

**ХАЙРЕТДИНОВА КАРИНА ФАРИДОВНА**

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

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Юсупова Луиза Афгатовна**

**Официальные оппоненты:**

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, лаборатория физико-химических и генетических основ дерматологии, заведующий лабораторией

**Хлебникова Альбина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## 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 (Manolache L., 2008; Васильева Е.С., 2016; Молочкова Ю.В., 2016). По оценкам ряда авторов в Соединенных Штатах Америки распространенность КПЛ составляет менее 1,0 % (Katta R., 2000), в Индии достигает 0,8 % (Bhattacharya A., 2000), в Швеции – 1,27 % (Carrozzo M., 2008, Gorouhi F., 2014), в Российской Федерации КПЛ составляет 12,7 случая на 100 000 населения (Олисова О.Ю., 2016). 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 (Manolache L., 2008; Олисова О.Ю., 2011).

В развитии КПЛ ведущее место занимает образование белково–пептидных связей – цитокинов, дисфункция которых предопределяет иммунопатологические сдвиги в организме больных (Arreaza A.J., 2014; Jeon S.H., 2015; Васильева Е.С., 2016; Федотова К.Ю., 2016; Domingues R., 2016). 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 (Летаева О.В., 2012; Глазкова Ю.П., 2013; Молочкова Ю.В., 2016). При КПЛ возникает дисбаланс состояния иммунной системы, который характеризуется нарушениями в соотношении основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток и иммуноморфологических изменений (Shiohara T.I., 2008; Carbone T., 2010; Васильева Е.С., 2016). 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 (Щеткина М.В., 2009; Dhabhar F.S., 2013). В литературе отсутствуют сведения об участии нарушения показателей моноаминоксидазы (MAO) – 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 (Huang J., 2014), иногда токсичны, имеют тератогенное воздействие (Zhang L., 2014), влияют на расстройства пищеварительной системы (Atzmony L., 2016), вызывают токсико–аллергические реакции (Andrade P., 2014; Au S., 2015) и не приводят к полному выздоровлению (Atzmony L., 2016; Thandar Y., 2018). 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 клиничко–социальных, клиничко–иммунологических показателей практически отсутствует, не представлены убедительные данные о нарушении показателей 5–НТ, MAO–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 MAO–А, 5–НТ, цитокинов интерлейкина (ИЛ) – 1 $\beta$ , ИЛ–2, интерферона (ИНФ) –  $\gamma$  и фактора некроза опухоли (ФНО) –  $\alpha$ , 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 клиничко–социальных, патогенетических механизмов развития этого заболевания, отсутствуют сведения об эффективности лечения с учетом клинического течения КПЛ и программы, включающей иммуностропную и анксиолитическую терапию.

Учитывая вышеизложенное, представляется важным дальнейшее изучение эффективности иммуностропной 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 клиничческие результаты заболевания, но и коррекции, присущего для пациентов этой категории, иммунологического дисбаланса и нарушений показателей 5–НТ, MAO–А.

### **Цель исследования**

На основании изучения влияния клиничко–социальных факторов, активности 5–НТ, MAO–А, адгезивной молекулы SELP, содержания компонентов адаптивного, врожденного иммунитета и цитокинов ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИНФ– $\gamma$ , ФНО– $\alpha$  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–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИНФ– $\gamma$ , ФНО– $\alpha$  и адгезивной молекулы SELP на клиническое течение КПЛ и КПЛ с ТДР.

3. Провести дифференциальную диагностику КПЛ путем изучения закономерностей изменения показателей 5–НТ, MAO–A 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 ИЛР, изучения врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, цитокинов ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИНФ– $\gamma$ , ФНО– $\alpha$ , адгезивной молекулы SELP, показателей 5–НТ, MAO–A 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–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИНФ– $\gamma$ , ФНО– $\alpha$ , 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, MAO–A, цитокинов ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, ИНФ– $\gamma$ , ФНО– $\alpha$ , 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, MAO-A, 5-HT) 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-HT, MAO-A, адгезивной молекулы SELP и цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  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 пациентов с ТДР повышения CD3+лф ( $p<0,05$ ) является показанием 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- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), в подострой фазе клинического течения КПЛ ИЛ-2 ( $p<0,001$ ) и ИНФ- $\gamma$  ( $p<0,05$ ), в хронической фазе КПЛ ИЛ-1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), в хронической фазе течения КПЛ с ТДР ИЛ-2 ( $p<0,001$ ) и ИНФ- $\gamma$  ( $p<0,05$ ) свидетельствует о достоверном нарушении ведущих показателей цитокиновой системы, позволяет определить риск возникновения и неблагоприятного течения КПЛ и служит критерием для проведения рациональной иммунокорректирующей терапии этих больных.

4. Доказанная клиническая эффективность и практическая целесообразность разработанных методов на основе нормализации активности 5-НТ, MAO-A, адгезивной молекулы SELP, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  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 раза 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.

### **Публикации**

Результаты диссертационной работы отражены в 33 печатных работах, 7 из которых (3 обзорных и 4 оригинальных статьи) опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получено два патента на изобретение.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований соответственно пунктам 1, 3, 4.

### **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).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** Изучение заболеваемости КПЛ проводилось у 1139 больных, производились клинико–лабораторные, иммунологические диагностические исследования с разработкой комплексного лечения этих больных.

Работа выполнялась в пять этапов (табл.1).

**На первом этапе** проводился клинико–статистический анализ заболеваемости у 1139 больных КПЛ в зависимости от возраста, пола, места проживания и социальной принадлежности. В целях проведения иммунологических и психометрических методов исследования, изучения эффективности терапии больных с включением отечественных препаратов имунофан, сочетания имунофана и селанка, 216 больных КПЛ, составивших группу углубленного изучения, были подразделены на две подгруппы пациентов в подострой фазе (108 человек) и хронической фазе течения КПЛ (108 человек).

**На втором этапе** исследования проводилась оценка дерматологического статуса, определялся индекс распространенности и тяжести КПЛ – ILP (Index Lichen Planus), дерматологический индекс качества жизни DLQI, индекс зуда Пруриндекс.

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:  $ИТЭ = \frac{(A1 - A2)}{A1} \times 100$ , 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.

**На третьем этапе** проводилось иммунологическое и психометрическое исследование у больных КПЛ. Психометрический метод проводился до и после лечения с применением Шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)) и Шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory (BDI)).

Иммунологический метод исследования включал определение показателей врожденного и адаптивного звена иммунитета в сыворотке крови больных КПЛ, а также определение показателей SELP, 5–НТ, ФНО– $\alpha$ , ИНФ– $\gamma$ , ИЛ–1 $\beta$ , ИЛ–2, MAO–A в исследуемых образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа.

**На четвертом этапе** проводилось изучение клинической эффективности лечения КПЛ имунофаном и сочетания имунофана и селанка у 216 пациентов.

Таблица 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 клиничко-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.	Клиничко-диагностическая характеристика и иммунного дисбаланса и изменений показателей 5-НТ и MAO-A 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, MAO-A, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , 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 MAO-A в сыворотке крови
4.	Оценка клинической эффективности лечения иммунофаном в сочетании со средствами базисной терапии больных КПЛ	Определение Пруриндекса, Индекса распространенности и тяжести течения КПЛ (ILP), степени тяжести ТДР по шкале BDI и шкале тревоги HARS, Индекса DLQI. Определение показателей 5-НТ, MAO-A, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови	У 108 больных в подострой и хронической фазе КПЛ до и после лечения базисной терапией с включением иммунофана проведено 4104 иммунологических исследований, 432 анализов 5-НТ и MAO-A в сыворотке крови
5.	Изучение эффективности комплексного лечения в сочетании иммунофана 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, MAO-A, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , 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 иммунофана и селанка проведено 4104 иммунологических исследований, 432 анализов 5-НТ и MAO-A в сыворотке крови

В качестве оценки эффективности лечения больных КПЛ использовались результаты иммунологического мониторинга, проведенного до и после лечения больных с включением отечественного препарата имунофан и сочетания имунофана и селанка, проводилось психометрическое исследование у больных КПЛ с ТДР (схема 1).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в рамках пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20 for Windows vers 8.0, BIOSTAT, Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Office Word 2007.

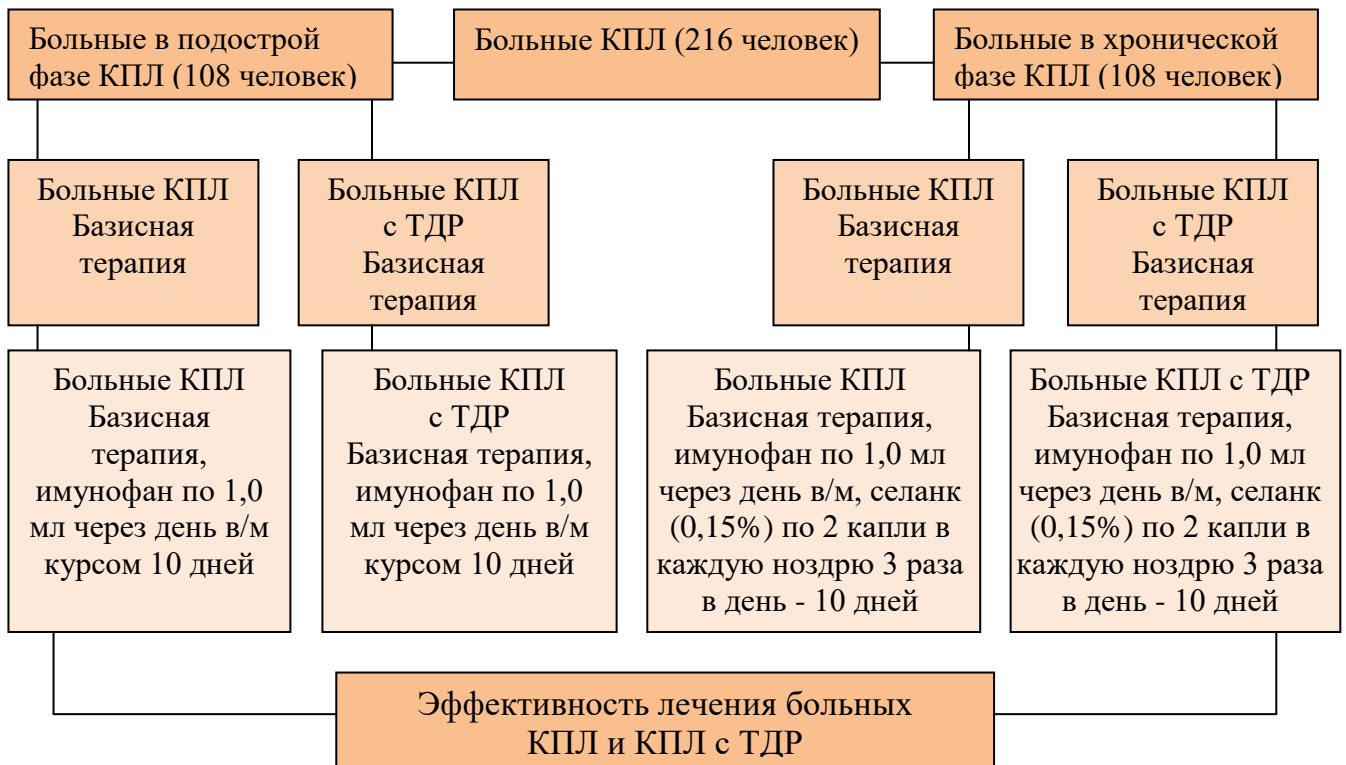


Схема. 1. Распределение групп для рандомизированного исследования эффективности лечения больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами в зависимости от клинического течения дерматоза

## Результаты исследования и их обсуждение

### 1. Клинико-социальная характеристика больных красным плоским лишаем

Нами был проведён клинико–статистический анализ заболеваемости у 1139 больных КПЛ по данным обращаемости в амбулаторно–поликлиническое учреждение и дана клинико–социальная характеристика этого заболевания. Наибольший процент больных КПЛ (24,7 %) был выявлен с длительностью заболевания от 4 до 6 месяцев. У мужчин заболеваемость КПЛ выявлялась в 1,3 раза чаще осенью (42,5 %), чем зимой (33,3 %), а у женщин – в 1,8 раза чаще зимой (47,3 %), чем осенью (25,6 %).

Изучение социального статуса больных КПЛ показало, что в структуре заболеваемости КПЛ первое место занимали служащие – 30,1 %, второе – предприниматели – 27,8 %, третье – рабочих профессии – 20,8 %. Оценка образа жизни больных КПЛ показала, что 39,4 %

обследованных курили, 43,5 % – употребляли алкоголь, 40,4 % обследованных пациентов КПЛ имели высокие нервно–психические нагрузки на работе.

Типичная форма клинического течения КПЛ была выявлена у 57,4 % обследованных и наблюдалась у 62,0 % женщин и у 50,6 % мужчин. Сочетанное поражение кожных покровов и слизистых оболочек полости рта наблюдалось у 26,8 % больных. В структуре заболеваемости у больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ преобладала типичная форма заболевания в 62,1 % и 52,8 %, соответственно (рис.1).

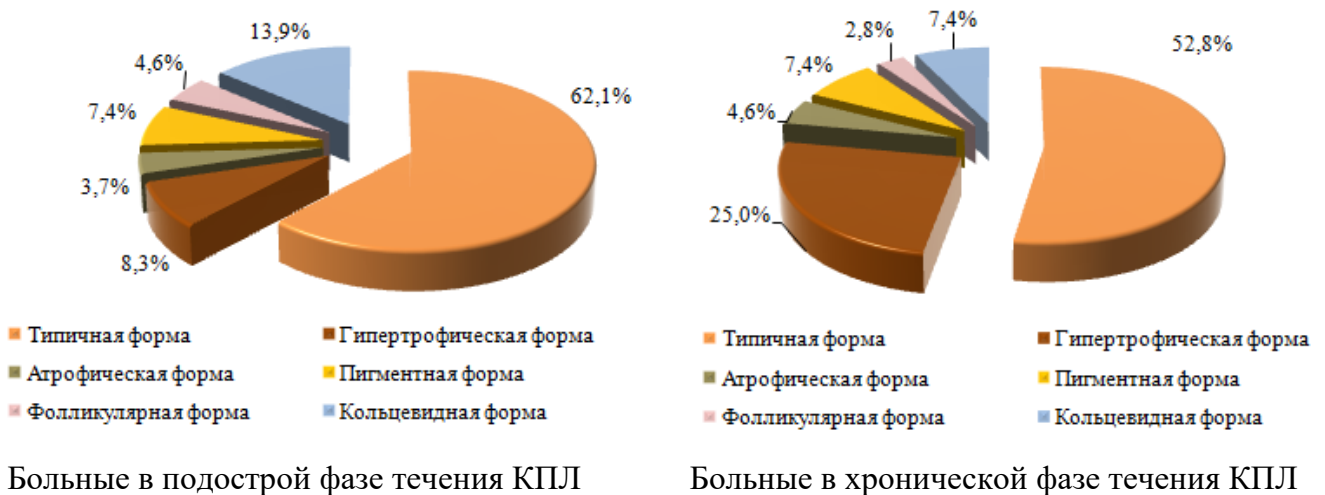


Рисунок 1. Характеристика клинических проявлений у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая

Проведенный корреляционный анализ влияния наиболее значимых клинико–социальных факторов на развитие КПЛ показал, что наиболее достоверное влияние на развитие КПЛ у пациентов оказали сердечно–сосудистые заболевания, при этом была выявлена сильная корреляционная связь  $r_{xy}=0,987\pm 0,051$  ( $p<0,001$ ). Второе место занял фактор наличия возраста от 41 до 60 лет  $r_{xy}=0,968\pm 0,055$  ( $p<0,001$ ), третье место – рабочие профессии  $r_{xy}=0,887\pm 0,517$  ( $p<0,001$ ), четвертое место занял фактор тяжести индекса ILP от 10 до 18 баллов  $r_{xy}=0,793\pm 0,053$  ( $p<0,01$ ), пятое – высокое нервно–психическое напряжение  $r_{xy}=0,772\pm 0,050$  ( $p<0,01$ ).

## 2. Клиническая характеристика иммунных нарушений и изменений показателей 5–НТ и MAO–А больных красным плоским лишаем и больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами

При клиническом обследовании больных в подострой фазе КПЛ индекс ILP составил  $11,6\pm 0,40$  баллов. Максимальный индекс ILP в пределах 10,0–18,0 баллов был выявлен у 55,6 % пациентов. У больных в хронической фазе течения КПЛ индекс ILP составил  $12,9\pm 0,41$  баллов.

Из таблицы 2 видно, что частота обострений КПЛ у больных в хронической фазе КПЛ

с ТДР была в 1,5 раза выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ без ТДР. Средние показатели Пруриндекса у больных в хронической фазе КПЛ с ТДР были в 1,1 раза выше, чем у больных в хронической фазе КПЛ без ТДР.

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами (M±m)

Показатель (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения КПЛ (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения КПЛ (M±m)	Группа больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР (M±m)	Группа больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР (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	0,37±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±0,99*	3,15±0,17
Индекс ILP	11,17±0,53	11,93±0,61**	11,98±0,59	13,87±0,52**
Шкала BDI (баллы)	7,19±0,41*	9,96±0,25**	18,69±0,48*	26,46±0,81**
Шкала HARS (баллы)	10,20±0,48*	12,28±0,42**	23,52±0,49*	25,07±0,52**
Шкала DLQI (баллы)	7,22±0,47*	11,59±0,66	12,89±0,77*	13,46±0,71
5-НТ (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 течения красного плоского лишая и красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами; \*\* - достоверность различия в хронической фазе течения красного плоского лишая и красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ )

Концентрация 5-НТ и МАО-А сыворотке крови зависела от фазы клинического течения КПЛ у обследованных пациентов. Так показатели 5-НТ были 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 оказались существенно выше у больных в хронической фазе КПЛ, по сравнению с больными в подострой фазе КПЛ ( $p < 0,001$ ). Причем, суммарный балл дерматологического индекса качества жизни DLQI в группе больных в подострой фазе КПЛ с ТДР оказался достоверно больше, чем в группе больных в подострой фазе КПЛ без ТДР ( $p < 0,001$ ).

У больных КПЛ и КПЛ с ТДР в подострой фазе клинического течения дерматоза регистрировалось достоверное снижение показателя CD8+лф ( $p < 0,01$ ) и достоверное повышение показателей CD3+лф ( $p < 0,05$ ), CD4+лф ( $p < 0,001$ ), индекса CD4/CD8 ( $p < 0,05$ ). В хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР зарегистрировано достоверное снижение показателей CD4+лф ( $p < 0,05$ ), индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ) и достоверное повышение

показателей CD16+лф ( $p<0,05$ ), CD8+лф ( $p<0,001$ ). У больных в хронической фазе течения КПЛ с ТДР выявлено достоверное повышение показателя CD3+лф ( $p<0,05$ ).

По данным нашего исследования содержание адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови у больных КПЛ увеличилось на 45,5 % и 36,7 % в подострой и хронической фазе течения КПЛ ( $58,074\pm 2,020$ ,  $54,593\pm 2,075$ , соответственно при  $39,926\pm 1,507$  у здоровых,  $p<0,001$ ), а также на 45,3 % и 36,2 % подострой и хронической фазе течения КПЛ с ТДР ( $58,0\pm 2,031$ ,  $54,370\pm 2,058$ , соответственно при  $39,926\pm 1,507$  у здоровых,  $p<0,001$ ).

У больных в подострой и хронической фазе течения как КПЛ, так и КПЛ с ТДР произошло достоверное увеличение ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ). В группе больных КПЛ с ТДР показатель ФНО- $\alpha$  в подострой фазе клинического течения повысился до  $67,518\pm 1,833$  пг/мг, в хронической –  $63,815\pm 1,751$  пг/мг. Показатель ИЛ-2 в подострой фазе течения КПЛ увеличился по сравнению с контрольной группой на 65,4 % ( $p<0,001$ ), а показатель ИНФ- $\gamma$  на 18,5 % ( $p<0,05$ ). Показатель ИЛ-1 $\beta$  в хронической фазе течения КПЛ увеличился по сравнению с контрольной группой на 36,6 % ( $p<0,001$ ). У больных КПЛ с ТДР в хронической фазе течения показатели ИЛ-2 и ИНФ- $\gamma$  увеличились на 63,2 % и 19,6 %, соответственно ( $p<0,001$ ).

### **3. Клинико–диагностическое обоснование эффективности лечения больных красным плоским лишаем с учетом фазы клинического течения**

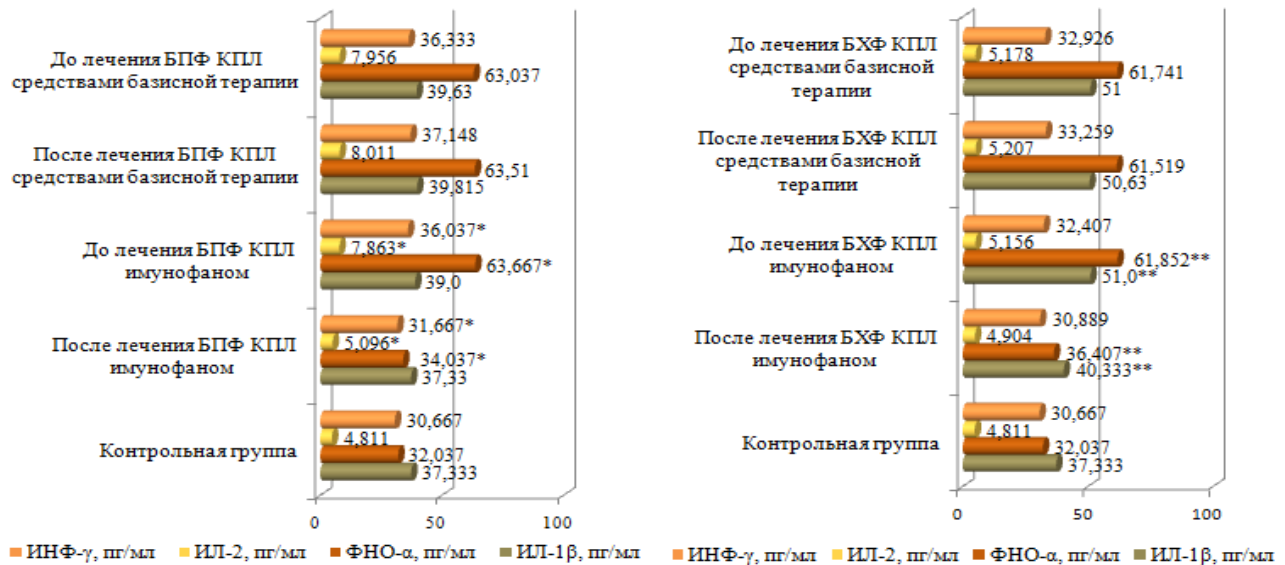
После лечения больных с включением имунофана в подострой фазе КПЛ достоверно снизились показатели индекса ILP в 2,1 раза ( $p<0,001$ ), Пруриндекса в 4,7 раза ( $p<0,001$ ), шкалы депрессии BDI в 1,2 раза ( $p<0,05$ ), шкалы тревоги HARS в 1,2 раза ( $p<0,05$ ), дерматологического индекса DLQI в 1,4 раза ( $p<0,001$ ).

Курс лечения больных с включением отечественных препаратов имунофан и селанк в подострой фазе КПЛ с ТДР достоверно снизил показатели индекса ILP в 2,4 раза ( $p<0,001$ ), Пруриндекса в 8,3 раза ( $p<0,001$ ), шкалы депрессии BDI в 1,5 раза ( $p<0,001$ ), показатели шкалы тревоги HARS снизились в 1,5 раза ( $p<0,001$ ), дерматологического индекса DLQI в 2,1 раза ( $p<0,001$ ).

После лечения пациентов с включением имунофана в хронической фазе КПЛ достоверно снизились показатели индекса ILP в 1,8 раза ( $p<0,001$ ), Пруриндекса в 3,3 раза ( $p<0,001$ ), шкалы депрессии BDI в 1,3 раза ( $p<0,001$ ), дерматологический индекс DLQI в 1,3 раза ( $p<0,001$ ).

В группе больных в хронической фазе КПЛ после лечения базисными средствами терапии регистрировалось снижение ILP в 1,1 раза, Пруриндекс снизился в 1,4 раза ( $p<0,01$ ), дерматологический индекс DLQI – в 1,3 раза ( $p<0,05$ ).

После лечения пациентов с включением имунофана и селанка в хронической фазе КПЛ с ТДР достоверно снизились показатели индекса ILP в 2,1 раза ( $p<0,001$ ), Пруриндекса в 4,5 раза ( $p<0,001$ ), шкалы депрессии BDI в 2,1 раза ( $p<0,001$ ), шкалы тревоги HARS в 1,5 раза ( $p<0,001$ ), дерматологический индекс DLQI в 1,7 раза ( $p<0,001$ ).



Больные в подострой фазе течения КПЛ

Больные в хронической фазе течения КПЛ

Рисунок. 2. Показатели цитокинов у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая до и после лечения

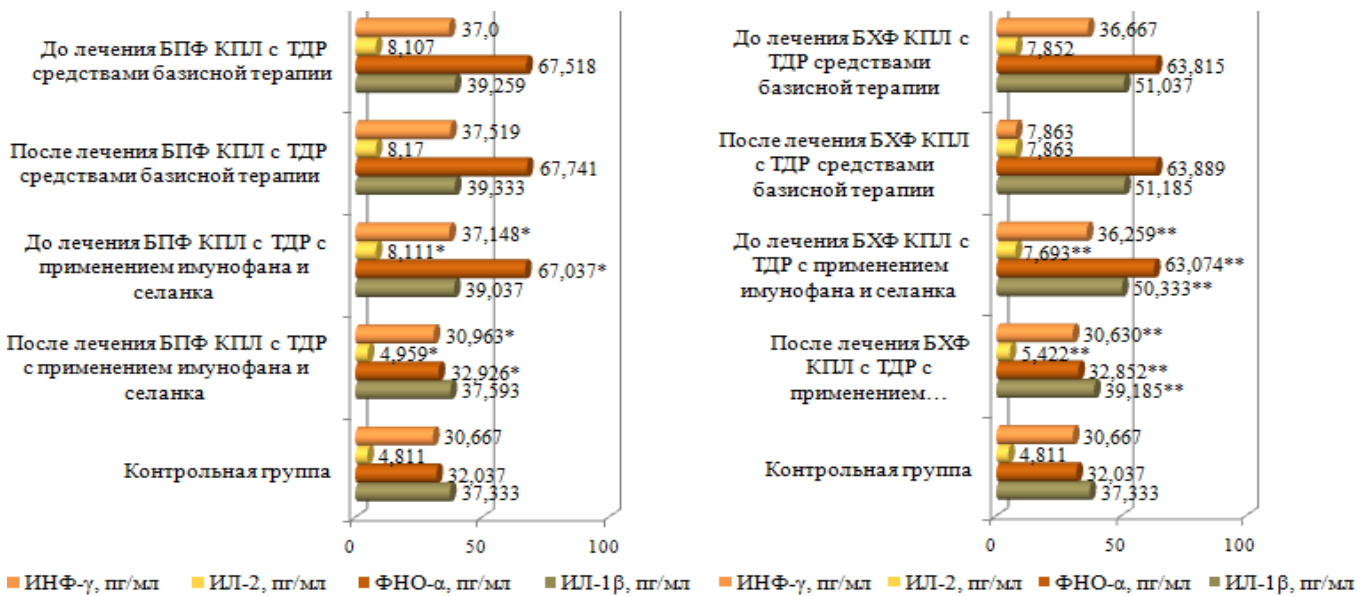
*Примечание: БПФ КПЛ – больные в подострой фазе течения красного плоского лишая, БХФ КПЛ – больные в хронической фазе течения красного плоского лишая; \* - достоверность различия в подострой фазе течения КПЛ ( $p<0,05$ ), \*\* - достоверность различия в хронической фазе течения КПЛ ( $p<0,001$ )*

Рисунок 2 свидетельствует о том, что при лечении больных КПЛ с использованием имунофана и в сочетании имунофана и селанка достоверно снижались показатели ФНО-α в подострой и в хронической фазе течения КПЛ ( $p<0,001$ ). В подострой фазе течения КПЛ с использованием имунофана также достоверно снизились показатели ИЛ-2 ( $p<0,001$ ), ИНФ-γ ( $p<0,05$ ), в хронической фазе течения КПЛ достоверно снизился показатель ИЛ-1β ( $p<0,001$ ).

При этом также достоверно снизились показатели ИЛ-2 в подострой ( $p<0,001$ ) и хронической фазе течения КПЛ с ТДР ( $p<0,001$ ); ИНФ-γ в подострой ( $p<0,01$ ) и хронической фазе течения КПЛ с ТДР ( $p<0,01$ ) после лечения с применением имунофана и селанка (рис.3).

В результате проведенного исследования было установлено, что применение в составе терапии больных КПЛ имунофана позволяет добиться клинического улучшения дерматологического статуса по ИТЭ на 87,8 % у больных в подострой фазе и на 86,2 % в хронической фазе течения КПЛ. Причем, применение в составе терапии отечественных препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии позволило

получить клиническое улучшение в дерматологическом статусе по ИТЭ на 88,1 % у больных в подострой фазе течения КПЛ с ТДР и на 89,5 % в хронической фазе течения КПЛ с ТДР.



Больные в подострой фазе течения КПЛ

Больные в хронической фазе течения КПЛ

Рисунок. 3. Показатели цитокинов у больных в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами до и после лечения

Примечание: БПФ КПЛ – больные в подострой фазе течения красного плоского лишая, БХФ КПЛ – больные в хронической фазе течения красного плоского лишая; ТДР – тревожно-депрессивные расстройства; \* - достоверность различия в подострой фазе течения КПЛ с ТДР ( $p < 0,001$ ); \*\* - достоверность различия в хронической фазе течения КПЛ с ТДР ( $p < 0,001$ )

Результаты проведенного исследования показали, что у обследованных больных в подострой и в хронической фазе течения как в группе пациентов КПЛ с ТДР после лечения с использованием имунофана и селанка, так и в группе больных КПЛ без ТДР после лечения с использованием имунофана отмечалось достоверное повышение показателей АФП, ФЧ, ФАН ( $p < 0,05$ ), комплементарной активности сыворотки ( $p < 0,05$ ), Ig A, Ig G, Ig M ( $p < 0,01$ ), достоверное снижение ЦИК ( $p < 0,05$ ), достоверное повышение CD20+лф в подострой фазе КПЛ с ТДР, а также в хронической фазе КПЛ как с ТДР, так и без ТДР ( $p < 0,001$ ), и достоверное снижение CD4+лф в подострой фазе ( $p < 0,001$ ), достоверное повышение CD4+лф в хронической фазе КПЛ ( $p < 0,001$ ). 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 регистрировалось достоверное понижение показателя CD8+лф ( $p < 0,01$ ), повышение значений индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ). У пациентов в хронической фазе течения КПЛ с ТДР после завершения комплексного лечения с применением имунофана и селанка отмечалась достоверное снижение CD3+лф ( $p < 0,05$ ).



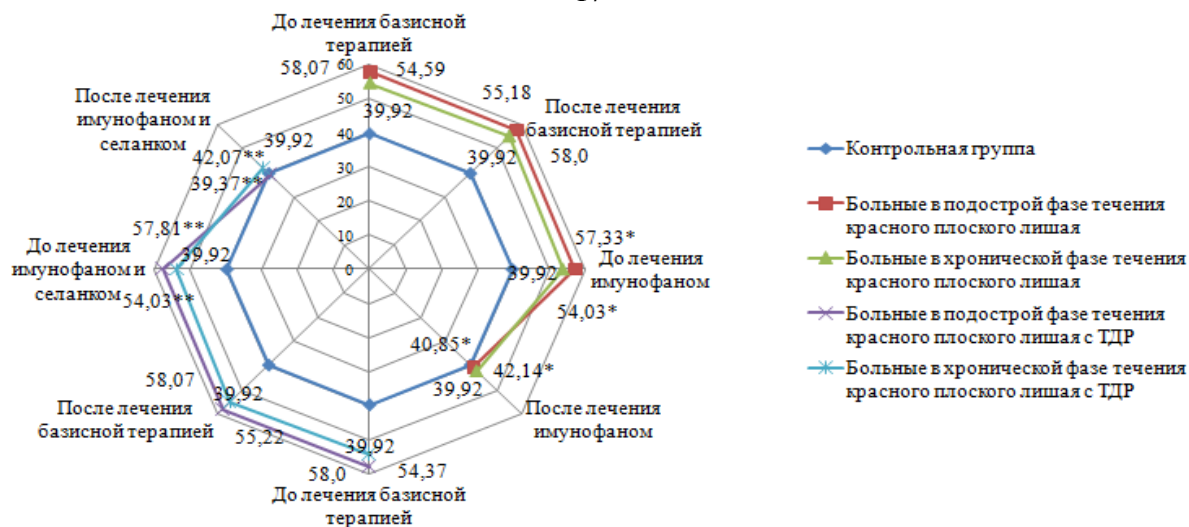


Рисунок. 4. Показатели состояния адгезивной молекулы SELP, mg/ml в сыворотке крови у больных в подострой и в хронической фазе течения красного плоского лишая и красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами до и после лечения ( $M \pm m$ )

Примечание: \* - достоверность различия в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая \*\* - достоверность различия в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами

Рисунок 4 показывает, что у обследованных больных в подострой и хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР, получавших иммунофан и сочетание иммунофана и селанка отмечалось достоверное снижение концентрации адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ).

В процессе лечения больных КПЛ при стабилизации патологического процесса на фоне проводимой базисной терапии исчезали признаки воспаления (регрессия и отсутствие появления новых элементов, феномен Кёбнера отрицательный) в подострой фазе течения КПЛ в течение  $11,0 \pm 0,27$  дней, в хронической фазе –  $13,0 \pm 0,25$  дней, а в группе больных получавших иммунофан в течение  $6,0 \pm 0,35$  дней в подострой фазе и в течение  $8,0 \pm 0,35$  дней в хронической фазе течения КПЛ на фоне нормализации иммунологических показателей. При значительном улучшении отмечалась редукция патологических очагов в течение  $20,0 \pm 0,23$  дней в группе больных получавших базисную терапию в подострой фазе и  $23,0 \pm 0,29$  дней в хронической фазе течения КПЛ, а в группе больных, получавших иммунофан в течение и  $13,0 \pm 0,41$  дней в подострой фазе и в течение  $17,0 \pm 0,41$  дней в хронической фазе течения КПЛ с положительной лабораторной динамикой. При катamnестическом наблюдении в течение шести месяцев у больных в подострой фазе течения КПЛ не было повторных обращений по поводу кожного заболевания. Следовательно, использование иммунофана 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.

При стабилизации патологического процесса на фоне проводимой базисной терапии исчезали признаки воспаления в подострой фазе в течение  $11,0 \pm 0,27$  дней и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР –  $12,0 \pm 0,27$  дней, а в группе больных получавших иммунофан и селанк в подострой фазе в течение  $5,0 \pm 0,31$  дней и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР –  $7,0 \pm 0,33$  дней на фоне нормализации иммунологических показателей. При значительном улучшении отмечалось редукция патологических очагов в группе больных получавших базисную терапию в подострой фазе в течение  $21,0 \pm 0,29$  дней и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР –  $24,0 \pm 0,31$  дней, а в группе больных получавших иммунофан и селанк в подострой фазе в течение  $11,0 \pm 0,43$  дней и в хронической фазе течения КПЛ с ТДР –  $15,0 \pm 0,41$  дней с положительной лабораторной динамикой. Следовательно, у обследованных больных КПЛ с ТДР использованием отечественных препаратов иммунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии в подострой фазе течения позволили сократить редукцию клинической картины на 47,6 %, в хронической фазе течения КПЛ с ТДР позволили сократить редукцию клинической картины на 37,5 %.

Таким образом, при наличии клинической картины КПЛ, характеризующейся рецидивирующим течением, трудно поддающейся традиционным методам лечения, нами установлена целесообразность одновременного назначения лекарственных средств с иммуностропным и анксиолитическим действием. Включение в комплекс терапии больных КПЛ иммунофана и в сочетании иммунофана и селанка хорошо переносилось больными, что способствовало коррекции нарушений провоспалительных цитокинов, нормализации концентрации адгезивной молекулы SELP, показателей 5–НТ, MAO–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 до 18

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 ( $r_{xy}=0,987\pm 0,051$ ,  $p<0,001$ ), возраст от 41 до 60 лет ( $r_{xy}=0,968\pm 0,055$ ,  $p<0,001$ ), рабочие профессии ( $r_{xy}=0,887\pm 0,517$ ,  $p<0,001$ ), высокое нервно–психическое напряжение ( $r_{xy}=0,772\pm 0,050$ ,  $p<0,01$ ). Корреляционная связь средней степени выявлена между неудовлетворительными жилищными условиями ( $r_{xy}=0,698\pm 0,040$ ,  $p<0,01$ ), сезонностью заболевания ( $r_{xy}=0,617\pm 0,043$ ,  $p<0,05$ ), полом ( $r_{xy}=0,532\pm 0,040$  ( $p<0,05$ ), характером питания ( $r_{xy}=0,421\pm 0,039$ ,  $p<0,05$ ), слабая корреляционная связь – между курением ( $r_{xy}=0,314\pm 0,038$ ,  $p<0,05$ ), низким уровнем подушевого дохода ( $r_{xy}=0,347\pm 0,037$ ,  $p<0,05$ ).

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– $\alpha$  ( $p<0,001$ ), достоверным снижением CD20+лф ( $p<0,05$ ). В подострой фазе течения у больных КПЛ и КПЛ с ТДР – достоверным повышением показателей ИНФ– $\gamma$  ( $p<0,05$ ), 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–1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), 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– $\gamma$  ( $p<0,05$ ). Полученные данные явились критерием для проведения рациональной иммунокорректирующей терапии этих больных.

4. Установлено, что в подострой фазе течения КПЛ выявлено существенное повышение показателя 5–НТ в сыворотке крови ( $1,317\pm 0,071$  и  $1,318\pm 0,072$  у больных КПЛ и КПЛ с ТДР, соответственно, при  $0,796\pm 0,031$  у здоровых,  $p<0,001$ ), в хронической фазе течения КПЛ произошло снижение показателя 5–НТ ( $0,654\pm 0,03$  и  $0,654\pm 0,031$  у больных КПЛ и КПЛ с ТДР, соответственно, при  $0,796\pm 0,031$ , контрольной группе,  $p<0,001$ ) и повышение содержания MAO–A в сыворотке крови ( $23,222\pm 1,006$  и  $23,000\pm 1,049$ , у больных КПЛ и КПЛ с ТДР, соответственно, при  $16,889\pm 1,036$  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 клиничко–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–НТ и МАО–А для оценки тяжести, прогноза проводимой терапии. Маркерными параметрами могут являться в подострой фазе течения КПЛ повышение показателя 5–НТ в сыворотке крови выше  $0,796 \pm 0,031$ , в хронической фазе течения КПЛ снижение показателя 5–НТ ниже  $0,796 \pm 0,031$  и повышение содержания МАО–А в сыворотке крови выше  $16,889 \pm 1,036$ .

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–НТ и МАО–А 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–НТ и МАО–А сыворотки крови, исчезновение клинических симптомов заболевания. Данные препараты рекомендуется применять в условиях амбулаторного лечения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Хайретдинова, К.Ф.** Исследование клинико–иммунологических и психологических расстройств больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2015. – №3 (5). – С. 89–90.
2. **Хайретдинова, К.Ф.** Клинические, иммунологические и психические особенности у больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2015. – № 3 (5). – С. 91–92.
3. **Хайретдинова, К.Ф.** Красный плоский лишай: дифференциальная диагностика / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник материалов III Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». – Казань, 2015. – С. 81–85.
4. **Хайретдинова, К.Ф.** Этиопатогенетические аспекты красного плоского лишая / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник статей и тезисов Всероссийской междисциплинарной научно–практической конференции «Современная дерматовенерология: проблемы и решения». – Казань, 2015. – С. 163–175.
5. **Хайретдинова, К.Ф.** Изучение цитокинового профиля больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // **Медицинская иммунология**. – 2015. – Т. 17. – № 3s. – С. 126.
6. **Хайретдинова, К.Ф.** Современный взгляд на проблему красного плоского лишая (обзор) / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // **Лечащий врач**. – 2015. – № 7. – С. 61–65.
7. **Хайретдинова, К.Ф.** Психологические аспекты диагностики психических нарушений при красном плоском лишае / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник тезисов 16-го Международного конгресса ESDAP. – Санкт–Петербург, 26–27 июня 2015. – С. 42.
8. **Хайретдинова, К.Ф.** Изучение эмоционально-личностной сферы у больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник тезисов 16-го Международного конгресса ESDAP. – Санкт–Петербург, 26–27 июня 2015. – С. 43.
9. **Хайретдинова, К.Ф.** Изучение активности провоспалительных цитокинов и уровня адгезивной молекулы в сыворотке крови больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник материалов конференции «X Юбилейная Международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков». – Курск, 26–27 февраля 2016. – Т. 2. – С. 392–395.
10. **Хайретдинова, К.Ф.** Оптимизация терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник материалов

IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». – Казань, 2016. – С. 82–87.

11. **Хайретдинова, К.Ф.** Изучение показателей депрессии и качества жизни больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник материалов конференции «VII Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «ШАГ В ЗАВТРА»». – Москва, 14–17 июня 2016. – Т. 2. – С. 184–186.

12. Юсупова, Л.А. Изучение влияния клеточного и цитокинового иммунитета на клиническое течение красного плоского лишая / Л.А. Юсупова, **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник тезисов научных работ «XVI всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов». – Москва, 2016. – С. 46–47.

13. **Хайретдинова, К.Ф.** Клинический случай кольцевидной формы красного плоского лишая / К.Ф. Хайретдинова, Л.А. Юсупова // **Практическая медицина**. – 2016. – № 4 (96). – Т. 2. – С. 158–160.

14. **Хайретдинова, К.Ф.** Активность цитокинового профиля больных красным плоским лишаем в зависимости от клинического течения / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник тезисов «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины». – Казань, 2016. – С. 61–62.

15. **Хайретдинова, К.Ф.** Влияние иммунофана на клиническое течение и показатели цитокинового профиля больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник тезисов «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины». – Казань, 2016. – С. 62–63.

16. **Хайретдинова, К.Ф.** Современные представления о возможностях терапии больных красным плоским лишаем (обзор) / К.Ф. Хайретдинова, Л.А. Юсупова // **Лечащий врач**. – 2016. – № 11. – С. 7–12.

17. **Хайретдинова, К.Ф.** Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий / К.Ф. Хайретдинова, Л.А. Юсупова // **Лечащий врач**. – 2016. – № 11. – С. 34–36.

18. **Хайретдинова, К.Ф.** Терапия больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Медэксперт. – 2016. – №. 2 (4). – С. 63–68.

19. **Хайретдинова, К.Ф.** Влияние активности цитокинового профиля и компонентов адаптивного иммунитета на клиническое течение красного плоского лишая / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Медэксперт. – 2016. – №. 1 (3). – С. 41–43.

20. **Хайретдинова, К.Ф.** Оптимизация терапии спектра врожденного звена иммунитета больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова**, Л.А. Юсупова // Сборник материалов III Международная научно-практическая конференция: "Фундаментальные

научные исследования: теоретические и практические аспекты". – Кемерово, 29–30 января 2017. – С. 279 – 281.

21. **Хайретдинова, К.Ф.** Изучение адаптивного звена иммунитета и оптимизация терапии больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник материалов III Международная научно-практическая конференция: "Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты". – Кемерово, 2017. – С. 282 – 284.

22. **Хайретдинова, К.Ф.** Изучение влияния активности биоаминов и уровня SL-селектина у больных красным плоским лишаем / **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник материалов III Международной научно-практической конференции «Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты». – Кемерово, 2017. – С. 285 – 287.

23. **Хайретдинова, К.Ф.** Варианты клинического течения красного плоского лишая / **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник материалов V Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». – Казань, 2017. – С. 57–61.

24. **Хайретдинова, К.Ф.** Необычное клиническое течение симптома и синдромы красного плоского лишая / **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник материалов V Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». – Казань, 2017. – С. 61–66.

25. **Хайретдинова, К.Ф.** Диагностическая картина красного плоского лишая / **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник материалов V Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». – Казань, 2017. – С. 66–69.

26. Юсупова, Л.А. Изучения влияния активности биоаминов на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных / Л.А. Юсупова, **К.Ф. Хайретдинова** // *Лечащий врач*. – 2017. – № 11. – С. 11–13.

27. **Хайретдинова, К.Ф.** Поражение ногтевых пластин при красном плоском лишае / **К.Ф. Хайретдинова** // Сборник материалов Всероссийской научно–практической конференции «Дерматовенерология и косметология в XXI веке: проблемы и пути решения. VI Казанские чтения». – Казань, 2018. – С. 38–44.

28. Юсупова, Л.А. Формирование воспаления: функции фактора некроза опухоли  $\alpha$  у пациентов хроническими дерматозами / Л.А. Юсупова, **К.Ф. Хайретдинова**, Е.И. Юнусова, Г.И. Мавлютова, З.Ш. Гараева, Е.В. Бильдюк // Сборник материалов Всероссийской научно–практической конференции «Дерматовенерология и косметология в XXI веке: проблемы и пути решения. VI Казанские чтения». – Казань, 2018. – С. 45–48.

29. Юсупова, Л.А. Характеристика адаптивного иммунитета у пациентов хроническими дерматозами / Л.А. Юсупова, **К.Ф. Хайретдинова**, Е.И. Юнусова, Г.И. Мавлютова, З.Ш. Гараева, Е.В. Бильдюк // Сборник материалов Всероссийской научно–практической конференции «Дерматовенерология и косметология в XXI веке: проблемы и пути решения. VI Казанские чтения». – Казань, 2018. – С. 48–56.

30. Юсупова, Л.А., **Хайретдинова К.Ф.**, Бильдюк Е.В, Морозова М.А. Клиническо-диагностические особенности красного плоского лишая / Л.А. Юсупова, **К.Ф. Хайретдинова**, Е.В. Бильдюк, М.А. Морозова // Сборник материалов Всероссийской научно–практической конференции «Дерматовенерология и косметология в XXI веке: проблемы и пути решения. VI Казанские чтения». – Казань, 2018. – С. 102–116.

31. Юсупова, Л.А. Клиническая картина, дифференциальная диагностика и терапия пациентов красным плоским лишаем (обзор) / Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова, З.Ш. Гараева, Г.И. Мавлютова, **К.Ф. Хайретдинова**, Е.В. Бильдюк, Д.И. Яппарова // **Лечащий Врач**. – 2018. – № 5. – С. 31–34.

32. **Патент на изобретение № 256907**, Российская Федерация, А61К 38/08, А61К 38/32, А61Р 37/02. Способ лечения больных красным плоским лишаем / Л.А. Юсупова, Э.И. Ильясова, М.А. Филатова, **К.Ф. Хайретдинова**. – 2014121965/15, заявл. 29.05.2014, **опубл. 10.10.2015, Бюл. № 28**

33. **Патент на изобретение 2629601**, Российская Федерация, А61К 38/08, А61Р 17/04. Способ лечения больных красным плоским лишаем / Л.А. Юсупова, **К.Ф. Хайретдинова**. – 2016143473, заявл. 03.11.2016, **опубл. 30.08.2017, Бюл. № 25**.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

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

КПЛ – красный плоский лишай

ТДР – тревожно–депрессивные расстройства

ИЛ–1 $\beta$  – интерлейкин–1 $\beta$

ИЛ–2 – интерлейкин–2

ИНФ– $\gamma$  – интерферон– $\gamma$

ФНО– $\alpha$  – фактор некроза опухоли– $\alpha$

SELP – адгезивная молекула sP–селектина

5–НТ – 5–гидрокситриптамин

MAO–A – моноаминоксидаза типа A

DLQI – дерматологический 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

$M \pm m$  –  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего