

Державна установа
«Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Бронова Ірина Михайлівна

УДК 616.53-002-036.87-092-035-085

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ КОМПЛЕКСІВ ХВОРИХ НА АКНЕ З
УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ДИНАМІКИ
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ І МІКРОБІОЦЕНОЗУ
ШКІРИ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Кутасевич Яніна Францівна,
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»,
директор.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Біловол Алла Миколаївна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувача кафедрою дерматології, венерології
та медичної косметології;

доктор медичних наук, доцент
Резніченко Наталія Юріївна,
Запорізький державний медичний університет МОЗ
України, доцент кафедри дерматовенерології та
косметології з курсом дерматовенерології і естетичної
медицини факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться «20» червня 2018 р. об 11:00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.603.01 при ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» за адресою: 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9).

Автореферат розісланий «17» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук

Ю. В. Щербакова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Акне – це широко розповсюджене хронічне захворювання шкіри зі складним мультифакторним патогенезом, що вимагає тривалої комбінованої терапії. Більшість вітчизняних і закордонних авторів розглядають акне як порушення функціонування всього організму (Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., 2011; Bhate K., Williams H.C., 2013). На акне страждає 9,4 % світового населення, що робить його восьмим за поширеністю захворюванням у всьому світі. Акне посідає перше місце у структурі косметологічної патології і третє – за частотою звернення хворих до дерматологічних закладів (Адаскевич В.П., 2005).

Клінічні прояви акне являють проблему для пацієнтів та лікарів через велику поширеність, тривалий перебіг, стійкість до терапії та можливі післявугрові зміни шкіри (Калюжна Л.Д. та ін., 2017).

На сучасному етапі простежується тенденція до зростання рівня захворюваності на акне, що вказує на важливе медико-соціальне значення проблеми.

Акне має виражений вплив на якість життя пацієнтів, включаючи фізичну, емоційну та соціальну складові (Деев А.И. и др., 2014; Резніченко Н.Ю., 2017; Волкова О.Н., Глазкова Л.К., 2013). Ряд зарубіжних дерматологів рекомендують обстежити всіх пацієнтів з акне молодого та юного віку на наявність депресії і пропонують відносити хворих на акне до групи суїцидального ризику (Thiboutot D.M. et al., 2006).

Акне є психоемоційним дерматозом, для якого є характерною наявність психовегетативних порушень, перебування осіб у стані хронічного стресу, соціальної дезадаптації (Huang Y.C., Cheng Y.C., 2017). У зв'язку з наявністю у хворих шкірних проявів, постійних психотравмуючих ситуацій, виникає фіксація на захворюванні, що нерідко ускладнює терапію (Osek T. et al., 2015).

Основні ланки патогенезу акне являють такі чинники: гіпертрофія сальних залоз, фолікулярний гіперкератоз, мікробна колонізація та запалення. Водночас зазначено, що мікробний чинник відіграє значну роль, спричиняючи інфікування патологічних осередків як мікробною монокультурою, так і змішаною бактеріальною або бактеріально-грибковою (Fitz-Gibbon S. et al., 2013).

Серед напрямків лікування акне можливо відокремити такі основні фармакологічні групи, як антибіотики, ретиноїди, препарати антианδροгенної дії та зовнішня терапія (Беловол А.Н. и др., 2011). Не завжди різне комбінування препаратів цих груп дає стійкий ефект або тривалий період між рецидивами.

Таким чином, особливої значущості набуває розкриття нових імуногістохімічних та мікробіологічних аспектів патогенезу акне, дерматоскопічних та патогістологічних ознак регресу дерматозу, пошук комплексної етапної терапії акне з урахуванням біоценозу шкіри, розробка методів протирецидивної дії, вивчення психологічного впливу акне на пацієнтів до та під час лікування, що підвищить ефективність лікування хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалися відповідно до основних наукових напрямів ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт «Вивчити роль мутацій філагрину в порушенні епідермального бар'єру у хворих на хронічні дерматози та розробити методи корекції виявлених розладів» (№ держреєстрації 0117U000982), в якій дисертантом виконано розділ, що стосується вивчення динаміки біоценозу поверхні шкіри хворих на акне в процесі саногенезу; «Дослідити деякі аутозапальні механізми хронічних дерматозів» (№ держреєстрації 0115U000578), в якій дисертантом з'ясовано імуноморфологічні зміни, інтенсивність проліферації та апоптозу в шкірі хворих на тяжкі форми акне.

Мета та задачі дослідження. Мета – підвищити ефективність лікування пацієнтів з акне середнього та тяжкого ступеня шляхом уточнення показань до призначення системних ретиноїдів, поєднання їх із системними і топічними антибактеріальними засобами, а також засобами профілактики очікуваних побічних ефектів на підставі поглибленого вивчення механізмів дії системних ретиноїдів.

Для досягнення поставленої мети були поставлені такі задачі:

1. Дослідити сучасні клініко-епідеміологічні особливості акне.
2. Вивчити динаміку регресу клінічних ознак захворювання в процесі лікування.
3. Вивчити динаміку регресу дерматоскопічних ознак дерматозу.
4. Вивчити комплаєнтність хворих на акне та її вплив на ефективність терапії.
5. Вивчити особливості психоемоційних порушень та дослідити вплив терапії системними ретиноїдами на психічний стан хворих на акне.
6. Вивчити патогістологічні зміни у шкірі хворих на акне, а саме процеси проліферації та апоптозу епітеліоцитів. Визначити морфометричні особливості епідермоцитів у процесі саногенезу.
7. Дослідити динаміку мікробіоценозу шкіри у хворих на акне до, впродовж та після закінчення терапії системними ретиноїдами та комбінацією з системними і топічними антибактеріальними засобами та розробити оптимальні терапевтичні комплекси та режими їх застосування залежно від клінічної форми і ступеня тяжкості дерматозу, а також комплекс косметологічного супроводу хворих на акне у процесі терапії та під час ремісії.

Об'єкт дослідження: акне.

Предмет дослідження: стан мікробіоценозу, патогістологічних, дерматоскопічних, психоемоційних, біохімічних показників у пацієнтів з акне у процесі саногенезу та ефективність розробленого комплексу терапії та протирецидивних заходів.

Методи дослідження: клінічні (постановка діагнозу, визначення ступеня тяжкості перебігу дерматозу, контроль ефективності лікування); мікробіологічні (комплексна мікроскопічна та культуральна оцінка мікробіоценозу шкіри); імуногістохімічні та патоморфологічні (вивчення змін патогістологічної картини шкіри у процесі саногенезу), клініко-

інструментальні: дерматоскопія (вивчення дерматоскопічних ознак дерматозу), психометричні (вивчення ступеня тривожності у пацієнтів з акне); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено динаміку морфологічних та імуногістохімічних змін шкіри та її придатків у процесі саногенезу у пацієнтів з акне, що отримували системні ретиноїди.

Вперше визначено дерматоскопічні ознаки захворювання та їх динаміку в процесі лікування.

Вперше дано оцінку динаміки біоти шкіри залежно від вживання системних ретиноїдів без/або із системними антибактеріальними препаратами або препаратами зовнішньої дії.

Уточнено показання до призначення системних ретиноїдів, визначено оптимальні режими їх використання, зокрема підтримуючої терапії. Обґрунтовано необхідність таргетного косметологічного супроводу лікування хворих на середньотяжкі та тяжкі форми акне.

Надано оцінку ступеня тривожності хворих до та після терапії.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено, клінічно апробовано та впроваджено в практику спосіб лікування пацієнтів з акне середнього та тяжкого ступеня тяжкості, який включає призначення системних ретиноїдів і антибактеріальних препаратів системної чи зовнішньої дії та засобів, що запобігають розвитку побічних ефектів лікування системними ретиноїдами (патент України на корисну модель № 118999 від 11.09.2017р.).

Розширено показання до лікування системними ретиноїдами.

Розроблено програму таргетного косметологічного супроводу лікування хворих на акне.

Розроблено рекомендації щодо проведення підтримуючої терапії системними ретиноїдами.

Основні положення дисертації впроваджено в практичну роботу КЗОЗ «Харківський міський шкірно-венерологічний диспансер № 1», КЗОЗ «Харківський міський шкірно-венерологічний диспансер № 2», КМУ «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер», ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», КЗОЗ Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1 (м. Харків), КЗОЗ «Харківський міський шкірно-венерологічний № 4», КЗ «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» (м. Дніпро), а також у навчальний процес кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом проведено інформаційно-патентний аналіз літературних даних, обґрунтовано мету та завдання дослідження, зроблено висновки. Проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 142 хворих на акне різного ступеня тяжкості. Здобувачем самостійно здійснено кількісну обробку і наукову інтерпретацію отриманих результатів.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом

особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях і з'їздах: «Молоді науковці – майбутнє української дерматовенерології» (Київ, 2014), «Традиції та інновації у дерматології та венерології» (Харків, 2014), IV Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015), «Школа нових методів діагностики, лікування та профілактики в дерматовенерології» (Харків, 2015), «Розробки молодих вчених в сучасній дерматовенерології» (Харків, 2016), «Новітні технології діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів в дерматовенерології та методи і стан їхнього впровадження» (Харків, 2016), «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, організаційні задачі» (Харків, 2017), «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення та майбутнє» (Харків, 2017), «Сучасні перспективи і шляхи подальшого розвитку дерматовенерологічної служби України» (Херсон, 2017), «Новітні впровадження молодих вчених в сучасній дерматовенерології» (Харків, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 24 друковані роботи, з них 12 статей, з яких 4 – у моноавторстві (5 – у фахових наукових журналах, 7 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Index Copernicus, Google Scholar та Російський індекс наукового цитування, 2 статті – у закордонних виданнях), 10 тез доповідей, посібник для лікарів, отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, рекомендацій, списку використаної літератури та двох додатків. Робота ілюстрована 77 рисунками та містить 4 таблиці. Бібліографічний список містить 274 джерел, з них 173 – кирилицею і 101 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. У дослідження увійшли 142 пацієнти з акне, які спостерігалися з приводу даного захворювання на базі ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» у період 2014-2017 рр. Було проведено загальноклінічне обстеження хворих (клінічний та біохімічний аналізи крові), за показаннями вони були консультовані суміжними спеціалістами: гастроентерологом, отоларингологом, ендокринологом-гінекологом. Діагноз ставився на підставі клінічних, анамнестичних даних і скарг пацієнтів.

До групи спостереження увійшов 61 пацієнт з акне середнього та тяжкого ступеня, які не мали протипоказань до терапії системними ретиноїдами, не

планували вагітність та дали письмову згоду на проведення дослідження.

Мікробіологічне дослідження проводилося пацієнтам триразово: до початку, в процесі, після закінчення терапії. До контрольної групи увійшли 20 клінічно здорових осіб. Забір матеріалу для культуральних досліджень проводили з найбільш уражених ділянок шкіри обличчя або тулуба методом змивів із засівом на селективні живильні середовища. Визначення чутливості до препаратів проводили диск-дифузійним способом за вдосконаленим методом Кербі-Бауера за допомогою стандартних дисків з антибіотиками (Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007).

Патогістологічне дослідження біоптатів з уражених ділянок шкіри на тулубі у пацієнтів з важким ступенем акне проводилося тричі: до, в процесі і після проведеної терапії; проведено на базі ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» в лабораторії патоморфології. Забір матеріалу здійснювався зі шкіри тулуба.

Метод біопсії був інцизійним з попередньою анестезією і наступною обробкою і перев'язками згідно хірургічним вимогам. Біоптати були зафіксовані в 10 % розчині нейтрального формаліну, після проводки в спиртах зростаючої концентрації залиті в формалін. Було виготовлено мікропрепарати, забарвлені гематоксиліном та еозином. Світлове мікроскопування здійснювалося на мікроскопі Ax-Plus («Zeiss», ФРН).

Проведено каріометрію епітеліоцитів шипуватого шару епідермісу (програмне забезпечення «ВидеоТест», РФ).

Імуногістохімічне дослідження процесів проліферації та апоптозу епітеліоцитів, а також наявності Т-лімфоцитів-супресорів у дермі здійснено із застосуванням первинних моноклональних антитіл до Ki-67, поліклональних антитіл до каспази-3, моноклональних антитіл до CD8 («TermoScientific», США) на базі відділу патоморфології центральної науково-дослідної лабораторії при Харківському національному медичному університеті. Препарати проконсультовано професором кафедри патоморфології Губіною-Вакулик Г.І.

Титр антитіл підбирався згідно рекомендацій виробника з використанням у якості розчинника спеціального розчину «Antibody Diluent» («TermoScientific», США). Для ідентифікації реакції використовувалася система візуалізації «Quanto» («TermoScientific», США) з нанесенням в якості хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду («TermoScientific», США). Для відокремлення незабарвлених структур зрізи додатково обробляли гематоксиліном Майєра.

Дерматоскопічне дослідження проводилося пацієнтам з акне тяжкого ступеня, які отримували системні ретиноїди за допомогою дерматоскопа «Heine Delta 20+» у 16-кратному збільшенні: до початку, в процесі і після закінчення терапії.

Психологічний стан пацієнтів з акне оцінювався за допомогою методики оцінки ситуаційної та особистісної тривожності, виходячи зі шкали самооцінки (Спілбергера-Ханіна).

Порівняння ефективності видів терапії та динаміки регресу акне проводилося методами математичної статистики. На попередньому етапі обробки даних були виключені спостереження з викидами, які визначалися за допомогою критерію варіаційного розмаху і критерію Діксона. У результаті були виключені 5 спостережень, так що в групах залишилося 18, 18 і 20 пацієнтів.

Для порівняння статистичної значущості відмінностей середніх у групах використовувалися непараметричні критерії Манна-Вітні, Краскела-Уолліса (порівняння незалежних вибірок – схеми лікування) і Вілкоксона (порівняння залежних вибірок – динаміка лікування). Нульова гіпотеза про рівність середніх при порівнянні груп відхилялася при рівні значущості $p < 0,05$. Обчислення проводилися за допомогою програм «Microsoft Office Excel 2010» і «StatSoft Statistica 13».

Результати та їх обговорення.

Під спостереженням на базі ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» перебувало 162 особи, з яких 142 пацієнти з акне: 58 чоловіків (40,8 %) і 84 жінки (59,1 %) та контрольна група – 20 клінічно здорових осіб.

Легкі форми акне спостерігалися у 16 пацієнтів, середньо-тяжкі – у 97 пацієнтів, тяжкі – у 28 пацієнтів. Серед жінок превалювали середньотяжкі форми дерматозу – 57 пацієнок (67,9 %), важкі форми акне були у 9 пацієнок (10,7 %) і акне легкого ступеня – у 18 пацієнок (21,4 %). Серед чоловіків превалювали середньотяжкі форми акне – 41 пацієнт (70,6 %) і важкі форми – 18 осіб (29,4 %). Вік пацієнтів коливався в діапазоні 8-50 років.

З даних анамнезу відомо, що 65 пацієнтів раніше отримували системну терапію у вигляді антимікробних препаратів. Системні ретиноїди в анамнезі отримували 6 пацієнтів, з них 5 чоловіків і 1 жінка, при цьому лікування було недостатньо тривалим (1–3 місяці). Рецидиви спостерігалися у 76 пацієнтів, період ремісії після лікування становив 2–3 місяці ремісії.

Аналіз 63 світлин, що відображували дерматоскопічну картину у хворих на акне до початку, у процесі (через 1,5 місяці після початку) і після закінчення терапії системними ретиноїдами (через 5–7 місяців), дозволив виділити наступні дерматоскопічні ознаки дерматозу: наявність розширених отворів сально-волосяних фолікулів з проявами посилення рельєфу тканини по периферії (фолікулярний гіперкератоз); наявність множинних відкритих і закритих комедонів; гіперемований фон, за рахунок запалення і розширення судин; набряк шкіри; осередки з включеннями світлих відтінків (мають ознаки формування сполучної тканини); посилення судинного рисунка шкіри по периферії пустули або відкритого комедона; наявність гнійних корок; білий вінчик навколо розширених усть сально-волосяних фолікулів (можливо спровокований компресією вмісту комедона або пустули); виражений неоднорідний рельєф шкіри; рубцеві елементи постакне з ознакою «мінус тканина». Це дослідження дозволило визначити виражений запальний процес та його типові клінічні ознаки на різних стадіях саногенезу і початок розвитку постакне-рубців. Після лікування дерматоскопічно спостерігалася нормалізація

стану шкіри і зникнення запальних елементів, загальної гіперемії в осередках висипу, ознаки звуження сально-волосяних фолікулів, відсутність відкритих та закритих комедонів, а також свіжі атрофічні рубці на різних стадіях формування.

Оцінка ефективності запропонованого методу терапії проводилася у 61 пацієнта: перша група – системні ретиноїди та системні антибіотики, друга група – системні ретиноїди та топічні антибактеріальні засоби, третя група – системні ретиноїди. Акнетін (системний ретиноїд) призначався при акне середньої тяжкості по 0,4 мг/кг з подальшим зниженням дози, починаючи з третього місяця на 8 мг; при тяжких формах акне - у дозі 0,4 мг/кг впродовж 4–5 місяців, у подальшому доза знижувалася, лікування тривало 6–7 місяців. При тяжких формах акне застосовувалася підтримуюча терапія – Акнетін по 8 мг щоденно протягом 2-4 тижнів (у середньому 1 місяць), потім по 8 мг через день протягом 2-4 тижнів, після чого по 8 мг 1 раз на три дні протягом 2-4 тижнів, і нарешті по 8 мг 1 раз на тиждень протягом 1 місяця. Системний та топічний антибіотики були підібрані згідно визначення чутливості в ході мікробіологічного дослідження: доксициклін («Юнідокс солютаб») та фузидієва кислота («Фузідерм» гель).

Системний антибіотик із групи тетрациклінів (по 100 мг 2 рази на добу протягом 14 днів) з подальшим застосуванням «Акнетіну» призначався в першій групі пацієнтам, що мали велику площу гнійного запалення, раніше не приймали препарати цього ряду або довго застосовували антибактеріальні засоби топічно.

Топічний антибактеріальний засіб «Фузідерм» гель було призначено на ділянки висипу 3 рази на добу впродовж місяця в комбінації з «Акнетіном» у другій групі тим пацієнтам, які в анамнезі мали прийом системних антибіотиків впродовж 6 місяців або мали протипоказання до них.

Третя група отримувала лише «Акнетін».

Динаміку регресу елементів висипу оцінювали кожний місяць терапії, зіставляючи регрес вузлів, папуло-пустул та комедонів у різних терапевтичних групах.

Висип регресував у всіх трьох терапевтичних групах (рис. 1, 2, 3). Кількість вузлів зменшувалася швидше при застосуванні системних антибіотиків та системних ретиноїдів, повільніше при застосуванні комбінації системних ретиноїдів і топічних антибіотиків, але на третьому місяці кількість вузлів стала однаковою для всіх терапевтичних груп, що свідчить про те, що незалежно від виду комплексної терапії, але при наявності у ній системних ретиноїдів спостерігався регрес гострозапальних елементів висипу (рис. 2). У разі застосування системних ретиноїдів і топічної антибактеріальної терапії спостерігався більш пришвидшений регрес папуло-пустульозних елементів (рис. 1), що також у динаміці підтверджувалося мікробіологічними дослідженнями. Регрес комедонів характеризувався як повільний у всіх групах спостереження (рис. 3), що свідчить про системну дію ретиноїдів на процеси салоутворення та саловиділення.

Було зафіксовано випадки очікуваних побічних ефектів: ретиноїдний

дерматит – 14 пацієнтів, ретиноїдний ангуліт – 9 пацієнтів та підвищення трансаміназ, загального холестерину або загального білірубину – 12 пацієнтів, що обумовлювало порушення або недотримання рекомендацій щодо дієти та косметичного догляду під час прийому системних ретиноїдів.

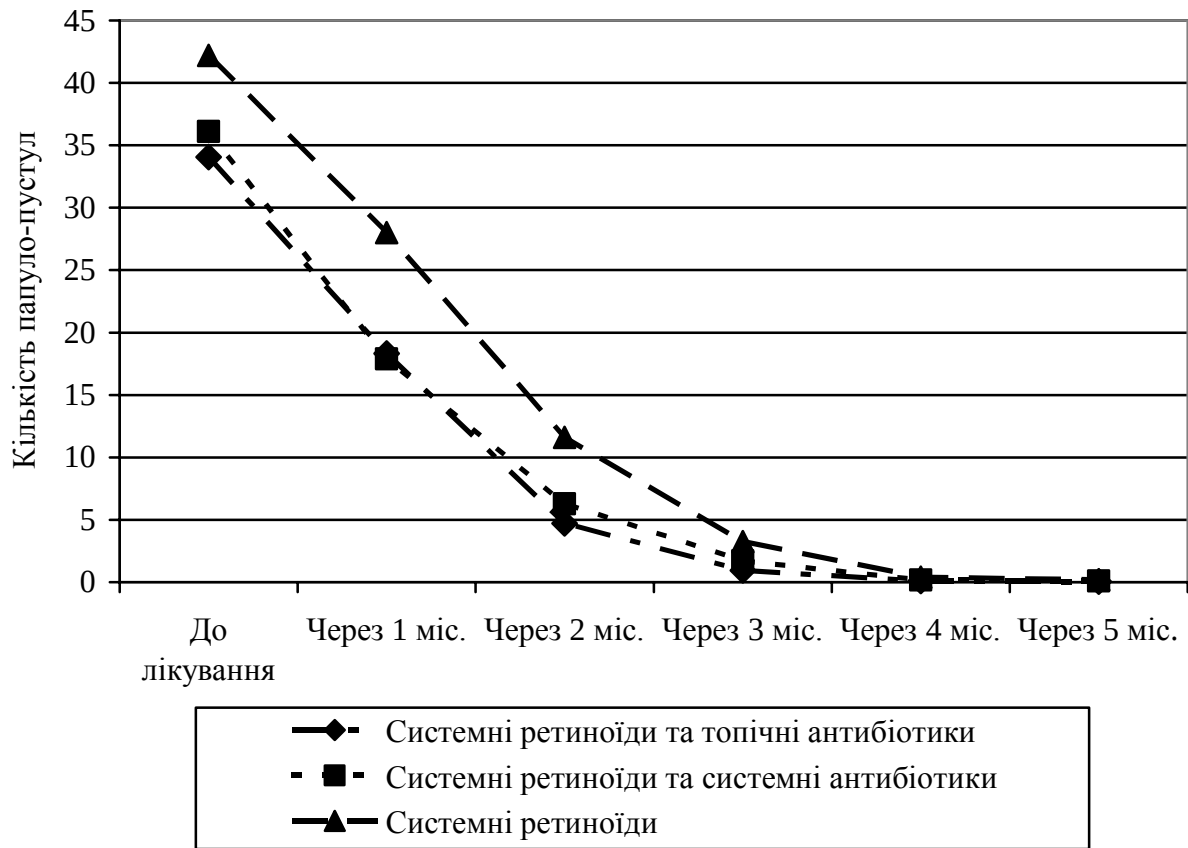


Рисунок 1 – Динаміка регресу папуло-пустул у трьох групах спостереження

Доказом наявності впливу дерматозу на психоемоційний стан пацієнтів із середньотяжкими та тяжкими формами акне стало дослідження тривожності за психометричною методикою Спілбергера-Ханіна. Результати дослідження продемонстрували зниження показників високого рівня та нормалізацію низького рівня тривожності, які обумовлюють психоемоціональну лабільність та ознаки депресії (рис.4).

Було визначено гендерну особливість психоемоційних реакцій: у жінок превалював високий та надвисокий рівень тривожності, а у чоловіків – низький рівень тривожності, що обумовлено особистим відношенням до своєї зовнішності залежно від статі.

Однією із задач дослідження було дослідити вплив системних ретиноїдів у монотерапії на біоценоз шкіри та необхідність антибіотикотерапії з можливістю посилити антибактеріальний ефект. У трьох групах хворих було триразово проведено бактеріологічне дослідження (до лікування, через 1,5 місяця після початку лікування і після лікування).

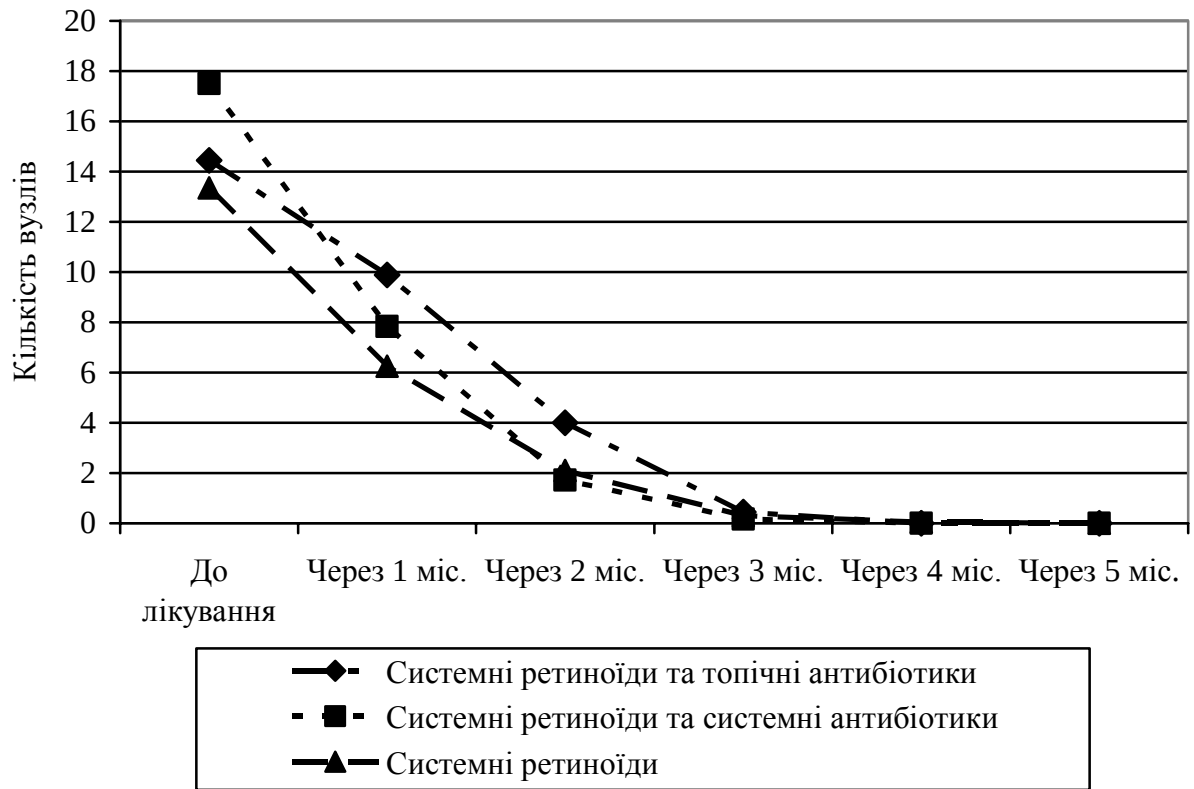


Рисунок 2 – Динаміка регресу вузлів у трьох групах спостереження

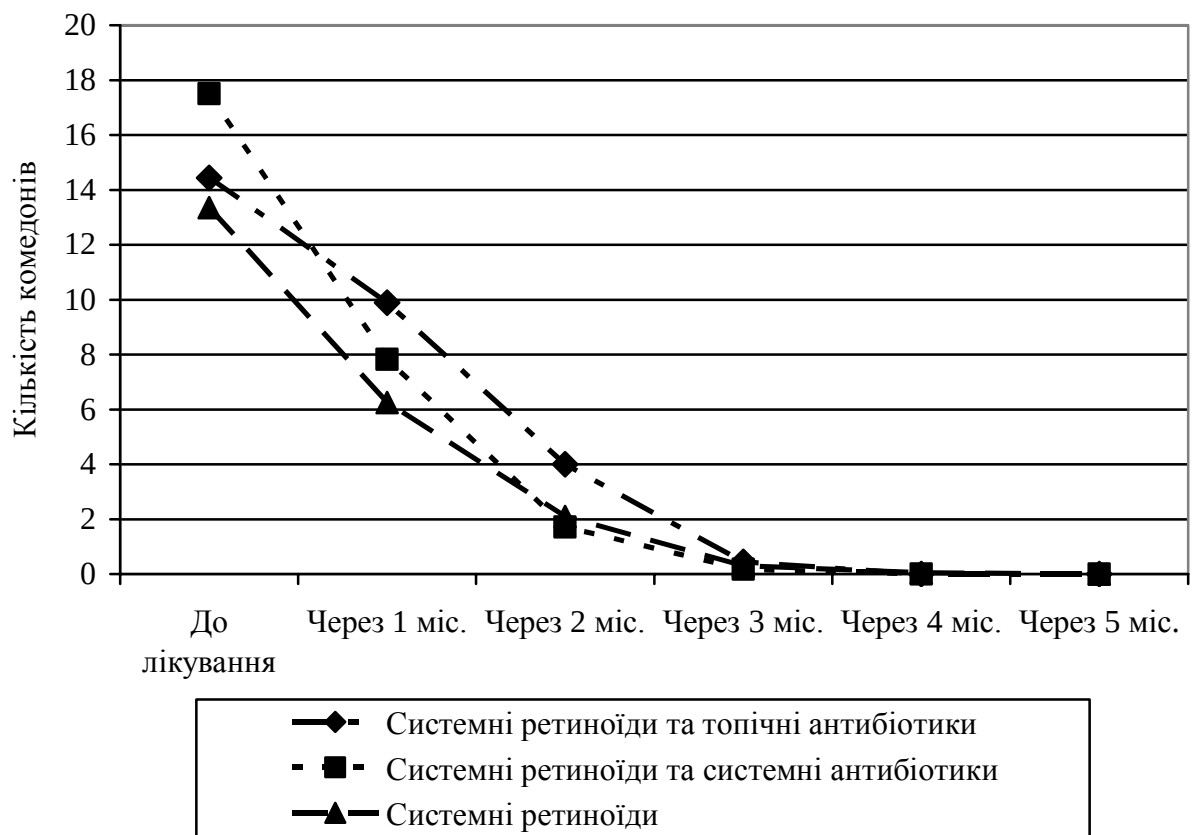


Рисунок 3 – Динаміка регресу кількості комедонів у трьох групах спостереження

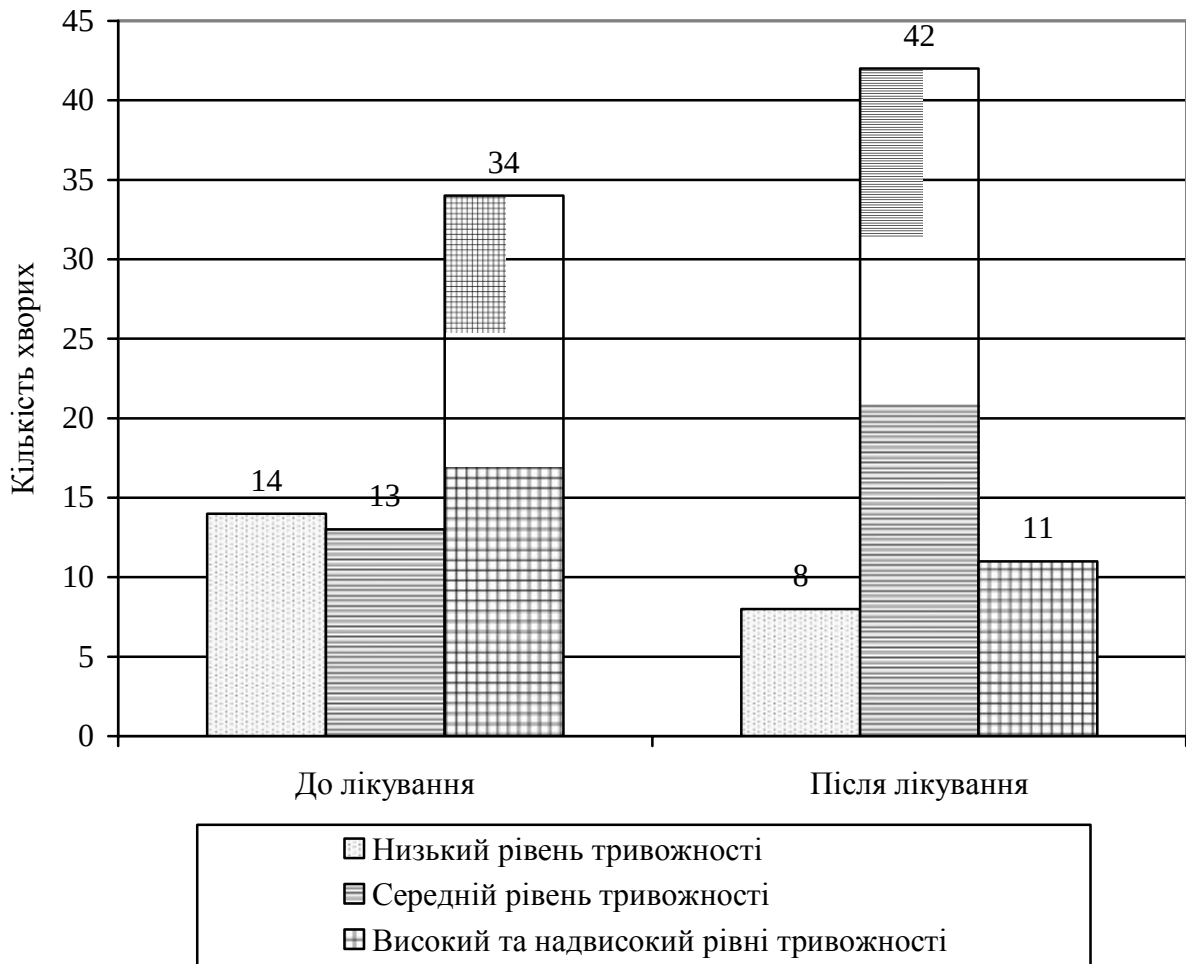


Рисунок 4 – Динаміка рівня тривожності хворих у процесі терапії

Першу групу (системні ретиноїди та системні антибіотики) хворих склали 20 пацієнтів, від яких було виділено 21 штам мікроорганізмів, що належали до 4 родів, у двох пацієнтів було виділено асоціацію бактерій.

Від пацієнтів першої групи виділено 13 лабораторних штамів, що належали до роду *Staphylococcus*, серед виділених штамів були відсутні коагулазопозитивні представники роду з лідируючими позиціями *S. epidermidis* і *S. haemolyticus* (35,0 % і 20,0 % відповідно).

У другу групу (системні ретиноїди та топічні антибіотики) пацієнтів увійшло 20 осіб, від яких було виділено 19 штамів, що належали до роду *Staphylococcus*, у п'ятьох пацієнтів було виділено внутрішньовидову асоціацію бактерій. Домінуючими видами виявилися *S. haemolyticus* і *S. epidermidis* (57,9 % і 21,1 % відповідно).

У третю групу (системні ретиноїди) увійшов 21 пацієнт, від якого було виділено 23 штами, що належали до 4 родів, у чотирьох пацієнтів було виділено асоціацію бактерій. Найчастіше у пацієнтів даної групи ізолювався *S. epidermidis* – 61,1 %.

Більшість виділених штамів стафілококів демонструвало високу чутливість до фузидієвої кислоти, лінкозамідів і тетрацикліну (відсоток чутливих штамів становив 90,5 %, 86,0 % та 69,8 % відповідно) (рис. 5).

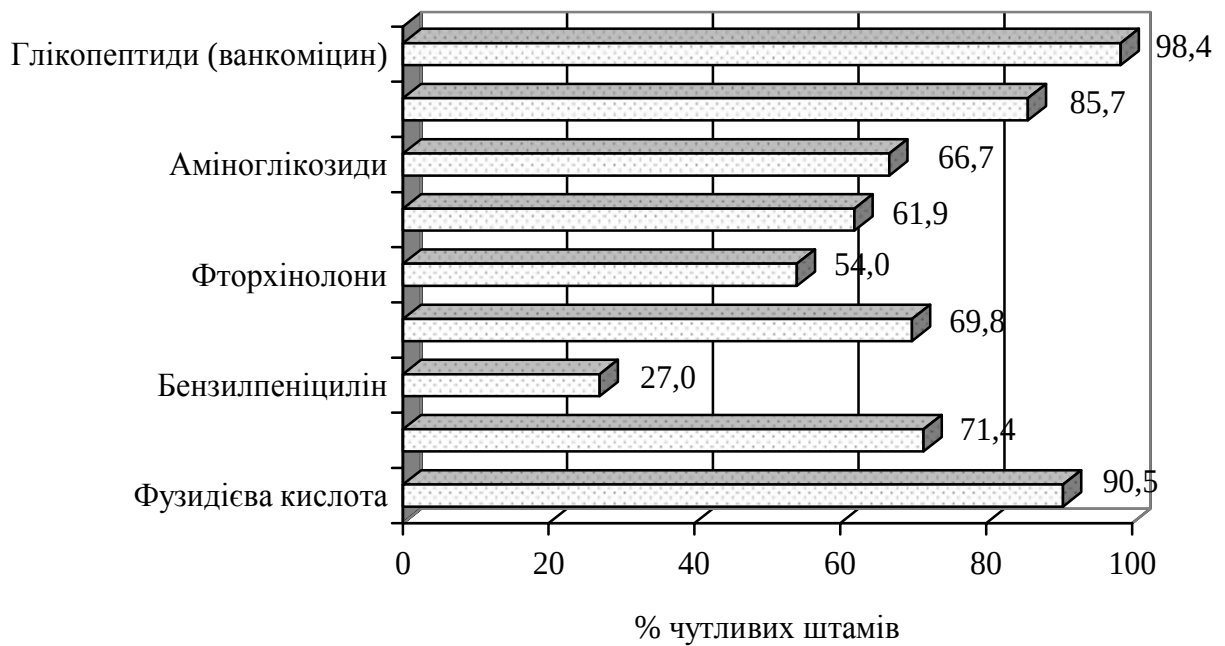


Рисунок 5 – Визначення чутливості до антибіотиків лабораторних штамів стафілококів, що були виділені від пацієнтів з акне

При порівнянні стану ценозу в досліджуваних групах на етапі лікування привертав увагу той факт, що в першій і другій групах пацієнтів відзначалася тенденція до нормалізації складу ценозу (рис. 6).

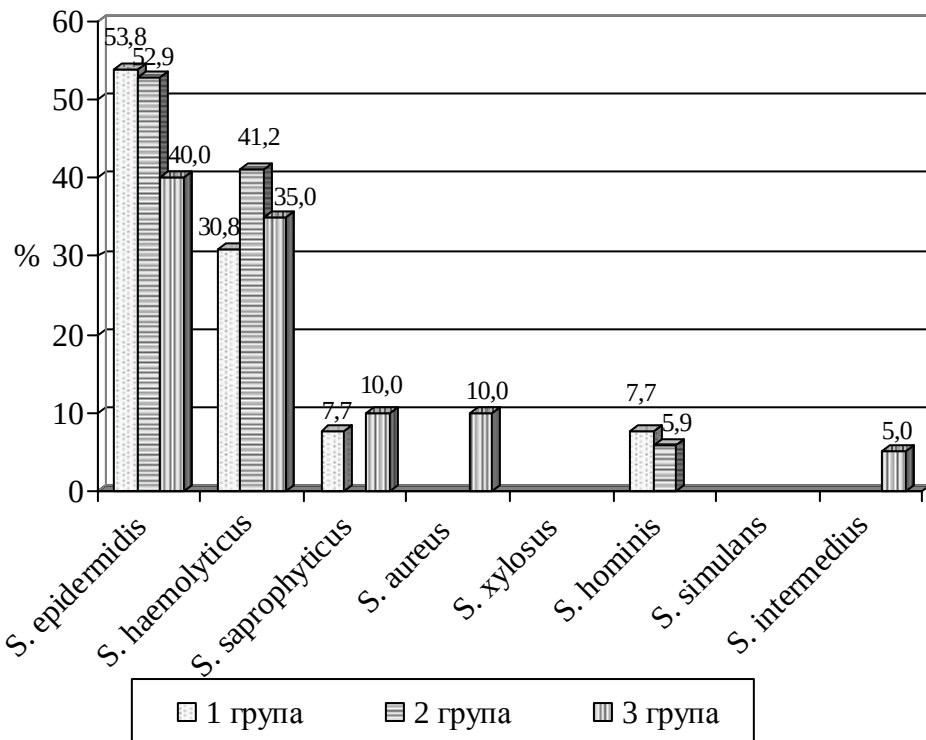


Рисунок 6 – Структура стафілококової мікрофлори, що була виділена у пацієнтів різних груп у процесі лікування

Так, кількість ізольованих штамів *S. epidermidis* збільшилася з 35,8 % до 53,8 % у першій групі і з 21,1 % до 52,9 % у другій групі обстежених, а кількість виділених штамів *S. haemolyticus* знизилася: у першій групі з 35,3 % до 30,8 %, а у другій групі з 57,9 % до 41,2 %, що відобразило більш позитивну динаміку нормалізації мікробіоценозу шкіри у другій групі, що дозволило обґрунтувати достатню тривалість антибіотикотерапії.

Від пацієнтів третьої групи було ізольовано 20 штамів стафілококів з вираженим патогенним потенціалом – *S. aureus* і *S. intermedius* (10,0 % і 5,0 % відповідно), що свідчило про відсутність вираженої позитивної динаміки в цій групі пацієнтів у процесі терапії.

Аналізуючи дані після проведеного лікування було встановлено, що шкірний мікробіоценоз характеризувався нормалізацією видового складу і зникненням видів із вираженим патогенним потенціалом (*S. haemolyticus*, *S. aureus*) і значним зниженням кількості *S. haemolyticus* до 12,5 % у першій, 8,3 % у другій та 20,0 % у третій групах обстежених (рис. 7).

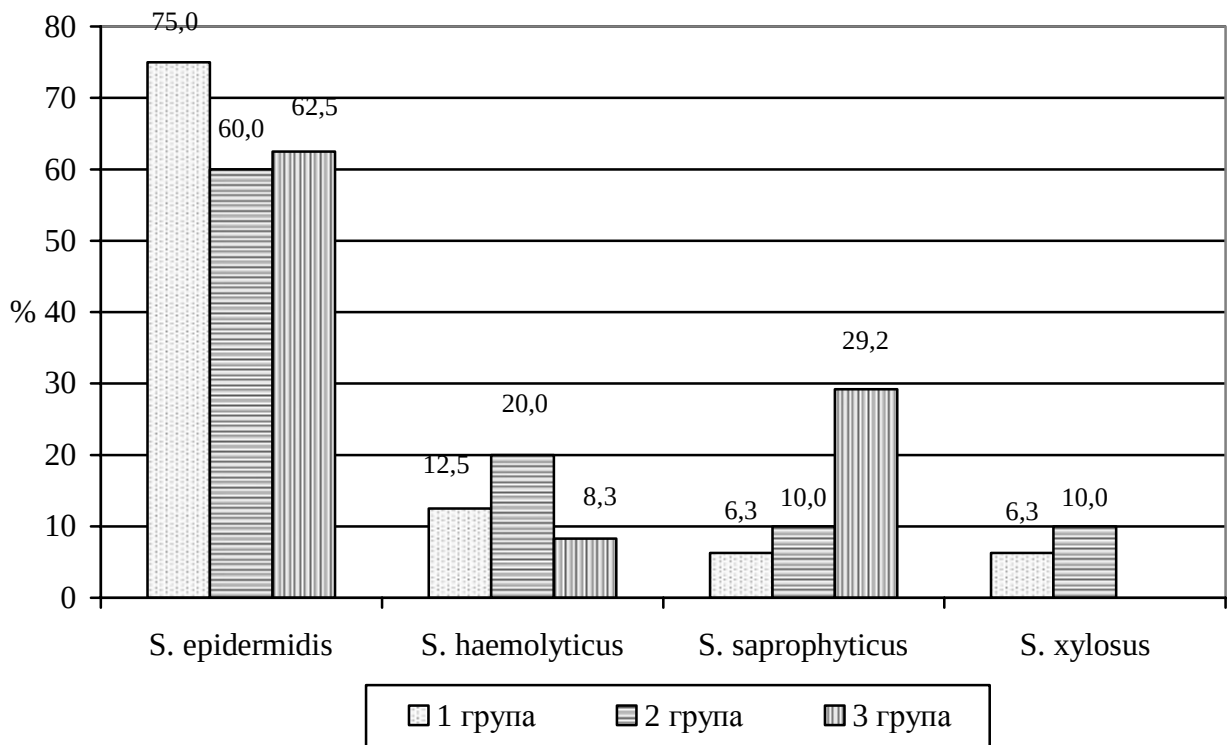


Рисунок 7 – Структура стафілококової мікрофлори, що була виділена у пацієнтів різних груп після лікування

Патоморфологічне дослідження проводилось у 5 чоловіків з тяжкою формою акне (18–33 роки) та дало можливість оцінити динаміку елементів шкірного покриву в процесі лікування.

При вивченні матеріалу біопсії ділянки фолікулярної папули мікроскопічно визначалося потовщення епітеліального шару в піхві волосяного фолікула, базальна мембрана місцями була відсутня, а навколо волосяного фолікула сформований макрофагально-лімфоцитарний інфільтрат з проникненням окремих круглоядерних лейкоцитів в епітеліальний шар. Просвіт

півхи волосяного фолікула в цій ділянці дуже вузький, точно відповідав діаметру волоса. Сальна залоза, сполучена з порожниною півхи волосяного фолікула в цій же середній ділянці, була великою, з численними себоцитами, що мали велике еугетерохромне ядро і численні прозорі округлі вакуолі в цитоплазмі, які містили ліпіди (шкірне сало). Біопсія шкіри до лікування, взята в ділянці папуло-пустули, демонструвала початок гнійного запалення: епітелій півхи волосяного фолікула інфільтрований нейтрофілами, макрофагами, лімфоцитами, базальна мембрана відсутня взагалі. Розташована коло волосяного фолікула сальна залоза велика, з численними себоцитами.

При вивченні гістологічної картини фолікулярної папули, папуло-пустули і пустули привертало увагу, що при цьому зміни були проявом провідних ознак захворювання – фолікулярного гіперкератозу і запалення. Первинне запалення навколо середньої частини волосяного фолікула було не гнійним, а, можливо, імунним, оскільки інфільтрат представлений макрофагами і лімфоцитами з ознаками агресії щодо проліферуючих, незрілих епітеліоцитів, нездатних у зв'язку з цим здійснювати в достатній мірі фізіологічну регенерацію своєї базальної мембрани. Було встановлено той факт, що і залозистий епітелій потових залоз, і поверхневий епідерміс у цих біоптатах також мав ознаки гіперпроліферації.

Через 1,5 місяці системного лікування хворих на тяжку форму акне в біоптатах шкіри спостерігалися такі зміни, які можна трактувати як результат більш швидкого проходження диференціювання епітеліоцитів, що «знімало» таку патогенетичну ланку важкого акне, як потовщення епітеліального шару півхи волосяного фолікула з гіперкератозом. Прокідність півхи волосяного фолікула для шкірного сала, вірогідно, відновлювалася.

Взяття біоптатів через 4-5 місяця після початку системного лікування в інших хворих дало можливість продемонструвати практично повне завершення запалення в шкірі, що можна спостерігати як макроскопічно, так і мікроскопічно: відсутність у матеріалі біоптату скупчення лейкоцитів, зникнення або значне зменшення ознак васкуліту, розвиток рубцевої атрофії в дермі, відсутність волосяних фолікулів та сальних залоз із одночасним стоншенням епідермісу і атрофією потових залоз або завершенням хронічного інтерстиціального запалення потових залоз.

Було проведено каріометрію верхніх епітеліоцитів у шарі шипуватих клітин – вже дозрілі епітеліоцити, що диференціювалися, тоді як епітелій базального шару і часто нижні клітини шипуватого шару – недиференційовані і могли ділитися. Саме при акне, коли є стимул для проліферації епітеліоцитів, недиференційованими виглядають не тільки епітеліоцити базального шару епідермісу, а й кілька нижніх рядів шипуватих клітин. Отримані результати каріометрії спільно з іншими гістологічними даними підтверджують наявність при акне патогенетичної ланки у вигляді гіперпроліферації епітелію шкіри, що у волосяній півхві призводить до замикання устя сальної залози. Гіперпроліферація епітелію шкіри як ланка патогенезу акне найбільш акцентованою була у більш молодих пацієнтів, з меншою тривалістю хвороби, а при тривалому перебігу важкого акне у пацієнтів більш зрілого віку, коли

проліферативний потенціал епітеліоцитів шкіри виявлявся ослабленим, ймовірно, відбувалося акцентування іншої ланки, ймовірно, агресивної мікрофлори шкіри.

При вивченні біоптатів шкіри хворих на акне, що отримували системні ретиноїди, було відзначено, що до лікування не тільки епітелій піхви волосяного фолікула, а й епідерміс, а також залозистий епітелій потових залоз мали ознаки гіпрепроліферації. У динаміці лікування (4–5 міс.) відбулося різке зменшення товщини епідермісу.

Виявлено, що у зразку здорової шкіри мічені клітини (Ki-67) зустрічалися в базальному шарі і зрідка в нижньому шипуватому шарі, в цілому близько 20 % цих епідермоцитів мали мічене ядро. У хворого на акне перед початком лікування кількість епітеліальних клітин із міченим ядром була дуже великою, вони розташовані не тільки в базальному шарі, а й у сильно стовщеному шипуватому шарі.

Відносна кількість мічених Ki-67 епітеліоцитів у базальному і шипуватому шарах епідермісу місцями сягала 50 %. Там, де у зріз потрапив власне фолікул, епітелій його піхви також мав різко збільшену кількість мічених Ki-67 епітеліоцитів.

У процесі лікування спостерігалось виражене зменшення кількості мічених Ki-67 епітеліоцитів шкіри. Причому через 4–6 міс. після початку лікування можна було виявити ділянки, де кількість епітеліоцитів, що вступили в мітоз, виявлялася меншою, ніж в епідермісі здорової шкіри, аж до 5 %. Отримано доказ гальмування проліферативного процесу епітеліоцитів шкіри та волосяних фолікулів при лікуванні тяжкого акне системними ретиноїдами.

Схожа картина спостерігалася в епітелії шкіри та її придатків при імуногістохімічному дослідженні на апоптоз, а саме з антитілами каспази-3. Виявлено, що у здоровій шкірі в межах мікрофотографії (x400) каспаза-3 активувалася тільки в декількох епітеліоцитах нижнього шипуватого шару.

У хворих на акне до початку лікування апоптоз епітеліоцитів був дуже вираженим, у тому числі в епітеліоцитах базального шару. Через 4–6 тижнів після початку лікування апоптотичний процес в епідермісі та епітеліальній піхві волосяного фолікула наростає.

Морфометрично виявлена поліплоїдія ядер епітеліоцитів обумовила «неміцність» епітеліоцитів, що з'явилися в результаті гіперпроліферації. Імуногістохімічне дослідження з використанням антитіл каспази-3 підтвердило масивний апоптоз епітеліоцитів шкіри у процесі лікування. Імуногістохімічно з використанням антитіл CD8 було проведено виявлення Т-лімфоцитів-супресорів/цитолітиків у дермі біоптатів. До початку лікування мічені Т-лімфоцити-супресори в дермі були численними, мали збільшений об'єм цитоплазми, що можна приблизно пояснити формуванням аутоімунної реакції проти білків епітеліоцитів, що швидко діляться та не можуть синтезувати білки якісної базальної мембрани.

У біоптаті шкіри, взятому через 6 тижнів після початку лікування системними ретиноїдами, відзначалося різке зменшення кількості лімфоцитів, мічених CD8, крім того, вони мали малооб'ємну цитоплазму.

А через 4-6 міс. після початку лікування проміжне запалення шкіри «згасало», виявлялася мінімальна присутність у субепітеліальній дермі макрофагів і лімфоцитів, серед них у полі зору – поодинокі CD8.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового і практичного завдання дерматовенерології – підвищення ефективності лікування пацієнтів з акне середнього та важкого ступеня шляхом уточнення показань до призначення системних ретиноїдів, поєднання їх із системними і топічними антибактеріальними засобами, а також засобами профілактики очікуваних побічних ефектів на підставі поглибленого вивчення механізмів дії системних ретиноїдів.

1. У зв'язку зі значною поширеністю акне, збільшенням тяжких форм захворювання, невизначеністю окремих ланок патогенезу, що веде до певної емпіричності вибору терапевтичних комплексів та режимів їх проведення, актуальним залишається вивчення морфофункціональних особливостей змін у шкірі на різних етапах розвитку захворювання, а також розробка комплексних методів лікування хворих, особливо на тяжкі форми акне, методів оцінки його ефективності, створення програми косметологічного супроводу лікування та вторинної профілактики захворювання і його ускладнень.

2. Особливістю середньотяжких та тяжких форм акне є те, що вони досить часто (40,1 %) спостерігаються у віці старше 23 років та превалюють серед чоловіків (67,2 %). Тривале попереднє лікування цих хворих здебільшого включало використання лише антибактеріальних засобів чи системних ретиноїдів занадто короткими курсами, що не приводило до одержання стійкого терапевтичного ефекту.

3. При вивченні динаміки регресу елементів висипки доведено доцільність при наявності вузлів додавання системних антибіотиків до системних ретиноїдів. При наявності значної кількості пустульозних елементів, але відсутності вузлів, достатньо додавати топічні антибіотики, а при непереносимості, довготривалому використанні, неефективності на попередніх етапах лікування антибіотиками системні ретиноїди здатні забезпечити як клінічний, так і мікробіологічний ефект, але більш повільними темпами.

4. Застосування епілюмінесцентного методу дослідження дозволяє встановити дерматоскопічні ознаки захворювання та демонструє можливості виявлення навіть незначних проявів запалення за відсутності виражених клінічних ознак, що об'єктивізує оцінку ефективності лікування та в певних випадках аргументує необхідність підтримуючої терапії або навіть продовження основного курсу лікування.

5. Встановлено наявність психоемоційних порушень у хворих на акне. При цьому мають місце гендерні відмінності: у чоловіків превалював низький (на 5,9 % більше, ніж у жінок), тоді як у жінок – високий і надвисокий рівні тривожності (більше на 23,9 %). Наявність психоемоційних зрушень є аргументом на користь необхідності призначення більш інтенсивного (із

залученням системних ретиноїдів) лікування цієї категорії хворих. Недостатню комплаєнтність констатовано у 57,3 % хворих на тяжкі форми акне, що обумовило появу таких побічних ефектів терапії, як: ретиноїдний дерматит та ангуліт.

6. Встановлено особливості біоценозу поверхні шкіри хворих на акне, зокрема видовий склад стафілококової флори, який був до лікування представлений значною кількістю патогенних штамів (*S. haemolyticus* – до 57,9 %, *S. aureus* – до 5,9 %). Після лікування біоценоз характеризувався практичним зникненням патогенних штамів. Визначено високу чутливість виділених штамів до фузидієвої кислоти, лінкозамідів та тетрацикліну (відсоток чутливих штамів становив 90,5 %, 86,0 % та 69,8 % відповідно). Доведено, що у всіх досліджуваних групах у результаті лікування біоценоз поверхні шкіри нормалізувався. Якщо не використовувалися додаткові антибактеріальні засоби (III група), нормалізація наставала пізніше – після видалення провідних патогенетичних ланок захворювання (фолікулярного гіперкератозу, гіперпроліферації епітелію, піхви волосяних фолікулів).

7. Показанням до залучення системних ретиноїдів до лікування хворих на акне є не тільки середньотяжкі та тяжкі форми захворювання, а й неефективність лікування лише антибактеріальними засобами, непереносимість топічних ретиноїдів, ознаки швидкого розвитку деформуючих рубцевих проявів, значні психоемоційні порушення, що призводять до розвитку депресивних станів, порушення комунікативних властивостей, погіршення соціалізації хворих.

8. При вивченні морфологічної характеристики шкіри хворих на акне встановлено, що на етапі папульозної висипки лімфоцитарний інфільтрат не містить нейтрофілів, тобто на цьому етапі відсутнє гнійне запалення. Інфільтрат здебільшого представлений CD8-лімфоцитами (Т-лімфоцити-супресори/цитолітики), що дозволяє розглядати його як автоімунний процес. Присутність CD8-лімфоцитів не дає розвинути процесу згідно зі «сценарієм гострого гнійного запалення». Гіперпроліферація епітелію, у першу чергу піхви волосяних фолікулів, виявляється значною кількістю епітеліоцитів, мічених Ki-67 і є морфологічною ознакою патогномонічного клінічного симптому – фолікулярного гіперкератозу. Наявність цієї ознаки навіть через 6–8 тижнів лікування системними ретиноїдами, а також прояви апоптозу, лише через 3–5 місяців від початку лікування є аргументом необхідності тривалої терапії у хворих на тяжкі форми акне.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою більш ефективного лікування пацієнтів із середньотяжкими та тяжкими формами (особливо при наявності вузлів), при відсутності протипоказань до призначення системних антибіотиків доцільно призначати доксициклін по 100 мг 2 рази на добу протягом 10-14 днів до початку лікування системними ретиноїдами у дозі 0,4 мг/кг на добу впродовж 4-5 місяців.

При наявності протипоказань до системної терапії антибіотиками слід застосовувати комбінацію системних ретиноїдів та топічної антибактеріальної терапії фузидієвою кислотою 3-4 рази на добу на гостро запальні елементи висипу до їх зникнення.

У разі, якщо пацієнт отримував раніше антибіотик (системний чи топічний) або має протипоказання до нього, має стійкість біоти шкіри до кліндаміцину або фузидієвої кислоти, можливо призначення системних ретиноїдів у монотерапії.

У пацієнтів, що мають тяжкі форми дерматозу, обтяжений анамнез, ранній дебют захворювання або спадковість, рекомендовано застосування системних ретиноїдів у вигляді підтримуючої терапії після проходження основного курсу патогенетичної терапії, а саме 8 мг на добу щоденно протягом 3–4 тижнів, далі по 8 мг через 1-2 дні впродовж 3–4 тижнів, далі по 8 мг 1 раз на тиждень протягом 1–1,5 місяця з подальшим припиненням прийому.

Під час лікування системними ретиноїдами слід дотримуватися дієти (з виключенням продуктів і полівітамінних препаратів, які містять вітамін А, та харчових фотосенсибілізаторів) і рекомендацій щодо косметологічного догляду: застосування щоденно фотозахисного крему з фактором 50 (у сонячний період року поновлення його протягом доби) та репаруючий засіб для слизової губ.

Пацієнтам, які закінчили прийом системних ретиноїдів, через 2 місяці рекомендовано проходження щомісячно косметологічної процедури з ексfolіацією та екстракцією комедонів і щоденне застосування себорегулюючої косметики, а також косметичних засобів, що мають вплив на кератинізацію та усунення проявів постакне.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бронова И.М. Акне, индуцированное приемом анаболических стероидов. *Дерматология та венерология*. 2015. № 1 (67). С. 89–92.

2. Кутасевич Я.Ф., Бронова И.М. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 2 (57). С. 74–79.

3. Губіна-Вакулик Г.И., Бронова И.М. Патогенетическая терапия акне и патоморфологические аспекты изменений кожи в процессе саногенеза. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, вип. 2 (58). С. 98–108. (Здобувачем особисто сформульовано мету та завдання дослідження, проведено аналіз даних та їх узагальнення)

4. Імуногістохімічні особливості патогенезу акне та динаміка змін шкіри при застосуванні системних ретиноїдів у пацієнтів з тяжкими формами дерматозу / Г.І. Губіна-Вакулік, Я.Ф. Кутасевич, Р.В. Сидоренко, І.М. Бронова. *Дерматология та венерология*. 2018. № 1 (79). С. 22–26. (Здобувачем особисто сформульовано мету та завдання дослідження, проведено аналіз даних та їх узагальнення)

5. Бронова І.М. Особливості динаміки регресу елементів висипки у хворих на акне, що отримували різні види патогенетичної терапії. *Медицина сьогодні і завтра*. 2017. № 2 (75). С.83–88.

6. Бронова І.М. Оцінка ефективності лікування акне з урахуванням результатів обстеження за допомогою психометричної методики. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 2 (72). С. 56–62.

7. Кутасевич Я.Ф., Джораєва С.К., Бронова І.М. Акне: динаміка изменений мікробіоценоза в процесі саногенеза у пацієнтів, получаючих системные ретиноиды. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 4 (74). С. 43–54. (Здобувачем проведено збір, статистичну обробку даних та підготовку статті до друку)

8. Бронова І.М. Проблемы общения с больными акне и пути их преодоления лечащим врачом. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 1 (75). С. 65–68.

9. Бронова І.М., Хатем С.М. Редкие нозологии: клинический случай синдрома Фавра-Ракушо. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 2 (76). С. 53–55. (Здобувачем проведено збір та обробку літературних даних, підготовку статті до друку)

10. Дерматоскопические признаки регресса элементов акне в процессе саногенеза / Я.Ф. Кутасевич, В.А. Савоськина, Ю.В. Щербакова, С.Н. Джораева, И.М. Бронова. *League medica*. 2017. № 2. Р. 11–14. (Здобувачем особисто проведено збір та обробку даних, сформульовано мету і підготовлено статтю до друку)

11. Особенности динамики изменений кожи в процессе саногенеза у больных акне / Я.Ф. Кутасевич, Г.И. Губина-Вакулик, С.Н. Джораева, И.А. Маштакова, И.М. Бронова. *Proceedings of the International Scientific Conference «Topical Issues of Science and Education»*, Warsaw (Poland), July 17, 2017. Warsaw, 2017. Vol. 4. Р. 25–30. (Здобувачем особисто проведено збір та обробку даних, сформульовано висновки, зроблено підготовку статті до друку)

12. Кутасевич Я.Ф., Бронова І.М. Акне: непростая задача в практике клинициста. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2016. № 6 (379). С. 76–77.

13. Пат. на корисну модель № 118999 UA, МПК А61К31/203, А61Р17/00, А61Р1/16, А61Q17/04. Спосіб лікування пацієнтів з акне середнього та тяжкого ступеня тяжкості / І.М. Бронова, Я.Ф. Кутасевич. № u201701391; заявл. 14.02.17; опубл. 11.09.17, Бюл. № 17.

14. Кутасевич Я.Ф., Маштакова І.О., Бронова І.М. Клінічні рекомендації щодо лікування акне (посібник для лікарів). Харків : ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», 2017. 10 с. (Здобувачем здійснено аналіз літературних даних та підготовлено рекомендації до друку)

15. Бронова І.М. Особливості психосоматики у пацієнтів з акне, що знаходяться на різних видах комплексної терапії. III Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» : Матеріали конгресу, м. Київ, 15–17 квітня 2014 р. К., 2014. С. 85.

16. Коморбидная патология у группы пациентов со средней степенью тяжести акне / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, И.А. Маштакова, В.Ю. Мангушева, И.М. Бронова. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні технології в рішенні організаційних, епідеміологічних, клінічних та діагностичних задач дерматовенерології», яка присвячена 80-річчю кафедри дерматовенерології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, 13 червня 2014 р., м. Донецьк. *Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва*. 2014. № 1–2 (32). С. 133. (Здобувачем зроблено обробку даних, сформульовано мету, підготовано тези до друку)

17. Кутасевич Я.Ф., Бронова І.М. Сучасні аспекти лікування акне у жінок репродуктивного віку. Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Інноваційні технології в дерматовенерології. Междисциплинарные связи», г. Харьков, 13-14 ноября 2015 г. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 3 (69). С. 78–79.

18. Бронова І.М. Вплив ендокринологічних та психологічних чинників на епідеміологію акне у жінок. Збірник робіт за матеріалами науково-практичної конференції «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців», 19-20 листопада 2015 року, м. Київ. *Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія*. 2015. № 3–4. С. 108.

19. Кутасевич Я.Ф., Бронова И.М. Гендерные особенности течения акне. Научные труды первой научно-практической международной конференции Ассоциации дерматовенерологов Армении «Ереванские дерматовенерологические чтения» (Ереван, 2015). *Научно-медицинский журнал*. 2015. № 10. С. 94.

20. Бронова І.М. Особливості загострень акне у пацієнтів, що отримували різні види патогенетичної терапії. V Ювілейний міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я»: Матеріали конгресу, м. Київ, 19–21 квітня 2016 р. К., 2016. С. 84.

21. Губина-Вакулик Г.И., Бронова И.М., Мещерякова Н.В. К вопросу о патологической морфологии угревой болезни. Збірник матеріалів заочної науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження професора М.Ф. Мельникова-Разведенкова «Сучасні аспекти морфології людини: успіхи, проблеми та перспективи». Харків, 2016. С. 55–57. (Здобувачем зроблено аналіз даних та сформульовано мету)

22. Кутасевич Я.Ф. Бронова І.М. Комплексний підхід до лікування акне із застосуванням системних ретиноїдів та косметологічної методики екстракції комедонів. Тези доповідей науково-практичної конференції «Інноваційні досягнення в діагностиці інфекцій, що передаються статевим шляхом, інфекційних і грибкових захворювань та поширених дерматозів. Прогрес у лікуванні» у рамках VI Міжнародного медичного конгресу, м. Київ, 25 квітня 2017 р. К., 2017. С. 160.

23. Кутасевич Я.Ф., Бронова И.М. Вариабельность подхода к лечению подрывающего фолликулита. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та

інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі», 10-11 листопада 2017 р., м. Харків. Дерматологія та венерологія. 2017. № 3 (77). С. 104.

24. Кутасевич Я.Ф., Бронова И.М. Особенности коррекции сопутствующих явлений сухости слизистой губ у пациентов с акне, получавших системные ретиноиды. *Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я* : Збірник наукових праць. Вип. 14. Харків : Оберіг, 2017. С. 197.

АНОТАЦІЯ

Бронова І.М. Оптимізація терапевтичних комплексів хворих на акне з урахуванням клінічних проявів, морфофункціонального стану та мікробіоценозу шкіри. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, 2018.

На підставі порівняльного аналізу клінічних проявів акне, оцінки мікробіоценозу поверхні шкіри, лабораторних досліджень, даних епілюмінесцентного методу, патоморфологічних, імуногістохімічних та психометричних методів визначено різні види патологічних зрушень у мікробіомі, структурі шкіри хворих на акне. На підставі досліджень сформовано три групи пацієнтів хворих на тяжкі форми акне, в яких застосовано різні види терапії з поєднанням системних ретиноїдів та антибактеріальних засобів системної та топічної дії. Вивчено патоморфологічні та імуногістохімічні аспекти патогенезу акне у хворих до та в процесі лікування системними ретиноїдами.

Встановлено, що запропоновані комбінації мають різні терміни регресу гострозапальних проявів акне та підвищують клінічну ефективність терапії.

Ключові слова: акне, системні ретиноїди, системні антибіотики, топічні антибіотики, мікробіоценоз, каспаза-3, Ki-67, CD4, CD8.

АННОТАЦИЯ

Бронова И.М. Оптимизация терапевтических комплексов больных акне с учетом клинических проявлений, морфофункционального состояния и микробиоценоза кожи. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - кожные и венерические болезни. - Государственное учреждение «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков, 2018.

На основе сравнительного анализа клинических проявлений акне, оценки микробиоценоза поверхности кожи, лабораторных исследований, данных эпиллюминесцентного метода, патоморфологических, иммуногистохимических и психометрических методов определены различные виды патологических

сдвигов в микробиоме, структуре кожи больных акне. На основании исследований сформированы три группы пациентов с тяжелыми формами акне, в которых применены различные виды терапии, которые объединяют системные ретиноиды и антибактериальные средства системного или топического действия. Изучены патоморфологические и иммуногистохимические аспекты патогенеза акне у больных до и в процессе лечения системными ретиноидами.

Установлено, что предложенные комбинации имеют различные сроки регресса островоспалительных проявлений акне и повышают клиническую эффективность терапии.

Ключевые слова: акне, системные ретиноиды, системные антибиотики, топические антибиотики, микробиоценоз, каспаза-3, Ki-67, CD4, CD8.

ABSTRACT

Bronova I.M. Optimization of therapeutic complexes for acne patients with regard to clinical aspects, dynamics of morphofunctional state and microbiocenosis of skin. – The manuscript.

Thesis for the Degree of Candidate of Medical Science on specialty 14.01.20 – Skin and Venereal Diseases. – State Establishment “Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine”, Kharkiv, 2018.

This research work is dedicated to enhancement of treatment efficiency for moderate and severe acne patients whereby indications were elaborated to prescribe systemic retinoids, their combination with systemic and topical antibacterial agents, as well as preventive means against presumable side effects and maintenance therapy on the basis of in-depth study of modes of action of systemic retinoids.

The following research methods were applied: clinical; microbiological; immunohistochemical and pathomorphological; clinical and instrumental: dermatoscopy; psychometric; statistical.

One of the features of moderate-to-severe and severe forms of acne is that they are observed frequently enough (40,1 %) at the age of over 23 and prevail amongst males (67,2 %). Long-term prior treatment of such patients substantially included the use of only antibacterial agents or systemic retinoids within short-term courses which did not produce a stabile therapeutic effect.

The study of rash elements' regression dynamics shows the expediency, in case of papules, to add systemic antibiotics to the treatment with systemic retinoids. In case of a significant amount of pustular elements but absence of papules, it would be sufficient to add topical antibiotics, and in case of intolerance, extended use, inefficiency of antibiotics at previous stages of treatment, systemic retinoids are capable of ensuring both clinical and microbiological effects but at slower rates.

Psychoemotional disorders were found amongst acne patients, this being the case of gender differences: a low level of anxiety prevailed amongst males (5,9 % higher than that amongst females), whereas females showed high and extra-high levels of anxiety (23,9 % higher). The presence of the said psychoemotional disorders is a compelling argument in favour of sufficiently intensive treatment (that includes

the use of systemic retinoids) of the above category of patients. The patients' inadequate compliance was found in 57.3% of patients with severe forms of acne, which caused the onset of such complications of therapy as retinoid dermatitis and angulitis.

The use of the epiluminescent research method objectifies the assessment of the treatment efficiency and, in certain cases, justifies the necessity of the supportive therapy or even the continuation of the main course of treatment.

Specific features were determined with regard to biocenosis of acne patients' skin surface, in particular, species composition of staphylococcal flora which, prior to treatment, contained a significant amount of pathogenic strains (*Staphylococcus haemolyticus* up to 57,9 %, *Staphylococcus aureus* up to 5,9 %). After the treatment the biocenosis was characterized with practical disappearance of pathogenic strains. Antibiotic susceptibility of isolated strains was studied whereby high sensitivity to fusidic acid, lincosamides and tetracycline was shown (the percentages of resistant strains were 9,5, 14,0 and 30,2 respectively).

It has been found that at the stage of the papular rash, the lymphocytic infiltrate does not contain neutrophils (the purulent inflammation does not occur) and the is mainly represented by CD8-lymphocytes (T-lymphocytes-suppressors/cytolytics), which allows to consider it as an autoimmune process. Besides, the presence of CD8-lymphocytes probably prevents the development of the process in acute purulent inflammation "scenario". The hyperproliferation of epithelium, primarily the vagina of hair follicles, which is shown by the number of epitheliocytes marked as Ki-67, is a morphological sign of the pathognomonic clinical symptom - the follicular hyperkeratosis. This symptom persists for over 6 to 8 weeks of treatment with systemic retinoids, which is a compelling argument for the necessity of extended therapy as the signs of apoptosis (histochemical reaction to caspase-3) are seen at a later stage (in 3 to 5 months after the start of the treatment) and coincide with the period of clinical remission achievement.

A method of treating patients suffering from moderate-to-severe acne was developed which includes administration of systemic retinoids and antibacterial agents of systemic or external action and means preventing the development of side effects of treatment with systemic retinoids.

Key words: acne, systemic retinoids, systemic antibiotics, topical antibiotics, microbiocenosis, caspase-3, Ki-67, CD4, CD8.