. – № 5. – С. 20–22.

30. Молочков, В.А. Фотоферез в дерматовенерологии / В.А. Молочков, А.В. Кильдюшевский, А.В. Молочков. – М.: БИНОМ, 2014. – 152 с.

31. Молочков, А.В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая / А.В. Молочков, А.В. Кильдюшевский, Ю.В. Молочкова // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (2). – С. 213–220.

32. Молочков, В.А. К совершенствованию терапии красного плоского лишая / В.А. Молочков, А.В. Молочков, О.Э Переверзева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – № 2. – С. 7–9.

33. Молочкова, Ю.В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в комплексном лечении красного плоского лишая: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 / Молочкова Юлия Владимировна. – Москва, – 2014. –168 с.

34. Молочкова, Ю.В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы / Ю.В.Молочкова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 200 с.

35. Мохаммад, А. Эффективность терапии больных красным плоским лишаем кларитином и инмунофероном с учетом состояния интерферонов, иммунокомпетентных клеток: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Ариф Мохаммад Афтореф. – М., 1996. – 23 с.

36. Мурашкин, Н.Н. Оценка эффективности антигистаминных лекарственных препаратов в комплексной терапии зудящих дерматозов с

хроническим течением / Н.Н. Мурашкин, М.И. Глузмин, А.И. Материкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 84–87.

37. Мясоедов, Н. Ф. Иммуномодулирующее действие селанка у больных с тревожно–астеническими расстройствами / О.Н. Учакина, П.Н. Учакин, Н.Ф. Мясоедов и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 5. – С. 1–4.

38. Незнамов Г.Г. Селанк оригинальный пептидный анксиолитик. Информационные материалы / Г.Г. Незнамов, Е.С. Телешова, Т.С. Сюняков. Под руководством акад. РАН Н.Ф. Мясоедова, акад. РАМН С.Б. Середенина // – Москва. – 2011. – 48 с.

39. Невозинская, З. Оптимизация фармакотерапии плоского лишая: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Невозинская София. – М., 2007. – 124 с.

40. Олисова, О.Ю. Красный плоский лишай / О.Ю. Олисова, В.В. Чикин, А.А. Минеева // Клинические рекомендации. – 2015. – 15 с.

41. Олисова, О.Ю. Влияние фототерапии узкого спектра 311 нм на иммунологический профиль больных распространенными формами красного плоского лишая / О.Ю. Олисова, А.В. Микрюков, В.И. Малий // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 260–262.

42. Оскольский, Г.И. Оценка состояния провоспалительных цитокинов ротовой жидкости у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта в динамике лечения иммуномодулятором «неовир» / Г.И. Оскольский // Дальневосточный мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 62–64.

43. Петрова, Л.В. Местное применение циклоспорина А в терапии различных клинических форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.В. Петрова, Л.В. Ильина // Вестн. дерматолог. и венерол. – 2005. – № 2. – С. 29–31.

44. Петрова, Л.В. Применение циклоспорина А в современной дерматологической практике/ Л.В. Петрова, Л.В. Ильина // Вестн. дерматолог. и венерол. – 2005. – № 1. – С. 22–25.

45. Питерская, Н.В. Лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полоскти рта с примененим лазеротерапии в сочетании с препаратом «холисал–гель» / Н.В. Питерская, Л.И. Рукавишникова, Т.Н. Радышевская и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2(46). – С. 118–120.

46. Плиева, Л. Р. Кислородно–озоновая терапия в комплексном лечении больных красным плоским лишаем (клинико–лабораторное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Плиева Лина Ростиславовна. – М., 2005. – 22 с.

47. Покровский, В. И. Имунофан – пептидный препарат нового поколения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения / В.И. Покровский, В. В. Лебедев, Т.М. Шелепова и др. // Практикующий врач. – 1997. – № 12. – С. 14–15.

48. Потекаев, Н.С. Случай экзацербации красного плоского лишая на фоне иммуномодулирующей терапии / Н.С. Потекаев, Л.Р. Плиева, С.И. Шкребец и др. // Клинич. дермат. и венер. – 2010. – № 6. – С. 23–25.

49. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. –М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

50. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – Пер с англ. –М.: Мир, 2000. – 592 с.

51. Ростовщикова, М.В. Аутофлора кожи при красном плоском лишае: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.00.07 / Мария Владимировна Ростовщикова. – Волгоград. – 2009. – 23 с.

52. Самцов А.В. Кожные и венерически болезни / А.В. Самцов, В.В. Барбинов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – 314 с.

53. Сапунцова, С.Г. Биогенез свободных радикалов и селеновый статус у больных красным плоским лишаем и атопическим дерматитом / С.Г. Сапунцова, О.А. Лебедько, Ю.Г. Ковальский и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 92–95.

54. Сергеев, Ю.В. Опыт применения современных антигистаминных средств в дерматологической практике / Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 56–63.

55. Симкачева, М.В. Тимодепрессин в комплексной терапии больных гипертрофической формой красного плоского лишая / М.В. Симкачева, М.В. Щеткина, Е.А. Козулин и др. // Вестник последипломного медицинского образования. – 2005. – № 11. – С. 54–55.

56. Слесаренко, Н. А. Сравнительный анализ клинической эффективности общей ПУВА–терапии и средневолнового узкополосного ультрафиолетового облучения у больных красным плоским лишаем / Н.А. Слесаренко, И.С. Малофеева, Л.Ф. Фатхулина // Санкт–Петербургские дерматологические чтения: мат. IV Росс. науч.–практ. конф. – СПб, 2010. – С. 134–135.

57. Слесаренко, Н.А. Сравнительный анализ разных видов фототерапии у больных красным плоским лишаем / Н. А. Слесаренко, Е. М. Решетникова, М. А. Резников // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2013. – Т. 13. – Вып. 1. – С. 55–57.

58. Телешова, Е. С. Результаты клинико–фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка / Е.С. Телешова, В.К. Бочкарев, Т.С. Сюняков и др. // Психиатрия. – 2010. – № 4. – С. 26–35.

59. Тиунова, Н.В. Оптимизация комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 – Н.Новгород, 2009. – 25 с.

60. Тихонова, Е. В. Клинико–патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Тихонова Елена Владиславовна. – М., 2012. – 109 с.

61. Федотова, К. Ю. Красный плоский лишай: этиогогия, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения / К.Ю. Федотова, О.В. Жукова, Л.С.Круглова и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 6. – С. 9–19.

62. Федотова К.Ю. Применение импульсного поляризованного света и топического ингибитора кальциневрина у больных красным плоским лишаем: авторф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2016. – С. 56

63. Хэбиф, Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Томас П. Хэбиф. – 4–е изд. –М.: МЕДпресс–информ, 2016. – 704 с.

64. Чуйкин, С.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение / С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – № 5. – С. 680–687.

65. Щеткина, М.В. Применение тимодепрессина в комплексной терапии красного плоского лишая с морфологическим и клинико–лабораторным обоснованием: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.11 / Щеткина Мария Васильевна. – Хабаровск, 2009. – 102 с.

66. Юсупова, Л. А. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии / Л.А. Юсупова, Э.И. Ильясова // Практическая медицина. – 2013. – № 3. – С. 13–17.

67. Шахнович, А.А. Комплексная оценка эффективности применения сочетанной ультрафиолетовой терапии у больных красным плоским лишаем: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.10 / Шахнович Анна Александровна. – М., 2012. – 19 с.

68. Шахнес, И.Е. Опыт лечения красного плоского лишая интерфероном / И.Е. Шахнес, В.П. Барчене, А.Г. Туманян // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2001. – № 3. – С. 29–30.

69. Al Ghamdi, A.S. Lichen planus exacerbation by interferon–alpha–2a for chronic viral hepatitis C / A.S. Al Ghamdi, S.N. Al Suwaidan, O.A. Al Sheikh et al. // Saudi J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 161–162.

70. Alaizari, N.A. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta–analysis / N.A. Alaizari, S.A. Al–Maweri, H.M. Al–Shamiri et al. // Aust Dent J. – 2016. –Vol. 61, № 3. – P. 282–287.

71. Alamri, A. Hypertrophic lichen planus – successful treatment with acitretin / A. Alamri, A. Alsenaid, T. Ruzicka, R. Wolf // Dermatol Ther. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 173–176.

72. Aly, D.G. Oxidative stress in lichen planus / D.G.Aly, R.S.Shahin // Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica. Adriat. – 2010. – № 19. – P. 3–11.

73. Andrade, P. Oral Lichen Planus in IBD Patients: A Paradoxical Adverse Effect of Anti–TNF–α Therapy / P. Andrade, S. Lopes, A. Albuquerque et al. // J Calif Dent Assoc. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 165–170.

74. Antiga, E. Treatment of cutaneous lichen planus: an evidence based analysis of efficacy by the Italian Group for CutaneousImmunopathology / E. Antiga, M. Caproni, A. Parodi et al. // G Ital Dermatol Venereol. – 2014. – Vol. 149, № 6. –P. 719–726.

75. Areias, J. Lichen planus and chronic hepatitis C: Exacerbation of the Lichen under interferon–alpha 2a therapy / J. Areias, G.C. Velho, R. Cerqueira et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1996. – № 8. – P. 825–828.

76. Arduino, P.G. Randomized, placebo–controlled, double–blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus / P.G. Arduino, M.G. Campolongo, V. Sciannameo et al. // Oral Dis. – 2018. – Vol. 24. – P. 772–777.

77. Arreaza, A.J. Expression of COX–2 and bcl–2 in oral lichen planus lesions and lichenoid reactions / A.J. Arreaza, H. Rivera, M. Correnti // Ecancermedicalscience. – 2014. – Vol. 20, № 8. – P. 411.

78. Asch, S. Systemic Treatment of Cutaneous Lichen Planus: An Update/ S. Asch, G. Goldenberg // Cutis. – 2011. – Vol. 87. – P. 129–134.

79. Atzmony, L. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta–Analysis / L. Atzmony, O. Reiter, E. Hodak et al. // Am J Clin Dermatol. – 2016. –Vol. 17, № 1. – P. 11–22.

80. Au, S. Paradoxical Induction of Psoriasis and Lichen Planus by Tumor Necrosis Factor–α Inhibitors / S. Au, C. Hernandez // Skinmed. – 2015. – Vol. 13, № 5. – P. 403–405.

81. Bai, Y.M. Pro–inflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression / Y.M. Bai, W.F. Chiou, T.P. Su, C.T. Li, M.H. Chen // J Affect Disord. – 2014. –Vol. 155. – P. 28–34.

82. Balasubramaniam, P. Lichen planus in children: review of 26 cases / P. Balasubramaniam, M. Ogboli, C. Moss // Clin Exp Dermatol. – 2008. – № 33. –P. 457–459.

83. Baltadzhiev, I.G. Levels of certain endothelial biomarkers during the acute phase and convalescence in patients with different severity of Mediterranean spotted fever / I.G. Baltadzhiev, M.A. Murdjeva // Folia Med (Plovdiv). – 2013. – Vol. 55, № 3–4. – P. 17–25.

84. Banihashemi, M. Study of the Association between Human T–cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Lichen Planus / M. Banihashemi, B. Kiafar, M. Ashkezari et al. // Iran J Basic Med Sci. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 278–280.

85. Barikbin, B. Antioxidant status in patients with lichen planus / B.Barikbin, M.Yousefi, H.Rahimi et al. // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – № 36. – P. 851–854.

86. Battistella, M. Lichen planus associated with etanercept / M. Battistella, J. Rivet, H. Bachelez, F. Lioté // Br J Dermatol. – 2008. – Vol. 158, № 1. – P. 188–190.

87. Bayramgurler, D. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study / D. Bayramgurler, R. Apaydin, N. Bilen // J Dermatolog Treat. – 2002. – Vol. 13, № 3. – P. 129–132.

88. Becker, J.C. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report / J.C. Becker, R. Houben, C.S. Vetter, E.B. Bröcker // BMC Cancer. – 2006. – № 11. – P. 6–7.

89. Beck, A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck et al.// Archives of general psuchiatry. – 1961. – T. 4. – № 6. – P. 561–571.

90. Bhattacharya, A. Lichen planus: a clinical and epidemiological study / A. Bhattacharya, I. Kaur, B. Kumar // J Dermatol. – 2000. – № 27. – P. 576–582.

91. Blanco, C. The evidence–based pharmacotherapy of social anxiety disorder / C. Blanco, L.B. Bragdon, F.R. Schneier, M.R. Liebowitz // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2012. – № 21. – P. 1–15.

92. Boyd, A.S. Lichen planus / A.S. Boyd, K.N. Neldner // J Am Acad Dermatol. –1991. – № 25. – P. 593–619.

93. Brockow, K. Exanthemous lichen planus in a child: response to acitretin / K. Brockow, D. Abek, G. Haupt, J. Ring // Br J Dermatol. – 1997. – № 136. – P. 287–289.

94. Carbone, T. High CD16CD56 – NK–cells participate in cutaneous lichen planus / T.Carbone, F.Nasorri, D.Pennino et al. // In Eur J Dermatol. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 724–730.

95. Carrozzo, M. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus / M. Carrozzo, S. Gandolfo // Crit Rev Oral Biol Med. – 2003. – № 14. – P. 115–127.

96. Carrozzo, M. How common is oral Lichen Planus? / M. Carrozzo // Evidence–Based Dentistry. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 112–113.

97. Chamani, G. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta–analysis / G. Chamani, M. Rad, M.R. Zarei et al. // Int J Dermatol. – 2015. – Vol. 54, № 9. – P. 996–1004.

98. Chao, T.J. Adalimumab in the Management of Cutaneous and Oral Lichen Planus / T.J. Chao // Cutis. – 2009. – Vol. 84. – P. 325–328.

99. Chen, Y. Regular plateletpheresis increased basal concentrations of soluble P–selectin in healthy donors: Possible involvement of endothelial cell activation? / Y.Chen, Y. Lin, H. Lin et al. // Clin Chim Acta. – 2016. – № 458. – P. 18–22.

100. Cribier, B. Treatment of lichen planus. An evidence–based medicine analysis of efficacy / B. Cribier, C. Frances, O. Chosidow // Arch Dermatol. – 1998. – Vol. 134, № 12. – P. 1521–30.

101. De Moura Castro, J.C. Orallichen planus part I: epidemiology, clinics, etiology, immunopathogeny, and diagnosis / J.C. De Moura Castro, A.L. Cardozo Pereira, M.G. Cabral et al. // Skinmed. – 2003. – Vol. 2, № 6. – P. 342–347.

102. De Paola, M. Unilateral hypertrophic lichen planus successfully treated with topical calcipotriol / M. De Paola, M. Fimiani, A. Batsikosta et al. // G Ital Dermatol Venereol. – 2014. –Vol. 149, № 2. – P. 274–276.

103. De Paola, M. Genital hypertrophicus lichen planus successfully treated with topical pimecrolimus / M. De Paola, E. De Piano, C. Pisani et al. // G Ital Dermatol Venerol. – 2018. – Vol. 153, № 2. – P. 296–298.

104. Debanth, S. Human papillomavirus infection and premalignant lesions of the oral cavity: A cross–sectional study in Allahabad, North India / S. Debanth, P.A. Singh, R. Mehrotra et al. // Asia–Pac J Clin Onco. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 111–118.

105. Delavarian, Z. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders / Z. Delavarian, B.A. Javadzadeh, Z. Dalirsani et al. // The Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2010. – № 15. – P. 322–327.

106. Deterre, P. CD38 in T– and B–cell functions / P. Deterre, V. Berthelier, B. Bauvois et al. // Chem. Immunol. – 2000. –Vol. 75. – P. 146–168.

107. Dhabhar, F.S. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin / F.S. Dhabhar // Clinics in Dermatology. – 2013. – V. 31. – Issue 1. – P. 18–30.

108. Dillenburg, C.S. Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial / C.S. Dillenburg, M.A. Martins, M.C. Munerato et al. // J Biomed Opt. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 62–65.

109. Domingues, R. The dysfunctional innate immune response triggered by Toll–like receptor activation is restored by TLR7 / TLR8 and TLR9 ligands in cutaneous lichen planus / R.Domingues, G.C. de Carvalho, L.M. da Silva Oliveira et al. // Br J Dermatol. – 2015. – Vol. 172, № 1. – P. 48–55.

110. Domingues, R. Activation of myeloid dendritic cells, effector cells and regulatory T cells in lichen planus / R.Domingues, G.C. de Carvalho, V.Aoki et al. // J Transl Med. – 2016. – № 14. – P. 171.

111. El Shenawy, H.M. A Comparative Evaluation of Low–Level Laser and Topical Steroid Therapies for the Treatment of Erosive–Atrophic Lichen Planus / H.M. El Shenawy, A.M. Eldin // Open Access Maced J Med Sci. – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 462–466.

112. El Shenawy, H. M. Clinical Assessment of the Efficiency of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus / H. M. Elshenawy, A. M. Eldin, M. A. Abdelmonem // Open Access Maced J Med Sci. – 2015.– Vol. 3, № 4. – P. 717–721.

113. El Tawdy, A. Downregulation of TLR–7 receptor in hepatic and non–hepatic patients with lichen planus / A. El Tawdy, L. Rashed // Int J Dermatol. – 2012. – Vol. 51, № 7. – P. 785–789.

114. Erdem, M.T. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus / M.T. Erdem, A.I. Lulec, A. Kiziltunc et al. // Dermatology. – 2003. – Vol. 207. – № 367–370.

115. Erdem, T. I. Increased levels of serum p–selectin in patients with lichen planus / T.I. Erdem, A.I. Gulec, A. Aktas, A. Yildirim, Y. Kiziltunc // Med J. – 2004. – Vol. 45, № 2. – P. 215–218.

116. Fariba, I. Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial / I. Fariba, F. Gita, A. Ali et al. // J Res Med Sci. – 2011. – Vol. 16, № 12. – P. 1578–1582.

117. Fazel, N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments / N. Fazel // J Dermatolog Treat. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 280–283.

118. Fernández–Torres, R. Infliximab–induced lichen planopilaris / R. Fernández–Torres, S. Paradela, L. Valbuena, E. Fonseca // Ann Pharmacother. – 2010. – Vol.44, № 9. – P.1501–1503.

119. Florian, B. Successful treatment of palmoplantar nail lichen planus with cyclosporine / B. Florian, J. Angelika, S.R. Ernst // J Dtsch Dermatol Ges. – 2014. – Vol. 12, № 8. – P. 724–725.

120. Gavic, L.The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus / L. Gavic, L. Cigic, D. Lukenda et al. // J Oral Pathol Med. – 2014. – № 43. – P. 410–417.

121. Giovannelli, L. Brushing of oral mucosa for diagnosis of HPV infection in patients with potentially malignant and malignant oral lesions / L. Giovannelli, G. Campisi, G. Colella et al. // Mol Diagn Ther. – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 49–55.

122. Gorouhi, F. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus / F. Gorouhi, A. Solhpour, J.M. Beitollahi et al. // J Am Acad Dermatol. – 2007. – № 57. – P. 806–813.

123. Gorouhi, F. Lichen planus of skin and mucous membranes: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis / F. Gorouhi, P. Davari, N. Fazel // Scientific World Journal. – 2014. – 22 p.

124. Griffiths, C.E. Update on the use of ciclosporin in immunemediated dermatoses / C.E. Griffiths, A. Katsambas, B.A. Dijkmans et al. // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155, № 2. – P. 1–16.

125. Guo, C.L. Efficacy of Topical Tacrolimus for Erosive Oral Lichen Planus: A Meta–analysis / C.L. Guo, J.Z. Zhao, J. Zhang, H.T. Dong // Chin Med Sci J. – 2015. –Vol. 30, № 4. – P. 210–217.

126. Gupta, M. A. Psychiatric comorbidity in dermatologic disorders / M. A. Gupta // Am J Clin Dermatol. – 2003. – Vol. 4, № 12. – P. 833–842.

127. Habib, F. Narrow band UVB phototherapy in the treatment of widespread lichen planus / F. Habib, P.E. Stoebner, E. Picot et al. // Ann Dermatol Venereol. – 2005. – Vol. 132, № 1. – P. 17–20.

128. Hacklander, K. Successful treatment of lichen planus pemphigoides using acitretin as monotherapy / K. Hackländer, P. Lehmann, S.C. Hofmann // J Dtsch Dermatol Ges. – 2014. –Vol. 12, № 9. – P. 818–819.

129. Halawani, M. Hepatitis C virus genotypes among patients with lichen planus in the Kingdom of Saudi Arabia / M. Halawani // Int J Dermatol. – 2014. –Vol. 53, № 2. –P. 171–177.

130. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M.Hamilton // Br J Med Psychol. – 1959. – № 32. – P. 50–55.

131. Han, X.D. A case of lichen planus pigmentosus that was recalcitrant to topical treatment responding to pigment laser treatment / X.D. Han, C.L. Goh // Dermatol Ther. – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 264–267.

132. Harpenau, L.A. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus / L.A. Harpenau, J.M. Plemons,

T.D. Rees // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 1995. – Vol. 80, № 2. – P. 161–167.

133. Hazra, S.C. Comparative efficacy of methotrexate and mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus / S.C. Hazra, A.M. Choudhury, L. Khondker, S.I. Khan // Mymensingh Med J. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 787–97.

134. Hazra, S.C. Adverse outcome of methotrexate and mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus / S.C. Hazra, A.M. Choudhury, A.T. Asaduzzaman, H.K. Paul // Bangladesh Med Res Counc Bull. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 22–27.

135. Hettiarachchi, P.V. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double–blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka / P.V. Hettiarachchi, R.M. Hettiarachchi, R.D. Jayasinghe, M. Sitheeque // J Investig Clin Dent. – 2016. –Vol. 8, № 4. – P. 1–6.

136. Hideyuki, U. Successful Treatment of Nail Lichen Planus with Topical Tacrolimus / U. Hideyuki, S. Akihiko, A. Masashi, S. Hiroshi // Acta Dermato–Venereologica. – 2010. – P. 218–219.

137. Ho, V.C. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine / V.C. Ho, A.K. Gupta, C.N. Ellis et al. // J Am Acad Dermatol. – 1990. – Vol. 22, № 1. – P.64–68.

138. Hollo, P. Successful treatment of lichen planus with adalimumab / P. Hollo, J. Szakonyi, D. Kiss et al. // Acta Derm Venereol. – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 385–386.

139. Huang, C. A retrospective and comparative study of familial and non–familial bullous lichen planus / C. Huang, X. Yan, L. Yang L et al. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2007. – №2 7. – P. 336–338.

140. Huang, J. Measurement of Serum Monoamine Oxidase in Lichen Planus Patients and Its Clinical Significance / J. Huang, G.Qiying, L.Guiming // Anti–Inflammatory & Anti–Allergy Agents in Medicinal Chemistry. – 2014. – № 13. – P. 64–67.

141. Iannacone, M. Platelet–mediated modulation of adaptive immunity / M. Iannacona // Semin Immunol. – 2016. – № 16. – P. 1–6.

142. Irla, N. Nail lichen planus: successful treatment with etanercept / N. Irla, T. Schneiter, E. Haneke, N. Yawalkar // Case Rep Dermatol. – 2010. – Vol. 2. – P. 173–176.

143. Ivanovski, K. Psychological profile in oral lichen planus / K.Ivanovski, M.Nakova, G.Warburton et al. // Journal of Clinical Periodontology. – 2005. – Vol. 32, № 10. – P. 1034–1040.

144. Jaime, T.J. Disseminated hypertrophic lichen planus: relevant response to acitretin / T.J. Jaime, D.F. Melo, T. Jeunon et al. // An Bras Dermatol. – 2011. – Vol. 86, № 4. – P. 96–99.

145. Jayasekera, P.S. Case Report of Lichen Planopilaris Occurring in a Pediatric Patient Receiving a Tumor Necrosis Factor α Inhibitor and a Review of the Literature / P.S. Jayasekera, M.L. Walsh, D. Hurrell, R.A. Parslew // Pediatr Dermatol. – 2016. –Vol. 33, № 2. – P.143–146.

146. Jeon, S.H. The potential of interleukin 12 receptor beta 2 (IL12RB2) and tumor necrosis factor receptor superfamily member 8 (TNFRSF8) gene as diagnostic biomarkers of oral lichen planus (OLP) / S.H.Jeon, E.H.Jeon, J.Y. Lee et al. // J Int Oral Health. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 59–60.

147. Jianguo, H. Serotonin in Human skin / H. Jianguo, G. Qiying, L. Guiming // J. Nanjing Med. Univ. – 2005. – № 19. – P. 167–172.

148. Jungell, P. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus / P. Jungell, M. Malmstrom // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 1996. – Vol. 25, № 1. – P. 60–62.

149. Junxian Ma. The Magnitude of the Association between Human Papillomavirus and Oral Lichen Planus: A Meta–Analysis / Junxian Ma, Jinshan Zhang, Yan Zhang et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – № 8. – P. 1–12.

150. Katta, R. Lichen planus / R. Katta // Am Fam Physician. – 2000. – № 6. – P. 3319–3324.

151. Kazancioglu, H.O. Comparison of Low–Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus / H.O. Kazancioglu, M. Erisen // Ann Dermatol. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 485–491.

152. Kem, W. A case of LPP successfully treated with a combination of cyclosporine and prednisolone / W. Kem, N. Atsuko, F. Shunpei et al. // A Case Exp Dermatol. – 2013. – № 5. – P. 84–87.

153. Khan, N. Immunopathology of skin lesions / N.Khan, V.Maheshwari, I.Trivedi, V.Kalam // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2001. – Vol. 67, № 5. – P. 234–237.

154. Khandpur, S. Pulsed itraconazole therapy in eruptive lichen planus / S. Khandpur et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – № 2. – P. 35–36.

155. Kim, S.J. The effects of serotonin transporter promoter and monoamine oxidase A gene polymorphisms on trait emotional intelligence / S.J. Kim, J.I. Kang, K. Namkoong, D.H. Song // Neuropsychobiology. – 2011. – № 64. – P. 224–230.

156. Kimyai–Asadi, A. The role of psychological stress in skin disease / A. Kimyai–Asadi, A. Usman // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. – 2001. – Vol. 5, № 2. – P. 140–145.

157. Knisley, R.R. Lichen planus pemphigoides treated with ustekinumab / R.R. Knisley, A.A. Petropolis, V.T. Mackey // Cutis. – 2017. – Vol. 100, № 6. – P. 415–418.

158. Knobler, R. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis / R. Knobler, G. Berlin, P. Calzavara–Pinton // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2014. –Vol. 28, № 1. – P. 1–37.

159. Kolios, A.G. Oral, esophageal and cutaneous lichen ruber planus controlled with alitretinoin: case report and review of the literature / A.G. Kolios, M.E. Marques, C. Gubler et al. // Dermatology. – 2013. – Vol. 226, № 4. – P. 302–310.

160. Kuramoto, N. PUVA–induced lichen planus pemphigoides / N. Kuramoto et al. // Br J Dermatol. – 2000. – № 142. – P. 509.

161. Laurberg, G. Treatment of lichen planus with acitretin. A double–blind, placebo–controlled study in 65 patients / G. Laurberg, J.M. Geiger, N. Hjorth et al. // J Am Acad Dermatol. – 1991. –Vol. 24, № 3. – P. 434–437.

162. Lehman, J.S. Lichen planus / J.S. Lehman, M.M. Tollefson, L.E. Gibson // Int. J. Dermatol. – 2009. – Vol. 48. – P. 682–694.

163. Liakopoulou A. Bullous lichen planus – a review / A. Liakopoulou, E. Rallis // J dermatol Case Rep. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 1–4.

164. Liu, C. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial / C. Liu, B. Xie, Y. Yang et al. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2013. –Vol. 116, № 5. – P. 584–590.

165. Lospinoso, D.J. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: successful treatment with acitretin / D.J. Lospinoso, C. Fernelius, K.D. Edhegard et al. // Lupus. – 2013. – Vol. 22, № 8. – P. 851–854.

166. Lu, R. Inflammation–related cytokines in oral lichen planus: a review / R.Lu, J.Zang, W.Sun et al. // J Oral Pathol Med. – 2015. – № 44. – P. 1–14.

167. Malik, U. Treatment of symptomatic oral lichen planus (OLP) with 0.1% tacrolimus powder in Oraguard–B – A pilot prospective study // U. Malik, S. Gupta, S.D. Malik SD et al. // Saudi Dent J. – 2012. – Vol. 24, № 3–4. – P. 143–148.

168. Manolache, L. Lichen planus patients and stressful events / L.Manolache, D.Seceleanu–Petrescu, V.Benea // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2008. – № 22. – P. 437–441.

169. Manousaridis, I. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach / I. Manousaridis, K. Manousaridis, W.K. Peitsch et al. J Dtsch Dermatol Ges. – 2013. – Vol. 11, № 10. – P. 981–991.

170. Miri–Moghaddam, M. Immunohistochemical expression of stromelysin–2 (St–2) in patients with oral lichen planus and its clinical significance // M. Miri–Moghaddam, H. Kadeh // J Dent (Shiraz). – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 250–255.

171. Mirmirani, P. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris / P. Mirmirani, A. Willey, V.H. Price // J Am Acad Dermatol. – 2003. – Vol. 49, № 4. – P. 667–671.

172. Mirza, S. Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive–atrophic oral lichen planus / S. Mirza, N. Rehman, A. Alrahlah et al. // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2018. – № 21. – P. 404–408.

173. Morita, M. The onset risk of carcinoma in patients continuing tacrolimus topical treatment for oral lichen planus: a case report / M. Morita, S. Asoda, K. Tsunoda et al. // Odontology. – 2017. – Vol. 105, № 2. – P. 262–266.

174. Moura, A.K. Treatment of cutaneous lichen planus with thalidomide / A.K. Moura et al. // Clin Exp Dermatol. – 2009. – № 34. – P. 101.

175. 166. Nanda, S. PUVA–induced lichen planus / S. Nanda et al. // J Dermatol. – 2003. – № 30. – P. 151.

176. Musumeci, M.L. Multiple reactive keratoacanthomas in a patient with hypertrophic lichen planus treated with cyclosporine: successful treatment with acitretin / M.L. Musumeci, F. Lacarrubba, R. Gibilisco, G. Micali // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2014. – Vol.80, № 4. – P. 374–376.

177. Muthu, S.K. Low–dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open–label non–randomized prospective pilot study / S.K. Muthu, T. Narang, U.N. Saikia et al. // Int J Dermatol. – 2016. – Vol. 55, № 9. – P. 1048–1054.

178. Nagao, Y. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C / Y. Nagao, M. Sata, T. Ide et al. // Eur J Clin Inv. – 1996. – Vol. 26, № 12. – P. 1171–1714.

179. Nahidi, Y. Association of classic lichen planus with human herpesvirus–7 infection / Y. Nahidi, N. Tayyebi Meibodi, K. Ghazvini et al. // Int J Dermatol. – 2016. – Vol. 56, № 1. – P. 49–53.

180. Nasr, M.M. Bacillus Calmette–Guerin, polysaccharide nucleic acid in the treatment of cutaneous and oral lichen planus / M.M. Nasr, H.M. Ebrahim, F.M. Khattab, A.M. et al. // Dermatol Ther. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. e12591.

181. Neena, S.S. A Study of Depression and Quality of Life in Patients of Lichen Planus / S.S.Neena, A.V. Nakul, K.Uday et al. // Scientific World Journal. – 2015. – Vol. 81. – P. 74–81.

182. Nordlind, K. The skin as a mirror of the soul: exploring the possible roles of serotonin / K. Nordlind, E.C.Azmitia, A. Slominski // Exp Dermatol. – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 301–311.

183. Nurmohamed, S. Lichen planus pigmentisus inversus in children: Case report and updated review of the literature / S. Nurmohamed, J. Hardin, R.M. Haber // Pediatr Dermatol. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. e49–e51.

184. Omidian, M. Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double–blinded clinical trial on 52 patients / M. Omidian // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2010. – № 24. – P. 1051.

185. Pandhi, D. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients / D. Pandhi, A. Singal, S.N. Bhattacharya // Pediatr Dermatol. – 2014. – №3 1. – P. 59–67.

186. Pannell, R.S. The incidence of molluscum contagiosum, scabies and Lichen Planus / R.S. Pannell, D.M. Fleming, K.W. Cross. Epidemiology and Infection. – 2005. –Vol. 133, № 6. – P. 985–991

187. Paquet, P. Severe chronic actinic dermatitis treated with cyclosporine: 2 cases / P. Paquet, G.E. Pierard // Ann. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 128, № 1. – P. 42–45.

188. Pavlotsky, F. Ultraviolet–B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients / F. Pavlotsky et al. // Photodermatol Photoimmunol Photom1d. – 2008. – № 24. – P. 83.

189. Perdigao, P.F._Serotonin transporter gene polymorphism (5–HTTLPR) in patients with oral lichen planus / P.F. Perdigao, A.L. Guimaraes, J.M. Victoria et al. // Arch Oral Biol. – 2007. – Vol. 52, № 9. – P. 889–893.

190. Pol, C.A. Role of human papilloma virus–16 in the pathogenesis of oral lichen planus—an immunohistochemical stud / C.A. Pol, S.K. Ghige, S.R. Gosavi // Int Dent J. – 2015. – Vol. 65, № 1. – P. 11–14.

191. Poon, F. Acitretin in erosive penile lichen planus / F. Poon, R. De Cruz, A. Hall // Australas J Dermatol. – 2016. – № 1. – P. 322.

192. Rallis, E. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for bullous lichen planus and case report / E. Rallis, A. Liakopoulou, C. Christodoulopoulos, A. Katoulis // J Dermatol Case Rep. – 2016. –Vol., № 10. – P. 62–64.

193. Ramadas, A.A. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus // A.A. Ramadas, R. Jose, S.L. Arathy et al. // Indian J Dent Res. – 2016. –Vol. 27, № 3. – P. 230–235.

194. Rasi, A. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus / A. Rasi et al. // J Drugs Dermatol. – 2010. – № 3. – P. 171–172.

195. Razavi, S.M. Human Papilloma Virus as a Possible Factor in the Pathogenesis of Oral Lichen Planus / S.M. Razavi, P. Ghalayani, M.R. Salehi et al. // Dent Res J (Isfahan). – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 82–86.

196. Rebora, A. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / A. Rebora; под ред. А.Д.Кацамбаса, Т.М.Лотти. – 3–е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2014. – 736 с.

197. Rieder, E. Palmoplantar lichen planus / E. Rieder, C.S. Hale, S.A. Meehan, M. Leger // Dermatol Online J. – 2014. –Vol. 16, № 20. – P. 12.

198. Rose A.E. Erythrodermic lichen planus / A.E. Rose, U. Patel, J. Chu et al. // Dermatol Online J. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 26.

199. Rosmaninho, A. Lichen planus pemphigoides induced by a weight reduction drug // A. Rosmaninho, M. Sanches, A. Oliveira et al. // Cutan Ocul Toxicol. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 306–308.

200. Samycia, M. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus / M. Samycia, A.N. Lin // J Cutan Med Surg. – 2012. – Vol. 16. – № 4. – P. 221–229.

201. Schilling, L. Lichen ruber planus : Better understanding, better treatment / L. Schilling, T. Vogt // Hautarzt. – 2018 Feb. –Vol. 69. – № 2. – P. 100–108.

202. Sehgal, V.N. Griseofulvin therapy in lichen planus: a double–blind controlled trial / V.N. Sehgal et al. // Br J Dermatol. – 1972. – № 87. – P. 383–385.

203. Sezer, E. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus / E.Sezer, F.Ozugurlu, H.Ozyurt et al. // Clin. Exp. Dermatol. – 2007. – № 32. – P. 430–434.

204. Shilpa, P.S. Topical tacrolimus in the management of oral lichen planus: literature review / P.S. Shilpa, R. Kaul, S. Bhat S et al. // J Calif Dent Assoc. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 165–170.

205. Shiohara, T. Lichen planus and lichenoid dermatoses / T.Shiohara, Y.Kano // Dermatology. – 2003. – P. 175–198.

206. Shiohara, T.I. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity caused by cross–reactive t cells / T.I. Shiohara, Y. Mizukawa, R. Takahashi, Y. Kano // Curr Dir Autoimmun. – 2008. – № 10. – P. 206–226.

207. Shu–Lai, L. Clinical characteristics and analysis of familial oral lichen planus in eight Chinese families / L. Shu–Lai, Qi. Xiang–Min, D.Gang et al. // Exp Ther Med. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 2281–2284.

208. Simon, M. Subpopulations of T–lymphocytes in peripherial blood and in skin lesions in lichen ruber planus / M. Simon, J. Keller // Dermatologica. – 1984. – Vol. 169. – P. 112–116.

209. Sin, B. Hydrochlorothiazide Induced Lichen Planus in the Emergency Department: A Case Report / B. Sin, M. Miller, E. Chew // J Pharm Pract. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 1–9.

210. Solak, B. Palmoplantar lichen planus successfully treated with acitretin / B. Solak, R.O. Kara, M. Kosem // BMJ Case Rep. – 2015. – № 7. – P. 121–123.

211. Solak, B. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus / B. Solak, B. Sevimli Dikicier, T. Erdem // Cutan Ocul Toxicol. – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 190–193.

212. Song, J. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: A case control study / J. Song, Z. Zhang, X. Ji et al. // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. e161–e168.

213. Srinivas, K. Oral lichen planus–Review on etiopathogenesis / K. Srinivas, K. Aravinda, P. Ratnakar et al. // Natl J Maxillofac Surg. – 2011. – № 2. – P. 15–16.

214. Subrata, M. Successful Treatment of Resistant Lichen Planus Pemphigoides with Cyclosporine: A New Hope / M. Subrata, S. Abhijit // Indian J Dermatol. – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 112–114.

215. Sugerman, P.B. The pathogenesis of oral lichen planus / P.B. Sugerman, N.W. Savage, L.J. Walsh et al. // Crit.Rev.Oral Biol.Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 350–365.

216. Tawil, E.L. Psychobiological aspects of patients with lichen planus / E.L. Tawil, N.Sediki, H.Hassan // Current Psychiatry. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 370–380.

217. Thandar, Y. Treatment of Cutaneous Lichen Planus (Part 2): A Review of Systemic Therapies / Y. Thandar, R. Maharajh, F. Haffejee, A. Mosam // J Dermatolog Treat. – 2018. – № 17. – P. 1–40.

218. Thomas, M.G. Linear Lichen Planus: Continuum From Skin to Mucosa / M.G. Thomas, A.J. Betsy // J Cutan Med Surg. – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 232–233.

219. Thornhill, M.N. Immune mechanisms in oral lichen planus / M.N.Thornhill // Acta Odontol.Scand. – 2001. –Vol. 59. – P. 174–177.

220. Turan, H. Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus / H. Turan et al. // J Am Acad Dermatol. – 2009. – № 60. – P. 164.

221. Usatine, R.P. Diagnosis and treatment of lichen planus / R.P. Usatine, M. Tinitigan // Am Fam Physician. – 2011. –Vol. 84, № 1. – P. 53–60.

222. Utsu, M. Etanercept–induced lichen planus–like eruptions following the lines of Blaschko / M. Utsu, T. Hida, H. Takahashi, T. Yamashita // Eur J Dermatol. – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 544–545.

223. Van der Meij. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five–year follow–up study of 192 patients / Van der Meij, H. Mast, Man der Waal I // Oral Oncol. – 2004. – Vol. 43, № 8. – P. 742–748.

224. Vazirnia, A. Acitretin for the management of generalized cutaneous lichen planus / A. Vazirnia, P.R. Cohen // Dermatol Online J. – 2014. –Vol. 16, № 20. – P. 9.

225. Verma, P. Topical Tacrolimus and Oral Dapsone Combination Regimen in Lichen Planus Pigmentosus / P. Verma, D. Pandhi // Skinmed. – 2015. – Vol. 13, № 5. –P. 351–354.

226. Vollmer, J. Immune stimulation mediated by autoantigen bending sites within small nuclear RNAs involves Toll–like receptors 7 and 8 / J. Vollmer , S. Tlyk, C. Schmitz et al. // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 202. – P. 1575–1585.

227. Wackernagel, A. Psoralen plus UVA vs. UVB–311 nm for the treatment of lichen planus / A. Wackernagel, F.J. Legat, A. Hofer et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 15–19.

228. Wendling, D. Lichen planus under anti TNF therapy for ankylosing spondylitis / D. Wendling, C. Biver–Dalle, C. Vidon, C. Prati, F. Aubin // Joint Bone Spine. – 2013. – Vol. 80, № 2. – P. 227–228.

229. Zhu Y. Hydroxychloroquine decreases the upregulated frequencies of Tregs in patients with oral lichen planus / Y. Zhu, J. Li, Y. Bai et al. // Clinical Oral Investigations. – 2014. –Vol. 18, № 8. – P. 1903–1911.

230. Yarom, N. Etanercept for the management of oral lichen planus / N. Yarom // Am J Clin Dermatol. – 2007. – Vol. 8. – P. 121.

231. Yildirim, B. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus / B. Yildirim, B. Senguven, C. Demir // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. e170–e174.

232. Zhang, L. Successful long–term thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus–lichen planus overlap syndrome / L. Zhang, S. Au, I.K. Aronson // Dermatol Online J. – 2014. – Vol. 15, № 20. – P. 10.

233. Zhang, Y. Wnt5a is involved in the pathogenesis of cutaneous lichen planus / Y. Zhang, D. Zhang, C. Tu et al. // Clin Exp Dermatol. – 2015. – Vol. 40, № 6. – P. 659–664.

234. Zhou, Z. A monoamine oxidase from scallop Chlamys farreri serving as an immunomodulator in response against bacterial challenge / Z. Zhou, L. Wang, Y. Gao et al. // Dev. Comp. Immunol. – 2011. – № 35. – P. 799–807.

235. Zeng, Y.P. Lichen planus with palmoplantar involvement: rapid therapeutic response to acitretin / Y.P. Zeng, Q.N. Sun, Y.H. Liu, K. Fang // Eur J Dermatol. – 2011. – Vol.21, № 4. – P. 632–633.