

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ”

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Зюбан Ірина Володимирівна

УДК 616.51:579.61+575.174.015.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ З УРАХУВАННЯМ
ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІКИ ТА ПАТОГЕНЕЗУ
АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ У НОСІЇВ МУТАЦІЙ ГЕНУ FLG**

за спеціальністю 222 «Медицина»

спеціалізація «Дерматологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Зюбан І.В.

Науковий керівник: Кутасевич Яніна Францівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Зюбан І.В. Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену FLG. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація «Дерматологія»). Харків: ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», 2024.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми дерматології, а саме - підвищенню ефективності комплексного лікування алергодерматозів на підставі з'ясування взаємозв'язку між мутаціями гену FLG та особливостями клінічних проявів, розробці методів корекції виявлених порушень.

Для досягнення мети у дослідженні було залучено 42 хворих на atopічний дерматит (АД) та 40 пацієнтів з істиною екземою (ІЕ), які перебували під спостереженням у клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Для одержання більш достовірних результатів оцінки особливостей клінічних проявів та анамнезу захворювання, ретроспективно було проаналізовано історії хвороб 26 хворих на atopічний дерматит та 22 – на екзему, які лікувалися у зазначеному закладі за період 2013–2023 рр. Отже, усього досліджувалося 130 осіб (68 хворих на АД та 62 – ІЕ).

У дослідженні визначали клінічні прояви та перебіг алергодерматозів у хворих з мутаціями гену FLG та без них, мікробіотичний стан та фізіологічні зміни шкіри хворих на алергодерматози, морфологічні зміни у шкірі експериментальних тварин після нанесення топічних стероїдів, результати вузькоспектрової UVB-терапії хворих, ефективність використання емолієнтів у хворих на алергодерматози шляхом фонофорезу.

Для вирішення поставлених завдань використовували загальноклінічні, морфологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, мікробіологічні методи дослідження. Отримані результати піддавали статистичній обробці.

Серед 68 хворих на atopічний дерматит жінок було 37 (54,4 %), чоловіків – 31 (45,6 %). Із 62 пацієнтів з екземою жінок було 35 (56,5 %), чоловіків – 27 (43,5 %). Вік пацієнтів коливався від 18 до 73 років, у середньому - $48,2 \pm 6,7$ року. У хворих ретельно проводився збір анамнезу: вік початку захворювання; етнічна належність; сезонність; наявність супутньої патології, спадковість, встановлення провокуючих факторів. У разі необхідності пацієнти були консультовані лікарями інших спеціальностей.

Для проведення аналізу клініко-анамнестичних даних усі пацієнти були поділені на дві групи. Пацієнти 1 групи мали мутації в гені FLG 2282del14 при АлД (49 осіб). Пацієнтами 2 групи стали хворі на АлД без мутацій (81 особа). У виборці хворих на алергодерматози з мутацією в гені FLG було відзначено різні генотипічні варіанти: гетерозиготи (81,6%) та гомозиготи (18,4%) за делецією 2282del14. При цьому загальна кількість хворих на atopічний дерматит з мутацією FLG досягала 26,2%, хворих на істину екзему – 11,5%.

Клінічні дослідження хворих на алергодерматози дозволили виявити певні відмінності у клініко-анамнестичних даних у разі наявності мутації 2282del14 у гені FLG. Зокрема, більш ранній дебют захворювання (у ранньому дитинстві (51,0%) та юності – 30,6%), більшій спадковій схильності, підвищеній частоті виникнення у хворих на atopічний дерматит та істинну екзему сенсibiliзації до алергенів побутового пилу (61,2% та 40,7%), харчових алергенів, пухово-пір'яних виробів (83,7% та 66,7%) і тварин (85,7% та 66,7%, відповідно). Також у хворих з мутацією гену FLG відзначено більшу відносну кількість випадків бронхіальної астми (14,3% та 2,5%), алергічного риніту (16,3% та 6,2%) та алергічного кон'юнктивіту (20,4% та 6,2%, відповідно), а також частіше приєднання вторинної інфекції.

У хворих на atopічний дерматит з мутацією в гені FLG та без неї за індексом SCORAD важкий перебіг відзначався в 50% та 38,2% відповідно. У хворих на істинну екзему за індекс EASI тяжкий перебіг був у 46,7% на 36,2% відповідно.

Серед об'єктивних клінічних симптомів привертало увагу переважання в 1,4 разу сухості у хворих з мутацією FLG, навіть на неуразених ділянках шкіри. У таких пацієнтів спостерігалось виражене дрібнопластинчасте лущення не лише в осередках ураження, але й на всій поверхні шкіри. Крім того, зазначена мутація спричиняли порушення сну навіть у періоди ремісії.

Перебіг АлД часто супроводжується зміною мікробного пейзажу з появою транзиторних та переважанням окремих видів індигенних мікроорганізмів. Тому, для підтвердження цих даних нами було проведено вивчення якісного та кількісного складу уражених ділянок та інтактної шкіри 79 хворих на алергодерматози (37 пацієнтів з АД та 48 хворих на ІЕ), а також контрольних ділянок 20 практично здорових осіб репрезентативного віку і статі.

При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження у хворих на atopічний дерматит та істинну екзему з мутаціями у гені FLG та без мутацій, встановлені достовірні відмінності у рівнях колонізації шкіри: $6,5 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $5,8 \pm 0,1 \lg \text{ КУО см}^2$ та $6,9 \pm 0,2 \lg \text{ КУО см}^2$ і $6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$ відповідно. Особливо високі показники щільності колонізації визначались у групі хворих на алергодерматози з мутаціями у гені FLG – середній показник дорівнював $6,9 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ (від 5×10^5 до 10^8 КУО/см^2), проти $6,01 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$ у групі з важкою істинною екземою (від 5×10^5 до $5 \times 10^6 \text{ КУО/см}^2$) без мутацій.

Для з'ясування впливу мутації гену FLG у хворих на АлД було проведено порівняльний аналіз функціональних параметрів шкіри, зокрема вологості, еластичності, гладкості та пігментації безпосередньо в осередках ураженої шкіри у пацієнтів з мутацією (1 група, 49 осіб) та без неї (2 група, 81 особа). До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб. Було

з'ясовано, що у хворих з алергодерматозами виявлено зниження показників вологості ($16,7 \pm 1,3$ і $24,1 \pm 1,4$ у.о., відповідно АД та ІЕ), еластичності ($18,4 \pm 1,2$ у.о. і $21,6 \pm 1,4$ у.о., відповідно), гладкості ($21,7 \pm 1,5$ у.о. та $25,4 \pm 1,6$ у.о.) та пігментації шкіри (понад 50 у.о. на відміну від осіб групи контролю - $31,2 \pm 2,9$ у.о.), причому патологічні зміни перших трьох параметрів були більш вираженими у разі наявності мутації гену FLG. Отримані результати інструментальних досліджень структурно-функціональних параметрів шкіри вказують на необхідність врахування зазначених змін при обґрунтуванні призначення лікувально-діагностичних методів у хворих на АД з мутацією гену FLG.

Можливості корекції ускладнень застосування топічних стероїдів (розвиток атрофії шкіри, посилення ксерозу тощо) вивчено в експерименті шляхом застосування топічних стероїдів різного складу та модифікації (введення керамідів).

Було обрано наступні комбінації препаратів і відповідно морські свинки, що були розділені наступним чином (причому тваринам на обидва боки могли наноситися різні препарати, тому вони одночасно залучалися у дві групи): ІК – інтактний контроль (15 тварин); НфСи/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) (15); НфСиК/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) + кераміди (15); НфСер/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) (14); НфСерК/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) + кераміди (15); НфСи/м – нефторований кортикостероїд сильної дії (13); НфСиК/м – нефторований кортикостероїд сильної дії + кераміди (15).

При експериментальному дослідженні визначено, що кортикостероїди різною мірою призводять до розвитку атрофії шкіри експериментальних тварин. За ступенем впливу на такий показник як товщина епідермісу препарати можна розподілити таким чином: метилпреднізолон (епідерміс стонщується на 37 % порівняно з інтактним контролем) – мазь мометазон (на

12 %) – крем мометазон (на 8 %). Для лікування хворих на алергодерматози доцільно використовувати мометазону фуруат з додаванням керамідів у формі крему чи мазі в залежності від гостроти запалення.

Для вивчення терапевтичної ефективності UVB-терапії хворі на АДД були поділені на дві клініко-терапевтичні групи: 1 група - 32 хворих (20 з АД та 12 з ІЕ) отримували UVB-311 нм терапію на фоні базисної терапії; до 2 групи увійшли 38 пацієнтів (24 з АД та 14 з ІЕ), які отримували лише базисну терапію.

У групі хворих, що одержували UVB-терапію наприкінці лікування, зазначено достовірне зниження показника за шкалою SCORAD у середньому на $31,4 \pm 4,7\%$, досягаючи $27,4 \pm 3,0$ бала. У групі базисної терапії також зареєстровано позитивну динаміку, але у меншому ступені – у середньому на $20,5 \pm 2,7\%$ - до $34,2 \pm 2,9$ бала.

Доведено достовірне підвищення гладкості шкіри хворих, що отримували емолієнти шляхом фонофорезу - $31,1 \pm 1,9$ у.о. порівняно із застосуванням шляхом аплікації - $26,5 \pm 1,8$ у.о. Використання фонофорезу для введення емолієнту сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості - $45,3 \pm 2,4$ у.о, еластичності - $27,6 \pm 2,1$ у.о., гладкості - $31,1 \pm 1,9$ у.о та пігментації - $29,0 \pm 2,1$ у.о) у хворих на алергодерматози навіть із наявністю мутації гену FLG.

Таким чином, наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що вперше описані особливості клінічних проявів у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG. Вперше визначені особливості біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG.

Доведено, що оптимізація зовнішньої терапії хворих на алергодерматози полягає у використанні нефторованих топічних стероїдів, що містять кераміди.

Обґрунтовано доцільність використання UVB-терапії у хворих на алергодерматози на підставі вивчення динаміки клінічних проявів захворювання, біоценозу шкіри та показників фізіологічного стану шкіри.

Доведено переваги застосування емолієнтів методом фонофорезу у комплексі лікування хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG.

Практична значущість полягає у тому, що автором розроблено комплексний метод лікування алергодерматозів із використанням UVB-терапії.

Запропоновано метод зовнішньої терапії хворих на алергодерматози, особливо із мутацією гену FLG, із застосуванням емолієнтів методом фонофорезу.

Запропоновано визначення біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри для оцінки ефективності лікування хворих на алергодерматози.

Розроблений метод визначення групи ризику розвитку тяжкого перебігу алергодерматозів шляхом виявлення мутації гену FLG.

На підставі проведених досліджень запропоновано та одержано патент України на корисну модель № 134330 «Спосіб прогнозування перебігу алергодерматозів, обтяжених стафілококовою інфекцією».

Ключові слова: дерматовенерологічні захворювання, хвороби шкіри, хронічні дерматози, алергодерматози, атопічний дерматит, екзема, мікробіоценоз, мутація гену FLG, еритема, постзапальна пігментація, вузькоспектрова UVB-терапія, діагностика, лікування.

ABSTRACT

Ziuban I.V. Optimization of treatment tactics in allergic dermatoses patients with FLG gene mutations, considering clinical and pathogenetic peculiarities. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health care”, speciality 222 “Medicine” (scientific specialization “Dermatology”). Kharkiv: State Institution “Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, 2024.

The dissertation is dedicated to solving a pressing issue in dermatology: enhancing the efficacy of complex treatment for allergic dermatoses by elucidating the correlation between FLG gene mutations and specific clinical manifestations, and developing methods to correct the identified abnormalities.

To achieve the study objectives, 42 patients with atopic dermatitis (AD) and 40 patients with true eczema (TE) under observation at the State Institution “Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” were enrolled. For a more accurate assessment of clinical manifestations and anamnesis, a retrospective analysis of medical records was conducted for 26 patients with AD and 22 with TE who were treated at the institution between 2013 and 2023. In total, 130 individuals were studied (68 patients with AD and 62 with TE).

The study aimed to determine the clinical manifestations and course of allergic dermatoses in patients with and without FLG gene mutations, as well as to assess the skin microbiota, physiological changes in patients with allergic dermatoses, morphological changes in the skin of experimental animals after topical steroid application, the outcomes of narrowband UVB therapy, and the efficacy of emollients in allergic dermatoses patients using phonophoresis.

To address the research objectives, a combination of general clinical, morphological, molecular genetic, instrumental, and microbiological research methods was employed. The obtained results were subjected to statistical analysis.

Among the 68 patients with atopic dermatitis, 37 were women (54.4%) and 31 were men (45.6%). Out of the 62 patients with eczema, 35 were women (56.5%) and 27 were men (43.5%). The patients' ages ranged from 18 to 73 years, with a mean age of 48.2 ± 6.7 years. A detailed medical history was collected from all patients, including age of onset, ethnicity, seasonality, presence of comorbidities, family history, and identification of triggering factors. When necessary, patients were consulted by specialists in other fields.

To conduct the analysis of clinical and anamnestic data, all patients were divided into two groups. Group 1 included patients with the FLG 2282del14 mutation and AD (49 individuals). Group 2 consisted of AD patients without mutations (81 individuals). Among the patients with allergic dermatoses and the FLG mutation, various genotypic variants were observed: heterozygotes (81.6%) and homozygotes (18.4%) for the 2282del14 deletion. Overall, 26.2% of patients with atopic dermatitis and 11.5% of patients with true eczema had the FLG mutation.

Clinical studies of patients with allergic dermatoses revealed certain differences in clinical and anamnestic data in the presence of the 2282del14 mutation in the FLG gene. Specifically, patients with this mutation exhibited an earlier onset of the disease (in early childhood (51.0%) and adolescence (30.6%)), a stronger family history, and a higher frequency of sensitization to household dust allergens (61.2% and 40.7%), food allergens, feather and down products (83.7% and 66.7%), and animals (85.7% and 66.7%, respectively) in patients with atopic dermatitis and true eczema. Additionally, patients with the FLG gene mutation showed a higher relative incidence of bronchial asthma (14.3% and 2.5%), allergic rhinitis (16.3% and 6.2%), and allergic conjunctivitis (20.4% and 6.2%, respectively), as well as a higher frequency of secondary infections. In

patients with atopic dermatitis, both with and without the FLG gene mutation, a severe course of the disease, as measured by the SCORAD index, was observed in 50% and 38.2%, respectively. In patients with true eczema, a severe course, as measured by the EASI index, was observed in 46.7% and 36.2%, respectively.

Among the objective clinical symptoms, a 1.4-fold predominance of dryness was observed in patients with the FLG mutation, even in non-lesional skin areas. These patients exhibited pronounced fine scaling not only in the affected areas but also on the entire skin surface. Moreover, the aforementioned mutation resulted in sleep disturbances even during remission periods.

The course of allergic dermatoses is often accompanied by changes in the microbial landscape, with the appearance of transient and the predominance of certain types of indigenous microorganisms. Therefore, to confirm these data, we conducted a study of the qualitative and quantitative composition of affected and intact skin in 79 patients with allergic dermatoses (37 patients with AD and 42 patients with TE), as well as control sites of 20 practically healthy individuals of representative age and gender.

When comparing the colonization levels of lesion sites in patients with atopic dermatitis and true eczema with and without FLG gene mutations, significant differences in skin colonization levels were established: $6.5 \pm 0.2 \lg \text{CFU/cm}^2$ and $5.8 \pm 0.1 \lg \text{CFU/cm}^2$, and $6.9 \pm 0.2 \lg \text{CFU/cm}^2$ and $6.1 \pm 0.1 \lg \text{CFU/cm}^2$, respectively. Particularly high colonization density indices were determined in the group of patients with allergic dermatoses with FLG gene mutations – the average index was $6.9 \pm 0.2 \lg \text{CFU/cm}^2$ (from 5×10^5 to 10^8CFU/cm^2), versus $6.01 \pm 0.1 \lg \text{CFU/cm}^2$ in the group with severe true eczema (from 5×10^5 to $5 \times 10^6 \text{CFU/cm}^2$) without mutations.

To determine the impact of the FLG gene mutation on allergic dermatoses patients, there was conducted a comparative analysis of skin functional parameters, including moisture, elasticity, smoothness, and pigmentation directly in the affected skin lesions of patients with (Group 1, 49 individuals) and without (Group

2, 81 individuals) the mutation. The control group included 20 healthy individuals. It was found that patients with allergic dermatoses exhibited decreased levels of moisture (16.7 ± 1.3 and 24.1 ± 1.4 units, for AD and TE, respectively), elasticity (18.4 ± 1.2 units and 21.6 ± 1.4 units, respectively), smoothness (21.7 ± 1.5 units and 25.4 ± 1.6 units), and skin pigmentation (over 50 units compared to the control group – 31.2 ± 2.9 units). Notably, the pathological changes in the first three parameters were more pronounced in the presence of the FLG gene mutation. The obtained results of instrumental studies of the structural and functional parameters of the skin indicate the need to consider these changes when justifying the appointment of therapeutic and diagnostic methods in AD patients with the FLG gene mutation.

The potential for correcting the complications of topical steroid use (development of skin atrophy, increased xerosis, etc.) was investigated in an experiment by applying topical steroids of various compositions and modifications (introduction of ceramides).

The following drug combinations and corresponding guinea pigs were selected and divided as follows (note that different drugs could be applied to both sides of the animals, thus they were simultaneously included in two groups): IC – intact control (15 animals); NFS/cr – non-fluorinated strong corticosteroid (mometasone) (15); NFSC/cr – non-fluorinated strong corticosteroid (mometasone) + ceramides (15); NFM/cr – non-fluorinated medium-strength corticosteroid (methylprednisolone) (14); NFMC/cr – non-fluorinated medium-strength corticosteroid (methylprednisolone) + ceramides (15); NFS/m – non-fluorinated strong corticosteroid (13); NFSC/m – non-fluorinated strong corticosteroid + ceramides (15).

Experimental studies have shown that corticosteroids induce varying degrees of skin atrophy in experimental animals. Based on their impact on epidermal thickness, the drugs can be ranked as follows: methylprednisolone (epidermis thinning by 37% compared to the intact control) – mometasone ointment (by 12%) – mometasone cream (by 8%). For the treatment of patients with allergic

dermatoses, it is advisable to use mometasone furoate with added ceramides in the form of a cream or ointment, depending on the severity of inflammation.

To study the therapeutic efficacy of UVB therapy, patients with allergic dermatoses were divided into two clinical therapeutic groups: Group 1 – 32 patients (20 with AD and 12 with TE) received UVB-311 nm therapy in addition to standard therapy; Group 2 included 38 patients (24 with AD and 14 with TE) who received only standard therapy.

In the group of patients who received UVB therapy at the end of treatment, a significant decrease by the SCORAD index was observed, on average by $31.4 \pm 4.7\%$, reaching 27.4 ± 3.0 points. In the group receiving standard therapy, a positive dynamic was also registered, but to a lesser extent – on average by $20.5 \pm 2.7\%$ – to 34.2 ± 2.9 points.

A significant increase in skin smoothness was demonstrated in patients who received emollients via phonophoresis – 31.1 ± 1.9 units compared to topical application – 26.5 ± 1.8 units. The use of phonophoresis for emollient delivery contributed to the normalization of skin functional parameters (moisture – 45.3 ± 2.4 units, elasticity – 27.6 ± 2.1 units, smoothness – 31.1 ± 1.9 units, and pigmentation – 29.0 ± 2.1 units) in patients with allergic dermatoses, even in the presence of the FLG gene mutation.

Thus, the scientific novelty of the dissertation lies in the fact that for the first time, the peculiarities of clinical manifestations in patients with allergic dermatoses and FLG gene mutation have been described. For the first time, the features of the biocenosis and indicators of skin physiological status in patients with allergic dermatoses and FLG gene mutation have been determined.

It has been proven that the optimization of external therapy for patients with allergic dermatoses involves the use of non-fluorinated topical steroids containing ceramides.

The rationale for using UVB therapy in patients with allergic dermatoses has been substantiated based on the study of the dynamics of clinical manifestations of the disease, skin biocenosis, and indicators of skin physiological status.

The advantages of using emollients via phonophoresis as part of the treatment of patients with allergic dermatoses and FLG gene mutation have been proven.

The practical significance lies in the fact that the author has developed a comprehensive method for treating allergic dermatoses using UVB therapy.

A method of external therapy for patients with allergic dermatoses, especially those with the FLG gene mutation, using emollients via phonophoresis has been proposed.

The determination of the biocenosis and indicators of the physiological state of the skin has been proposed to assess the effectiveness of treatment in patients with allergic dermatoses.

A method to determine the risk group for the development of severe allergic dermatoses by identifying the FLG gene mutation has been developed.

Based on the conducted research, a patent of Ukraine for the utility model # 134330 “Method for predicting the course of allergic dermatoses complicated by staphylococcal infection” has been proposed and obtained.

Keywords: dermatological diseases, skin diseases, chronic dermatoses, allergic dermatoses, atopic dermatitis, eczema, microbiocenosis, FLG gene mutation, erythema, post-inflammatory pigmentation, narrowband UVB therapy, diagnosis, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Кутасевич ЯФ, Іщєйкін КЄ, Олійник ІО, Джораєва СК, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Особливості клінічних проявів атопічного дерматиту у пацієнтів з мутацією 2282del14 в гені філагрину. Дерматологія та венерологія. 2018;2(80):19-25. *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

2. Маштакова ІО, Джораєва СК, Білоторов ОП, Зюбан ІВ, Мангушева ВІО. Розширення діагностичного алгоритму при атопічному дерматиті. *Дерматологія та венерологія*. 2018;3(81):40-4. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті, оформлено статтю до друку)*
3. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Стулій ОМ, Зюбан ІВ. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на атопічний дерматит і екзему з використанням фонофорезу з емолієнтом. *Дерматологія та венерологія*. 2019;4:18–22.<http://doi.org/10.33743/2308-1066-2019-4-18-22>
(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованих лікувальних методів, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
4. Ziuban IV, Kutasevych YF, Belozorov AP, Shcherbakova YV, Dzhoraeva SK. Disorders of the skin's barrier function in patients with atopic dermatitis with mutations of the filaggrin gene. *Wiad Lek*. 2019;72(12 cz 1):2293-9.
(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, підготовлено статтю до друку).
5. Кутасевич ЯФ, Зюбан ІВ, Джораєва СК Оцінка ефективності використання UVB терапії у складі комплексного лікування хворих на атопічний дерматит з урахуванням стану мікробіоценозу шкіри. *Дерматологія та венерологія*. 2023;1(99):14-19.
<http://doi.org/10.33743/2308-1066-2023-1-14-19> *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті, оформлено статтю до друку)*
6. Зюбан ІВ. Динаміка показників вологості шкіри в результаті використання фототерапії у складі комплексного лікування хворих на

атопічний дерматит. *Дерматологія та венерологія*. 2023;2(100):15-18.
<http://doi.org/10.33743/2308-1066-2023-2-15-18>

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Кутасевич ЯФ, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Переваги етапної зовнішньої терапії у хворих на екзему. В: Тез. доп. VII Міжнар. мед. конгрес; 2018 Квіт 25; Київ. Київ: ДУ «Ін-т травматології та ортопедії НАМН України»; 2018. с. 136.
2. Кутасевич ЯФ, Білосорев ОП, Маштакова ІО, Зюбан ІВ, Джораєва СК. Динаміка показників вологості шкіри у хворих на атопічний дерматит з мутаціями гену філагрину 2282 del 14. В: Мат. VIII Міжнарод. мед. конгр. «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»; 2019 Квіт 17-19; Київ, 2019. с. 153.
3. Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Щоголева ОВ, Зюбан ІВ, Бабута АР. Вивчення антиінтерференової активності автофлори шкіри хворих на атопічний дерматит. В: Мат. наук.-практ. конф. з міжнарод. учас. «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики»; 2019 Лист 21-22; Харків. *Дерматологія та венерологія*. 2019;3:57-8.
4. Dzhoraieva S, Shcherbakova Yu, Ziuban I, Melnyk B, Georgieva L. Study of the Phenopatotypes of Clinical Isolates of Dominant Species of Staphylococcus, Isolated from Patients with Atopic Dermatitis. In: 9th International Conference CIES-2021. 2021 Nov 10-13; Riga, Latvia – Kharkiv, Ukraine. p. 98-103. KRPOCH.
<https://doi.org/10.26697/9786177089147.2021.12>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

5. Kutasevych Y, Lyapunov M, Ziuban I, Mashtakova I. Characteristics of morphological changes in the skin of patients with allergodermatoses during

long-term external application of fluorinated steroids. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2023;10(2):25-31.

6. Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Маштакова ІО, Щербакова ЮВ, Зюбан ІВ, винахідники; Державна установа "Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України", патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу алергодерматозів, обтяжених стафілококовою інфекцією. Патент України на корисну модель № 134330. 2019 Трав 10.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ...	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	20
Розділ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ (огляд літератури).....	26
1.1. Етіопатогенетичні механізми розвитку атопічного дерматиту дорослих, клінічні варіанти перебігу.....	26
1.2. Мутації гену FLG як фактор порушення епідермального бар'єру у хворих на алергодерматози.....	38
1.3. Сучасні методи лікування хворих на алергодерматози.....	43
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1. Характеристика пацієнтів.....	50
2.2. Характеристика методів дослідження.....	53
2.2.1. Морфологічні методи.....	53
2.2.2. Молекулярно-генетичні дослідження мутацій гену FLG.	55
2.2.3. Інструментальні методи дослідження показників фізіологічного стану шкіри.....	56
2.2.4. Мікробіологічні методи дослідження мікробіоти шкіри.	57
2.3. Статистична обробка результатів дослідження.....	59
Розділ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ.....	60
3.1. Клінічна характеристика хворих на алергодерматози.....	60
3.2. Вивчення функціональних параметрів шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG.....	77
Розділ 4 МІКРОБІОТИЧНИЙ СТАН ШКІРИ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ.....	80
4.1. Склад мікробіоти в осередках ураження (<i>locus morbi</i>) та на інтактній шкірі хворих на алергодерматози.....	80

4.2.	Склад мікробіоти верхніх дихальних шляхів хворих на алергодерматози.....	84
4.3.	Визначення розповсюдженості, рівнів колонізації та видового спектру стафілококів в осередках ураження (<i>locus morbi</i>) та на інтактній шкірі хворих на atopічний дерматит з мутацією та без гену FLG.....	88
4.4.	Чутливість до антибіотиків різних хімічних груп штамів стафілококів, вилучених від хворих на алергодерматози.....	92
Розділ 5	МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ШКІРІ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТОПІЧНИХ СТЕРОЇДІВ РІЗНОГО СКЛАДУ.....	96
Розділ 6	ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ.....	105
6.1.	Динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування.....	105
6.2.	Обґрунтування застосування топічного нефторованого ГКС з керамідами у хворих на алергодерматози.....	122
6.3.	Динаміка змін фізіологічних показників стану шкіри в процесі введення емолієнту шляхом фонофорезу.....	126
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	131
	ВИСНОВКИ.....	152
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	154
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	155
	Додаток А.....	177
	Додаток Б.....	180

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	–	атопічний дерматит
АлД	–	алергодерматози
БА	–	бронхіальна астма
ГКС	–	глюкокортикостероїди
ІЕ	–	істинна екзема
ТІК	–	топічні інгібітори кальциневрину
ТС	-	топічні стероїди
УФВ	–	ультрафіолетове випромінювання
ІFN- γ	–	γ -інтерферон
ІL	–	інтерлейкін
ІLC	–	природжені лімфоїдні клітини
LTA	–	ліпотейхоева кислота
TSLP	–	тимусний стромальний лимфопоетин
UVB	–	УФ променями спектра В

ВСТУП

Актуальність теми

В останні роки наукові прогнози свідчать про значне збільшення кількості хворих на хронічні дерматози та тенденцію до більш тяжкого клінічного перебігу та розвитку ускладнень [Калюжна Л.Д. та інш., 2019; Кутасевич Я.Ф. та інш., 2020; Luger T, 2021; Mosam A., 2023].

На сьогоднішній день доведено значну роль генетичних факторів в патогенезі хронічних розповсюджених дерматозів, зокрема, для багатьох з них виявлені конкретні мутації, що значно підвищують вірогідність розвитку патологічного процесу шкіри [González-Tarancón R, 2020; Dębińska A, 2022; Stefanovic N., 2023].

Серед цих факторів значну увагу заслуговують мутації генів філагрину [Moosbrugger-Martinz V., 2022; Ota M., 2021]. Філагрин (FLG) - це один з ключових білків, присутній в епідермісі шкіри вже на третьому місяці життя дитини, який утворюється у процесі кератинізації та відіграє важливу роль у забезпеченні нормального функціонування шкірного бар'єру, а саме перешкоджає втраті води через роговий шар [Kim K, 2021].

Незважаючи на те, що мутації FLG не носять органоспецифічного характеру, проте є підстави вважати, що вони побічно беруть участь в розвитку atopічних захворювань «віддалених» органів. Асоціація мутацій FLG з іншими atopічними порушеннями, ймовірно, відбувається саме в результаті трансдермальної сенсibiliзації алергенами і / або вдруге, за допомогою системного, імунологічного механізму стимуляції через порушений шкірний бар'єр [Hönzke S, 2016]. Більш того, факт, що бронхіальна астма зустрічається тільки у індивідів-носіїв мутацій гена FLG з atopічним дерматитом, підтверджує гіпотезу про те, що бронхіальна астма є вторинною по відношенню до алергічної сенсibiliзації, що сталася після порушення епідермального бар'єру. Мутації гена FLG, скоріш за все, відіграють роль в хронізації захворювання та IgE-сенсibiliзації у пацієнтів з atopічним дерматитом [Laczynski CMM, 2023].

Проведені раніше дослідження показали, що мутації гену філагрину, які приводять до значного порушення синтезу філагрина, спостерігаються у 25-30 % хворих на atopічний дерматит [Hooper JK, 2022; Salava A., 2022]. Але разом з цим, не завжди виявляється взаємозв'язок між мутацією гену філагрину та розвитком atopічного дерматиту. В окремих випадках, незважаючи на наявність мутації, ознаки захворювання можуть бути відсутні. Крім того, деякі клінічні особливості перебігу захворювання не завжди можливо пояснити тільки наявністю мутації. Також, певну роль у патоморфозі дерматозів, збільшенні тяжкості їх перебігу та торпідності до терапії, що проводиться, відіграють і біотропні фактори навколишнього середовища, зокрема бактеріальні збудники [Rajeshwari K.A., 2023; Thomas V.R., 2023].

Існує багато способів лікування хронічних дерматозів і порушень стану шкірного покриву, проте висока захворюваність і частота патологічних змін шкіри серед населення обумовлює необхідність розробки нових превентивних методів і терапевтичних методик на основі сучасних клініко-патогенетичних наукових даних [Резніченко Н.Ю., 2019; Александрук О.Д.; 2019; Toncic R.J., 2020; Rasool R., 2022].

На жаль ця інформація недостатньо використовується в клінічній медицині, суттєво стримується використання даних про генетичні основи захворювань в стандартах лікування та профілактики. Тому проведення поглибленого морфологічного дослідження шкіри хворих на хронічні дерматози для визначення взаємозв'язку морфологічних змін з наявністю або відсутністю мутацій гену філагрину, зокрема del2282, та клінічними особливостями даних захворювань залишається актуальним та потребує подальшого вивчення для оптимізації лікувально-профілактичної корекції виявлених порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії виконана згідно плану НДР ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» «Визначити роль мутацій гену філагрину в порушенні епідермального бар'єру у хворих на хронічні дерматози та розробити методи корекції виявлених розладів» (№ державної реєстрації 0117U000983)

Мета дослідження: підвищення ефективності комплексного лікування алергодерматозів на підставі з'ясування взаємозв'язку між мутаціями гену FLG та особливостями клінічних проявів, розробка методів корекції виявлених порушень.

Для досягнення мети були встановлені наступні завдання:

1. Визначити поширеність мутації гену FLG у хворих на алергодерматози.
2. Вивчити особливості клінічних проявів та перебігу алергодерматозів у носіїв мутації гену FLG.
3. Визначити мікробіотичний стан шкіри хворих на алергодерматози з урахуванням генетичних мутацій.
4. З'ясувати особливості фізіологічних змін шкіри хворих з мутаціями гену FLG та без них.
5. Вивчити морфологічні зміни у шкірі під впливом застосування топічних кортикостероїдів різного складу.
6. Визначити терапевтичну ефективність вузькоспектрової UVB-терапії.
7. Оцінити ефективність використання емолієнтів у хворих на алергодерматози шляхом фонофорезу.

Об'єкт дослідження: алергодерматози.

Предмет дослідження: клінічні прояви та перебіг алергодерматозів у хворих з мутаціями гену FLG та без них, мікробіотичний стан та фізіологічні зміни шкіри хворих на алергодерматози, морфологічні зміни у шкірі експериментальних тварин з алергодерматозами, результати вузькоспектрової

UVB-терапії хворих на алергодерматози, ефективність використання емолієнтів у хворих на алергодерматози шляхом фонофорезу.

Методи дослідження: загально клінічні, морфологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, мікробіологічні, статистична обробка результатів дослідження.

Наукова новизна

Вперше описані особливості клінічних проявів у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG. Вперше визначені особливості біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG.

Експериментально доведено, що оптимізація зовнішньої терапії хворих на алергодерматози полягає у використанні нефторованих топічних стероїдів, що містять кераміди.

Обґрунтовано доцільність використання UVB-терапії у хворих на алергодерматози на підставі вивчення динаміки клінічних проявів захворювання, біоценозу шкіри та показників фізіологічного стану шкіри.

Доведено переваги застосування емолієнтів методом фонофорезу у комплексі лікування хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG.

Практична значущість

Розроблено комплексний метод лікування хворих на алергодерматози із використанням UVB-терапії.

Запропоновано метод зовнішньої терапії хворих на алергодерматози, особливо із мутацією гену FLG, із застосуванням емолієнтів методом фонофорезу.

Запропоновано визначення біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри для оцінки ефективності лікування хворих на алергодерматози.

Розроблено метод визначення групи ризику розвитку тяжкого перебігу алергодерматозів шляхом виявлення мутації гену FLG.

Матеріали дисертації впроваджено в практику роботи комунальних закладів охорони здоров'я: ДУ, «ІМІ НАМН», ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», КНП ХОР «ХОКШВД № 1», що підтверджено відповідними актами впровадження. Теоретичні положення й практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрі дерматовенерології та хірургічної дерматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Автором проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізовані літературні джерела за темою дисертації. Разом з науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження. Особисто здобувачем здійснено клінічне обстеження хворих, оформлено первинну документацію та сформовано електронну базу даних. Також проведена статистична обробка, науковий аналіз, сформульовані висновки дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних здобувачем підготовлені та оформлені матеріали до друку.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднені на наступних конференціях та конгресах: VII Міжнародний медичний конгрес: м. Київ, 25 квітня 2018 р.; VIII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Київ, 2019; науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики», 21-22 листопада 2019 р., м. Харків; 9th International Conference, CIES-2021, Riga, Latvia – Kharkiv, Ukraine, November 10–13, 2021; науково-практична конференція з міжнародною участю «Наукова та практична

дерматовенерологія в умовах воєнного часу в Україні» (8-9 листопада 2023 р., м. Київ).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 12 наукових робіт, з них 1 - у фахових журналах бази Scopus, 5 – у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 – у періодичних наукових виданнях інших держав, 4 тез у збірниках матеріалів конференцій та конгресів. оформлений 1 патент України на корисну модель.

Структура й обсяг роботи. Робота викладена на 185 сторінках машинописного тексту й містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Текст ілюстровано 41 рисунком і 11 таблицями. Список використаної літератури містить 175 джерел: 38 з них – кирилицею і 137 – латиницею.

Розділ 1
ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ
(огляд літератури)

1.1. Етіопатогенетичні механізми розвитку атопічного дерматиту дорослих, клінічні варіанти перебігу

Атопічний дерматит (АД) – поширене хронічне запальне захворювання шкіри, що характеризується рецидивуючим перебігом та переважно сімейною схильністю, розвиток якого відбувається найчастіше в дитинстві (нерідко в зрілому віці) і передує алергічним розладам, опосередкованим сенсibiliзацією до імуноглобуліну Е (IgE) [1, 41, 77, 82, 98]. Поліморфізм клінічних проявів, рецидивуючий перебіг захворювання, суттєво порушують якість життя хворих [119].

Суперечливий характер прийняття єдиної концепції етіології та розуміння патогенезу захворювання підтверджується наявністю різних теорій патогенетичних механізмів, які з роками поперемінно змінювали одна одну [13,14, 154].

У минулому було запропоновано дві основні протилежні гіпотези щодо патогенезу АД. Згідно з гіпотезою "зовні-всередину", дисфункція епідермального бар'єру запускає імунну активацію; на противагу цьому, згідно з гіпотезою "зсередини-назовні", АД є первинним цитокіновим механізмом із вторинною дисфункцією шкірного бар'єру [108]. Сучасний підхід до визначення патогенезу АД зараз зосереджений на інтеграції цих двох механізмів і орієнтований на характеристику їх взаємодії при АД [160].

Кількість алергодерматозів, у структурі яких АД посідає лідируючу позицію, сягає 18,4 % від усіх дерматологічних нозологій [35]. З 60 років минулого століття спостерігається більш ніж триразове зростання розповсюдженості АД [119]. Протягом останніх десятиліть поширеність АД

у розвинутих країнах серед дітей реєструється на рівні від 17 % до 30 %, а серед дорослих – від 2 % до 10 % [117, 151, 168]. Взагалі, інцидентність АД в Україні зросла зі 160,1 у 2000 році до 208,1 на 100 000 населення у 2016 році. У Харківському регіоні інтенсивний показник розповсюдженості АД практично кожного року перевищував середньореспубліканський: 2002 р. - 182,9 проти 151,7; 2012 р. – 252,8 проти 199,1; 2017 рік - 254,2 проти 210,6 на 100 тис.населення [35]. Інтенсивний показник на 100 тис. населення та питома вага первинно виявлених випадків дерматозів в Україні також продемонстрували зростання захворюваності на АД з 74.1 (1,83 %) у 2002 році до 89,8 (2,4 %) у 2017 році.

Саме тому АД – це не лише медична, але й економічна проблема, оскільки дебютуючи у ранньому дитинстві з тенденцією до розвитку більш тяжких форм захворювання, частими рецидивами та фармакорезистентністю у дорослих, призводить до порушення працездатності і, як наслідок, до значних економічних втрат [46, 52].

В останні роки багато наукових праць свідчать про суттєвість генетичної складової в розвитку АД. Згідно з літературними даними, спадковість здійснюється за полігенним типом, при якому передається сукупність генетичних факторів, що призводять до формування клінічних маніфестацій (схильність). Підтвердженням цього факту є суттєво підвищений ризик розвитку (до 60-80 %) та схильність до більш тяжкого перебігу АД у дітей залежно від захворюваності батьків. Цікавим є факт, що серед гомозиготних близнюків співпадання АД складає 77 %, тоді як у гетерозиготних – 17% [32, 161].

У родинях з несприятливою спадковою схильністю, особливо у випадку хвороби у дітей та їх батьків, в 50-70 % випадків має місце сенсibilізація до загальних алергенів, серед яких провідне значення мають побутові [18].

Найбільш високий рівень загального сироваткового Ig E був виявлений у дітей хворих на АД і корелював з тяжкістю перебігу хвороби. Виявлено

прямий позитивний статистичний зв'язок між рівнем сироваткового Ig E, фактом полівалентної сенсibiliзації, індексом SCORAD, раннім початком і тривалістю хвороби [17].

Якщо раніше традиційно пов'язували патогенез АД з генетичним дефектом в імунній системі – розвиток «зсередини-назовні» (англ. inside-outside), що призводить до аномалії диференціювання Т-хелперів при антигенній дії, активації залежних цитокінів (IL-4, IL-5), гіперімунноглобулінемії та еозинофільній реакції, особливостям антигенпрезентуючих клітин Лангергансу, підвищення рівня різних підкласів IgG, зниження рівня γ -інтерферону (IFN- γ) [70], то в останніх 10 років у світових медичних джерелах активно обговорюється нова концепція патогенезу АД – «зовні-всередину» (англ. outside-inside), в основі якої лежить уявлення, що причиною захворювання є не генетична поломка на рівні імунних механізмів, а пошкодження епідермального бар'єру [58, 75, 118].

Останніми роками активно обговорюється нова концепція патогенезу АД, в основі якої лежить, зокрема, уявлення про важливу роль підвищення проникності шкірного епітеліального бар'єру, пов'язану з мутаціями гена FLG (білку, необхідного для диференціювання клітин епідермісу і формування) – одного з ключових білків, присутніх в епідермісі шкіри вже на третьому місяці життя дитини і що перешкоджають втраті води через роговий шар. Мутації гена FLG розглядаються як основний чинник ризику розвитку АД [53, 106], особливо у пацієнтів з раннім його початком (до 2 років життя).

Термін «філагрин» (від англ. filament aggregating protein – білок, що агрегує філаменти) вперше введений в 1981 р. для опису класу структурних білків рогового шару епідермісу. Філагрин сприяє утворенню білково-ліпідного шару клітин, що ороговіли, перехресно зв'язаних трансглутаміназою. При цьому утворюється бар'єр, що запобігає втраті води і що мінімізує проникнення алергенів і мікроорганізмів. Цей факт відіграє важливу роль у патоморфозі АД, збільшенні тяжкості його перебігу та

торпідності до терапії, що свідчить про важливість подальших досліджень у цій галузі [147, 156].

На теперішній час з'ясовано більше 20 генів, що асоціюються зі схильністю до atopії. Це такі гени, як ADAM 33, SPINK-5, FLG та ін. В геномному аналізі виявлено декілька локусів, що пов'язані з atopічним дерматитом: 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p, та 3p26. По-друге, має місце етнічна специфіка детермінації цього стану, що доводиться різницею деяких ділянок зчеплення в етнічно диференційованих популяціях. Ці відмінності можуть лежати в основі міжпопуляційної варіабельності захворюваності на atopічні патології [90, 113, 174].

Сучасні молекулярно -генетичні досягнення дозволяють виділити декілька груп генів, що пов'язані з розвитком АД :

- гени, що кодують білки, які беруть участь у формуванні епідермального бар'єру;
- гени, що призводять до atopії (збільшення загального IgE);
- гени, що впливають на IgE-відповідь;
- гени гіперреактивності шкіри, незалежної від atopії;
- гени, що формують запалення шляхом впливу прозапальних цитокінів незалежно від IgE.

Багато дослідників вважають, що найбільш імовірною моделлю розвитку АД є сукупний вплив множини спадкових і зовнішніх факторів, що і визначає імовірність розвитку захворювання та тяжкість його перебігу [39, 43, 114, 149]. Чимало дослідників додержуються «дозозалежної» концепції розвитку АД, при котрій вважається: якщо у індивідуума присутні багаточисельні мутації у генотипі, то для дебюту захворювання потрібна незначна дія негативних факторів, і навпаки, у людей зі «сприятливою» спадковістю вплив агресивних факторів зовнішнього середовища має бути надмірним і тривалим [78, 119]. Існує велика кількість фенотипічно здорових людей з високим ризиком формування алергійних захворювань в несприятливих умовах зовнішнього середовища [44].

Збереження тенденції до підвищеного впливу алергенів та зниженого впливу бактеріальних антигенів створює передумову до реалізації схильності до АД [8]. У дев'яності роки попереднього сторіччя чільною теорією вважалась імунологічна. У результаті досліджень був зроблений висновок, що основним імунологічним механізмом у патогенезі АД є порушення співвідношення Th1/Th2 – лімфоцитів і гіперпродукція IgE, що виникає у відповідь на надходження в організм алергенів. Дендритні клітини дерми фагоцитують ці алергени та презентують їх Т-лімфоцитам хелперам, приводячи в результаті до зміни типу Т-хелперів з Th1 на Th2 з наступним виділенням прозапальних цитокінів і підвищенням рівня сироваткового IgE [36]. Вибіркове виникнення IgE-відповіді пояснюють існуванням так званої Th1/Th2 – парадигми, що визначається певним балансом між функціями Th1- і Th2-клітин. Диференціація Т-хелперів представляється як конкурентний процес, зсув балансу залежить від секреції взаємо антагоністичних цитокінів різними субпопуляціями Т-клітин [112, 170].

У хворих на АД існує змінена імунологічна реактивність, яка приводить до домінування Th2-лімфоцитів. З іншого боку, знижуються функціональна активність і кількість Th1-лімфоцитів, продукція інтерферону- γ та, відповідно, протиінфекційний імунітет. Вважають, що клінічним результатом даного типу імунної відповіді є розвиток atopії і астми [127]. Значимість імунологічних розладів підкреслюється позитивними результатами використання специфічних антагоністів імунної системи (дупилумаба, антитіл анти – IL-4 рецепторів та ін.), які виробляються або активуються в клітинах інфільтратів шкіри під час АД [170].

Для АД, крім високого рівня IgE, не менш важливим маркером є порушення клітинного імунітету. У хворих на АД відмічається парадоксальне поєднання пригніблення клітинного імунітету і активації клітинно-опосередкованої алергічної реактивності. З одного боку, у них реєструється статистично значуще зниження рівня супресорної популяції Т-лімфоцитів (CD8), з іншого боку, - суперактивація і дисфункція В-системи

імунітету, що виражається в гіперпродукції імуноглобулінів класу Е при щодо низькій спроможності продукувати антитіла інших ізотипів (IgA, IgG), що у свою чергу веде до сенсibiliзації організму і дисфункції Т-хелперів [26, 88, 140].

При ендogenous АД виявлено, що тригерами загострення з невисокою частотою можуть бути класичні алергени, хоча при проведенні шкірних прик-тестів сенсibiliзація до вказаних алергенів не підтвердилась. Для ендogenous АД характерні загострення взимку, а для екзогенного – навесні та влітку. За результатами шкірних прик-тестів у пацієнтів з екзогенним АД виявлено сенсibiliзацію до класичних алергенів: злакових (38,2 %), бур'янів (35,3 %), дерев (29,4 %) та лучних трав (32,4 %) з максимальною частотою (64,7 %) до кліщів домашнього пилу та харчових продуктів [12].

У патогенезі АД важливу роль відіграють природжені лімфоїдні клітини (ILC), які є новою групою природжених імунних клітин [128, 175]. Хоча морфологія ILC нагадує реакцію лімфоїдних клітин, ILC не мають рецептора антигена. Замість цього у них схожі чинники транскрипції, як підмножини Т-клітин. Тому ILC, підрозділяючись на три групи (ILC1, ILC2 і ILC3), здатні продукувати цитокіни з прописними літерами. Так, ILC2 характеризується наявністю чинника транскрипції GATA3 і продукування Th2 цитокінів (IL-4, IL-5 і IL-13). Активувати ILC2 і викликати АД-подібне запалення може IL-4 від базофілів [105].

Імуномодуючі дії зазначених цитокінів проявляються лігіруванням з відповідними рецепторами, присутніми на ILC2. При АД, коли порушується епідермальний бар'єр, вивільняються епітеліальні цитокіни (TSLP, IL-25, IL-33). Крім того, виникає дефіцит FLG, що призводить до зменшення Е-кадгерину [169], збільшення IL-4, отриманого з базофілів, і PGD2 з тучних клітин. Тучні клітини і клітини Th2 несуть дофаміні рецептори, D1-подібну рецепторну групу. При скріпленні ліганди дегранулюються тучні клітини і активуються клітини Th2, що супроводжується збільшенням відношення експресії IL-4 до IFN- γ [124].

Але все ж таки більшість фахівців підтримують концепцію розвитку АД, як захворювання, пов'язаного з аномаліями епідермального бар'єру [47, 64]. Підвищена активність власних протеаз, руйнуючих структурні компоненти в епідермісі, та наявність додаткових екзогенних протеаз, що продукуються, наприклад, кліщами домашнього пилу або золотистим стафілококом, полегшує руйнування десмосомальних контактів і проникнення в шкіру алергенів.

Функціонуванню епідермального бар'єру також заважає порушення визрівання і просування ламелярних гранул, що приводить до значного дефіциту кислотних, ліпідних і ферментних компонентів рогового шару. Асоційоване з АД підвищення активності дезацилази сфінгомієліну приводить до зниження продукції керамідів [94]. Порушення бар'єрної функції шкіри при АД також може бути обумовлене зниженим вмістом ліпідів або порушенням їх складу [163].

Також важливе значення мають стабільні властивості кислотної мантиї рогового шару, отже збої у процесах її формування, функціонування та неотримання необхідних компонентів призводять до підвищення рН, що, в свою чергу, сприятиме затримці відновлення епідермального бар'єру та його меншій стійкості до дії пошкоджуючих факторів. Різке пошкодження бар'єру призводить до порушення градієнта кальцію, який необхідний для підтримки різних стадій диференціації епідермісу, що веде до підсилення проліферації кератиноцитів. Пошкоджений шкірний бар'єр є найважливішим фактором у розвитку АД, що непрямо підтверджується тим, що найбільш характерними місцями локалізації уражень при АД є ділянки шкіри з ослабленим епідермальним бар'єром та підвищеною протеазною активністю [59].

Основним, до 40 %, компонентом ліпідного матриксу є кераміди, які являють собою довгі ланцюги сфінгоїдних основ, з'єднаних з різними жирними кислотами. Вони сприяють утриманню води в шкірі, перешкоджаючи її трансепідермальній втраті, здійснюють регуляцію темпу десквамації, впливають на диференціацію кератиноцитів. Також вони

відіграють роль особливої міжклітинної цементуючої речовини, яка забезпечує міцність зчеплення постклітинних структур рогового шару та цілісність шкіри. Крім того, сфінгозин є досить сильним антимікробним агентом і його наявність у роговому шарі забезпечує захист від мікроорганізмів на поверхні шкіри. Взагалі, зниження кількості керамідів приводить до порушення експресії сфінгомієліндеацилазаподібних ензимів, що забезпечують захисні властивості шкіри. А, наприклад, дефіцит кераміду 1 (EOS), скріплюючого корнеоцити з ліпідами матриксу, відіграє значну роль у розвитку АД. Суттєвою особливістю також вважається конституційно суха шкіра, що обумовлена зниженим рівнем керамідів, сквалену і вільних жирних кислот в ліпідах рогового шару, компонентів натурального зволожуючого фактору, появою дефектів у міжклітинних ліпідних пластах, підвищеною трансепідермальною втратою води [71, 109, 158, 162].

Перебіг АД часто супроводжується зміною мікробного пейзажу з появою транзиторних та переважанням окремих видів індигенних мікроорганізмів [68, 103], ускладнюється приєднанням вторинної інфекції через порушення протиінфекційного захисту [61]. Це найчастіше ускладнення перебігає у вигляді стрепто- і/або стафілодермії з характерними шкірними проявами на фоні загострення АД. Постійна механічна стимуляція внаслідок сильного свербіжу – одна з причин вивільнення клітинами епідермісу великої кількості прозапальних цитокінів, фактору некрозу пухлини – α та інтерлейкіну-1 β . В результаті формується порочне коло: інтенсивний свербіж приводить до посилення запалення шкіри, а запалення – до ушкодження рогового шару та водно-жирової плівки зі збільшенням трансепідермальних втрат води, що посилює сухість, лущення та свербіж шкіри. Багаточисельні розчіси приводять до порушення цілісності шкіри та стають вхідними воротами інфекції, чому сприяють набряк і розширення міжклітинних просторів в епідермісі (спонгіоз), а також порушення мікроциркуляції [42, 79].

Пацієнти з АД мають схильність до підвищеної колонізації шкіри

Staphylococcus aureus, *Malassezia species*, *Candida species*; а також - до приєднання вторинної вірусної інфекції, насамперед, *Herpes simplex virus*. На ділянках ексудації та мокрості кількість мікроорганізмів може досягати $1 \times 10^7 / \text{см}^2$. *S. aureus* виявляється більш ніж у 90 % пацієнтів у хронічних осередках ураження шкіри [86]. Колонізація шкіри *S. aureus* і вивільнення ним ентеротоксинів – одна з причин формування резистентності до стероїдної терапії у пацієнтів з АД [112, 119]. У разі інфікування *S. aureus*, несприятливу дію мікроорганізму забезпечують суперантигени, що активують Т-лімфоцити, стимулюють секрецію прозапальних цитокінів, а також активують утворення Ig E-антитіл, що призводить до дегрануляції опасистих клітин та вивільнення біологічно активних речовин [121, 135].

Взагалі, поряд з класичною схемою появи Ig E у разі Ig E-опосередкованого АД, існує й інший механізм стимуляції його утворення, пов'язаний з дією суперантигенів. Він приєднується до основного механізму і переводить моно- або олігоалергійне захворювання в поліалергійне. Найбільш вивченими є суперантигени золотистого стафілокока. Усього виділено сім серологічних типів екзотоксинів: ентеротоксини А, В, С, D, Е, ексфоліатин та токсин синдрому токсичного шоку – TSST1. Серед цих екзотоксинів стафілококові ентеротоксини А та В володіють властивостями суперантигенів. Було встановлено, що дані токсини продукуються не всіма штамми *S.aureus*. Вони були знайдені серед стафілококів, виділених зі шкіри хворих на АД, тільки у 60 % штамів. Також доведено наявність білкових пептидів, які володіють властивостями суперантигенів, серед деяких видів *Streptococcus spp*, *Micobacteria spp*, а також у частини вірусів. Крім того, суперантигени можуть продукувати деякі найпростіші та гельмінти. Особливістю стафілококових суперантигенів є здібність активувати Т - лімфоцити неспецифічним (нерестрикованим) шляхом, що веде до поліклональної активації Т - лімфоцитів.

Слід зауважити, що звичайний шлях активації Т - лімфоцитів антигеном призводить до утворення 0,01 % антигенспецифічних клітин. Але

при активації суперантигенами утворюється більш 20 % антигенспецифічних клітин. Пікограмові та менші концентрації пригнічували продукування INF- γ і сприяли збільшенню рівнів загального IgE, в той час як більші дози викликали значну проліферацію мононуклеарних клітин крові, збільшували синтез INF- γ і таким чином пригнічували утворення загального Ig E. Екзотоксини та інші компоненти клітин стафілококів виступають у патологічному процесі в якості алергенів і можуть запустити реакцію негайного типу. Також негативна дія *S. aureus* пов'язана і з іншими факторами. Встановлено, що дисфункція в сигналах Толл-подібних рецепторів 2-го типу є причиною стафілококової персистенції у пацієнтів, що є наслідком порушення індукції антимікробних пептидів [138]. Дослідження на мишах показали, що стафілококи викликають запалення при глибоких пошкодженнях, а не при поверхневих. Це пов'язують з наявністю механізму гальмування запалення, якій опосередковується стафілококовою ліпотьєхоєвою кислотою (LTA), що пригнічує вивільнення цитокінів з кератиноцитів та запалення у відповідь на ушкодження за допомогою механізму TLR2-залежного механізму. *S. epidermidis* завдяки продукції LTA може інгібувати запалення шкіри, індукуючи експресію β -дефенсину людини в кератиноцитах та пригнічуючи ріст *S. aureus* та стрептококів групи B [153]. Таким чином, спостерігається різноплановий вплив мікрофлори на організм людини з приводу модулювання запальних реакцій шкіри. При цьому аналіз 16 рНК послідовностей показав, що у дітей-атопіків у період загострення, поряд з ростом популяції *S. aureus*, скорочується різноманіття шкірної біоти. При ремісії ці складні біоценотичні комплекси більшою частиною відновлюються [150]. Хоча ерадикація *S. aureus* не є основною стратегією лікування атопічного дерматиту, вибіркова елімінація даного збудника з осередків ураження з наступним відновленням природного мікробного пейзажу шкіри, розглядається як перспективний підхід до контролю загострень [50].

Було відзначено домінування представників роду *Staphylococcus* у

осередках ураження шкіри пацієнтів усіх груп. Різниця спостерігалась у видовому складі стафілококів та ступені обсіменіння окремих локусів шкіри. Поява нерезидентних видів стафілококів з більшим патогенним потенціалом на уражених шкірних ділянках була помітною особливістю для більшості хворих на алергодерматози з переважанням *S. aureus* у біоті шкіри хворих на АД [23].

Тяжкий ступінь алергодерматозу, обтяженого стафілококовою інфекцією, в поєднанні зі значними проявами клінічних ознак спостерігали в 55,8% хворих на АД проти 48,4% пацієнтів з ІЕ. Спостерігали також значні розбіжності між АД та ІЕ щодо таких параметрів: рання маніфестація захворювання у 56,9 % хворих на АД проти 26,0 % пацієнтів з ІЕ; перевищення показників обтяженої спадковості майже вдвічі при АД порівняно з ІЕ (29,5 % проти 16,6 % відповідно); більша кількість хворих із рецидивами хвороби при АД, ніж при ІЕ.

Крім того, спостерігалось переважання штамів *S. aureus* як у хворих на АД, так і ІЕ, з різницею у кількісних показниках виділення збудника (69,4 % проти 56,8 % відповідно), а також більша щільність колонізації осередків пошкодженої шкіри (10^8 КУО/мл при АД і 10^5 – 10^6 КУО/мл при ІЕ) [24].

Враховуючи високу поширюваність та тяжкість перебігу АД, вдосконалення діагностичного алгоритму залишається актуальним та потребує подальшого вивчення, що дозволить оптимізувати лікувально-профілактичні методи виявлених порушень з урахуванням клініко-морфологічних особливостей хвороби.

Беручи до уваги особливості імунологічних порушень АД, виділяють: ІgЕ-опосередкований та ІgЕ-незалежний, проявах перебігу (гострий, підгострий, хронічний), тяжкості перебігу (легкий, середньотяжкий, тяжкий), поширеності шкірного процесу (обмежений, поширений, генералізований, еритродермія) [3].

Найбільш тяжким проявом АД є еритродермія, яка характеризується тотальним ураженням шкірних покривів у вигляді еритеми, інфільтрації,

ліхеніфікації, лущення і супроводжується симптомами інтоксикації і порушенням терморегуляції [20, 45, 119].

Враховуючи мультифакторіальність етіопатогенезу, високу поширюваність та поліморфізм клінічних проявів АД, необхідність вдосконалення лікувально-діагностичного алгоритму спрямованого на усунення дисфункції епідермального бар'єру, мікробної колонізації шкіри, пригнічення і контроль запальних реакцій, а також елімінацію тригерів, потребує подальшого вивчення, що дозволить оптимізувати лікувально-профілактичні методи виявлених порушень [32].

Отже, усі вищезгадані найбільш значимі порушення будови та функціонування епідермального бар'єру, результатом яких може стати виникнення або ускладнення дерматозу, наочно демонструють важливість фізіологічно нормального стану шкіри для здоров'я усього організму людини. Тому, в дерматологічній практиці активно застосовуються методи неінвазивної діагностики шкіри, які використовуються для оцінки фізіологічних і морфологічних параметрів шкіри. До методів оцінки фізіологічних параметрів шкіри належать: вимірювання трансепідермальної втрати води, корнеометрія і визначення діелектричної постійної рогового шару з використанням відповідних датчиків, рН-метрія, себометрія і візіосканування, когезіометрія, кутометрія і акустичне сканування (ревіскозиметрія), еластометрія, колорометрія і мексаметрія (оцінка вмісту різних пігментів у шкірі), профілографія мимічних зморшок, вивчення мікрорельєфу. Також застосовують оптичні і ультразвукові методи, призначені для вивчення морфологічних параметрів шкіри. До оптичних методів належать: дерматоскопія, мікрофотографування, відеодерматоскопія, когерентна томографія, конфокальна мікроскопія, методи створення тривимірних зображень тіла людини. За допомогою мультипараметричного тестування шкіри на багатофункціональних комп'ютеризованих діагностичних комплексах можна не тільки оцінити морфологічні та функціональні параметри шкіри, але і сформулювати персональні рекомендації

для пацієнтів із заходів профілактики та догляду за шкірою [30, 31, 49, 159].

1.2. Мутації гену FLG як фактор порушення епідермального бар'єру у хворих на алергодерматози

В останній час є актуальними дослідження щодо визначення факторів, які призводять до змін бар'єрних функцій епідермісу. Довгий час існували уявлення, що це є тільки супутнім симптомом. Проте багато досліджень доводять, що порушення шкірної проникності є первинним патофізіологічним фактором багатьох шкірних захворювань, у тому числі й АлД. Головними моментами цих систематичних досліджень стали: зв'язок між вираженістю клінічних проявів захворювання та інтенсивністю порушень бар'єрної функції епідермісу і наявність підвищеної проникності епідермального бар'єру не тільки під час загострень захворювання, але й у періоди ремісії АлД, а також на ділянках шкіри, що клінічно не залучені до патологічного процесу [101, 165].

Схильність до розвитку АлД може реалізовуватися вже на етапах проникності алергенів до шкіри, тому порушення шкірного бар'єру віднесено до обов'язкових факторів схильності до АлД, якщо йдеться про надходження алергену не парентерально, а трансдермальним шляхом [99, 115].

Доведено, що вірогідність наявності у пацієнтів з АлД конкретної мутації, значною мірою визначається етнічною належністю пацієнта. Зокрема для пацієнтів європеїдної раси є характерними мутації гену FLG (R501X, 2282del та ін.) [137, 164].

Перелік факторів, що призводять до порушення шкірного бар'єру та підвищеної бар'єрної проникності, дуже широкий і включає зменшення вмісту керамідів у ліпідному шарі рогового покриття, психогенні фактори, порушення регуляції проліферації та диференціювання епідермальних клітин [25, 47, 55, 163].

Останнім часом активно вивчаються фактори порушень шкірного

бар'єру при АлД з мутаціями у гені FLG [53, 62].

FLG – білок, синтез якого відбувається клітинами зернистого шару, головною функцією якого є дотримання балансу між вологістю навколишнього середовища і глибоких шарів епідермісу. FLG утворюється в ході остаточного диференціювання зернистих клітин епідермісу, коли профілагрин кератогіалінових гранул (маса 400 kD) протеолітично розрізає на молекули філагрин масою близько 37 kD, що складаються із 324 амінокислот. Протеолітичні ферменти розбирають FLG на амінокислоти, які і стають амінокислотами натурального зволожуючого чинника. За допомогою FLG відбувається скріплення і введення кератину й інших проміжних філаментів у цитоскелет кератиноцитів, внаслідок чого формуються пластинки, що ороговівають [92].

FLG є необхідним для диференціювання клітин епідермісу і формування щільного та надійного шкірного епітеліального бар'єру. Під дією Th2-лімфоцитів, що приймають участь у продукції ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 та ін. цитокінів, розвивається гостре запалення шкіри зі зниженням продукції та протективної ролі FLG з подальшим розвитком специфічної для АтД імунної реакції [91, 122].

Встановлено зв'язок мутацій FLG із сухістю шкіри [118]. Можна припустити, що у гетерозигот за мутаціями 2282del14 або R501X у поєднанні з носієм алелі з 12 повторами ймовірність клінічних проявів вульгарного іхтіозу та/або АлД буде менше, ніж у гетерозигот у поєднанні з алелями з меншою кількістю повторів. Частково виправданість такого припущення побічно підтверджують результати дослідження, у якому довели порушення бар'єрної функції шкіри, підвищення її проникності у хворих на АлД, зокрема і на інтактних ділянках шкіри [72, 81, 129].

Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між виявленими мутаціями у гені філагрина та позитивними скарифікаційними пробами з алергенами домашнього пилу та кліща, шерстю кішки [130, 143]. Більш того, встановлений зв'язок з екзогенною формою АлД, яка, як відомо,

характеризується високим рівнем IgE та супутньою сенсibilізацією з екзоалергенами [116].

FLG необхідний для контролю за трансепідермальною втратою води і підтримки гідrataції [71], а також для культивування і організації епідермісу [116.]. Відомо, що FLG зменшується в епідермісі пацієнтів з АлД [62], а нульова мутація у FLG є найсильнішим чинником ризику розвитку АлД [67, 93]. Дефіцит FLG призводить також до збільшення рН шкіри, що, у свою чергу, підсилює функцію серинових протеаз, які відповідальні за проліферацію корнеоцитів [48]. Активовані корнеоцити можуть збільшувати продукцію інтерлейкіну (IL) -1 α и IL-1 β [100]. Крім того, при зв'язуванні з рецептором типу 2 (PAR2), активованим протеазою, на кератиноцитах індукується продукція тимусу стромального лимфопоетину (TSLP), що сприяє запаленню [132].

На сьогоднішній день ідентифіковано близько 40 мутацій гену FLG в європейських і азіатських популяціях [92, 147] (рис. 1.1). Різні мутації мають дещо різні клінічні фенотипи.

Встановлено, що мутації гену FLG, одного з ключових білків, присутні в епідермісі шкіри вже на третьому місяці життя перешкоджають втраті води через роговий шар. При цьому утворюється бар'єр, що запобігає не тільки втраті води, але й мінімізується в шкіру проникнення алергенів і мікроорганізмів [166].

Ген профілагрин/філагрин складається з трьох екзонів і двох інтронів. Філагрин утворюється з профілагрину. Профілагрин є гістидин-багатий білок з молекулярною масою близько 500 кДа. Найбільша його кількість розташована не вище за два шари рогового шару. Профілагрин «зберігається» у вигляді неактивної форми в нерозчинних гранулах кератогіаліну зернистого шару епідермісу [92].

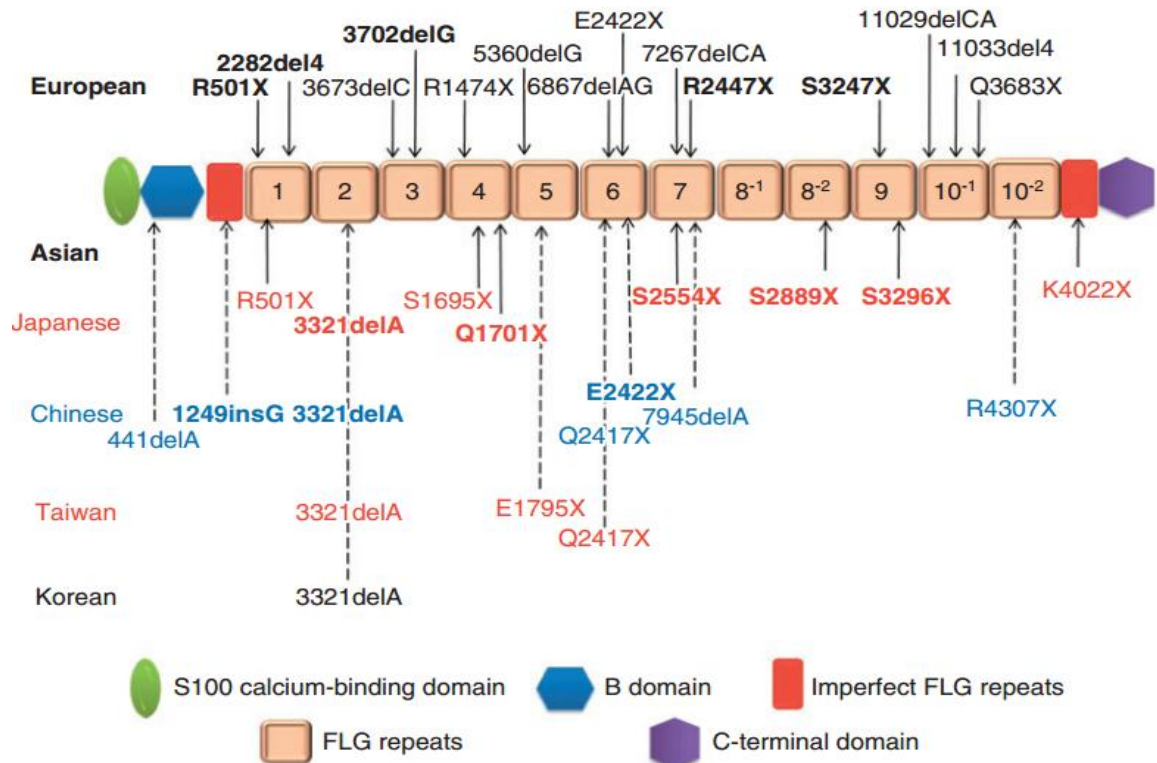


Рис. 1.1. Схематичне зображення молекули профілагрину із зазначенням позицій відомих мутацій у гені FLG (за даними [40]).

Примітка: червоні шестикутники – тандемні повтори гена FLG; мутації, позначені червоним кольором, – відомі для кількох популяцій; мутації, позначені чорним кольором, – рідкісні.

FLG бере участь в агрегації кератинових тонофіламентів, утворюючи між ними аморфний матрикс. До них приєднуються білки, полісахариди, ліпіди, амінокислоти, що вивільняються при розпаді ядер і органел. У результаті утворюється складна за складом сполука – кератогіалін [145]. Далі, за допомогою різних протеаз, FLG піддається подальшій деградації до вільних амінокислот і їх похідних. Вільні амінокислоти катаболізуються до складених компонентів «натурального зволожуючого чинника», таких як молочна, піролідонкарбоксільна і уроканінова кислоти, а також сечовина. Спільно вони сприяють гідратації епідермісу, тим самим підвищуючи бар'єрну функцію шкіри [89. 104].

Крім того, продукти розпаду FLG роблять внесок у формування певної кислотності шкіри. Так, трансуроқанінова і піролідонкарбонова кислоти допомагають підтримувати певний градієнт рН епідермісу. Про це свідчить

поверхнєве рН епідермісу за наявності мутацій гену FLG [172].

На ультраструктурному рівні виявлено, що втрата функції гену FLG пов'язана з дезорганізацією ниток кератину, порушенням синтезу ламелярних тілець і архітекtonіки пластинчастого бішару [139]. Факт, що бронхіальна астма (БА) зустрічається тільки у індивідів-носіїв мутацій гену FLG з АлД, підтверджує гіпотезу про те, що БА є вторинною по відношенню до алергічної сенсibilізації, що сталася після порушення епідермального бар'єру [60].

Крім того, мутації гену FLG відіграють роль у хронізації захворювання і IgE-сенсibilізації [80]. Між тим, механізми, за допомогою яких мутації гену FLG спричиняють розвиток АлД, до кінця ще не з'ясовані.

Дефіцит FLG також призводить до збільшення рН шкіри, що, у свою чергу, посилює функцію серинових протеаз калікреїну (KLK) 5, KLK7 та KLK14, які відповідальні за проліферацію корнеоцитів [95]. Ці активовані KLK можуть збільшувати продукцію IL-1 α та IL-1 β . Генний кластер, розташований у ділянці 5q31-q33, кодує цитокіни T112-типу (IL -4, IL -5, IL -13 тощо) (рис. 1.2).

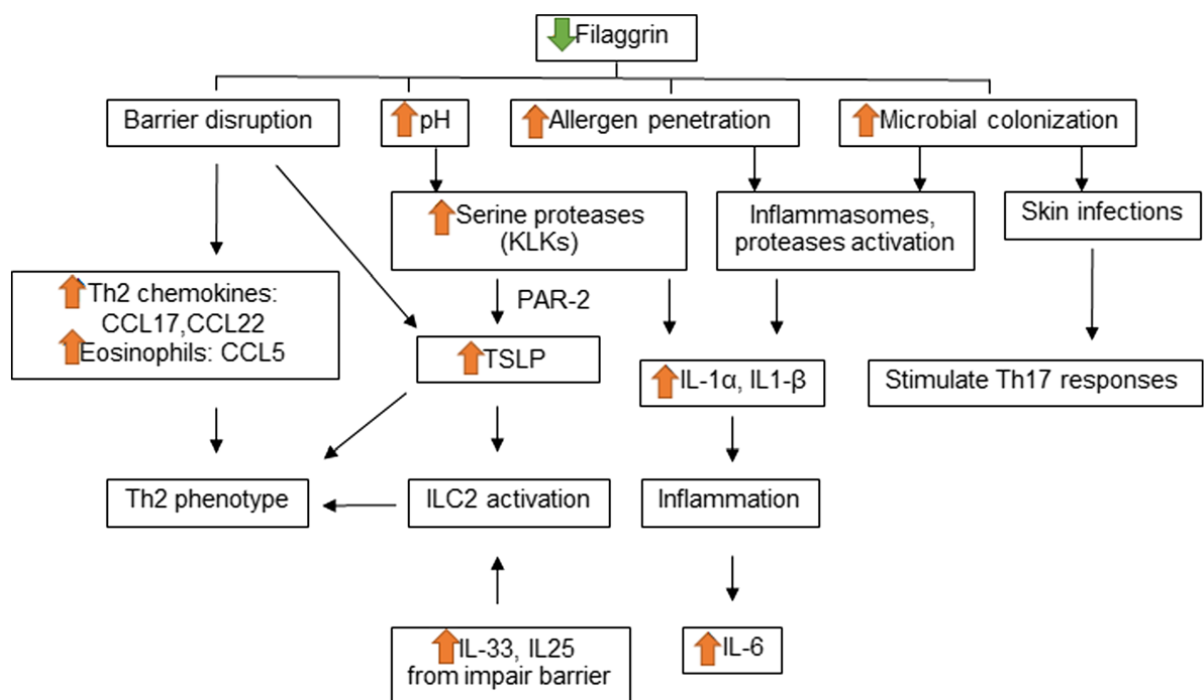


Рис. 1.2. Імунологічна модуляція FLG при розвитку АлД.

Зниження та порушення синтезу FLG посилює запалення шкіри у багатьох відношеннях. Th2 фенотипічний перекис відбувається через порушення бар'єрної функції та пошкодження кератиноцитів, які стимулюють тимус стромальний лімфопоетин (TSLP), Th2 та еозинофіл-рекрутингові хемокіни разом з IL-33 та IL-25, що вивільняються з кератиноцитів. Більше того, втрата кислотної мантії в епідермісі також сприяє секреції TSLP через активацію активованої протеазою рецептора типу 2 (PAR-2) за допомогою збільшених серинових протеаз. Посилене проникнення алергенів та колонізація бактерій активують запалення та шлях Th17, які посилюють перебіг та патогенез АД [54, 167].

За даними досліджень, проведених у ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», було показано, що незавжди визначається взаємозв'язок між мутацією гену FLG та розвитком АлД [8]. У деяких випадках, незважаючи на наявність мутації, ознаки захворювання можуть бути відсутніми. Крім того, деякі клінічні особливості перебігу захворювання, зокрема, збільшення тяжкості перебігу, рецидивів і торпідності до терапії, не завжди можна пояснити тільки наявністю мутації. Не вивчена остаточно роль біотропних чинників довкілля у реалізації генетичних мутацій патоморфозу АлД.

Тому проведення поглибленого морфологічного дослідження шкіри хворих на АлД для визначення взаємозв'язку морфологічних змін з наявністю або відсутністю мутацій гену FLG та клінічними особливостями даних захворювань залишається актуальним і потребує подальшого вивчення для оптимізації лікувально-профілактичної корекції виявлених порушень.

1.3. Сучасні методи лікування хворих на алергодерматози

Враховуючи недостатньо з'ясований патогенез захворювання, різноманіття фенотипічних проявів, стадійність перебігу процесу, розробка нових способів лікування хворих на АлД на сучасному етапі не втратило своєї

актуальності, оскільки є загроза виникнення важких клінічних форм захворювання, що можуть ускладнювати якість життя пацієнтів, його психологічний і фізичний комфорт [22, 63, 119, 151].

На сучасному етапі лікування АлД ґрунтується на «трьох китах»: елімінація причинних чинників, що викликають загострення (алергенних і неалергенних тригерів), зовнішня протизапальна терапія, лікувально-косметичний догляд за шкірою. Фармакотерапія АлД включає як системну, так і зовнішню терапію. Серед медикаментозних засобів системної дії найчастіше застосовують: антигістамінні і мембраностабілізуючі препарати; системні ензими; вітаміни; препарати, що містять ненасичені жирні кислоти; імуномодулятори; антибіотики та ін. [1].

З самого початку лікування А АлД Д існує необхідність розробки стратегії уникнення контакту з провокуючими чинниками. Важливе значення мають дослідження, які встановлюють різницю між генетичною схильністю до гіперчутливої і сухої шкіри, яку не можна «вилікувати» нині, та гострим атопічним ураженням шкіри. Виявлення окремих провокуючих чинників має вирішальне значення при розробці алгоритму лікування АлД, а їх уникнення сприяє подовженню фаз ремісії або повному зникненню симптомів [96, 97, 111].

Залежно від активності дії (тобто ефективності у зменшенні запалення) топічні глюкокортикостероїди (ТГКС) поділяються на чотири категорії: м'які, помірні, сильні та дуже сильні [133]. Відповідно до Європейської класифікації, по силі протизапальної дії виділяють чотири класи ГКС : слабкі (I), середні (II), сильні (III) і дуже сильні (IV). Топічні ГКС впливають на ранню та пізню фази алергічної реакції і мають потужний протизапальний і мембраностабілізуючий ефекти. Тому вибір адекватного кортикостероїдного засобу, враховуючи надходження на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів, – досить складне завдання. Активність кортикостероїдів залежить від низки факторів, в тому числі і від унікальних властивостей кортикостероїдних компонентів, лікарської форми та здатності

проникати в шкіру. Не існує якісних доказів, які б сприяли вибору щодо активності місцевих кортикостероїдів у лікуванні атопічного дерматиту [87]. Ускладнюється це питання тим, що існує закономірність паралельного підвищення терапевтичного ефекту глюкокортикоїдного препарату і його побічної дії. Ризики розвитку побічних ефектів при застосуванні топічних стероїдів обмежують тривалість їх використання та визначають необхідність пошуку нових методів терапії.

Науковий пошук призвів до відкриття нової групи нестероїдних топічних протизапальних засобів, інгібіторів кальциневрину. Вони діють переважно на Т-лімфоцити і тучні клітини, блокують вивільнення прозапальних цитокінів, припиняють експресію інтерферонів, рівень яких підвищений при хронічному перебігу АлД, скорочують популяцію клітин Лангергансу [56].

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) є нестероїдними імуномодуляторами, призначеними для лікування атопічного дерматиту. До наявних ТІК належить: мазь такролімус 0,03 % і 0,1 % (обидва препарати призначені для лікування помірної – тяжкої форми АлД, 0,03 % мазь підходить для застосування у дітей віком від двох років) і пімекролімус 1 % крем (призначений для лікування легкої – помірної форми АлД у пацієнтів у віці двох років і старше) [69].

Через порушення шкірного бар'єру пацієнти з АлД схильні до вторинної бактеріальної і вірусної інфекції (найчастіше *Staphylococcus aureus* та *Herpes simplex virus*). Хоча золотистий стафілокок виявляють у засівах зі шкіри приблизно у 5 % населення без дерматиту, цей мікроорганізм є у засівах зі шкіри понад 90 % дорослих пацієнтів з АлД. Клінічне значення надмірного розвитку бактеріальної мікрофлори залежить від конкретного пацієнта, оскільки у більшості пацієнтів із АлД не спостерігається збільшення тяжкості перебігу захворювання в залежності від колонізації стафілокока. Це створює проблему для діагностики, оскільки важко відрізнити клінічні ознаки активної локалізованої інфекції та активної форми

АлД.

У разі наявності супутньої інфекції та при хронічному перебігу алергодерматозів, що призводить до перебудови мікробіоти шкіри, може бути використаний антимікробний підхід до терапії. Калюжна Л.Д. та Петренко А.В. (2019) отримали значний терапевтичний ефект при лікуванні хворих на АлД, ускладнений поверхневою стрептодермією, із застосуванням мазі, яка містить бетаметазону дипропіонат і гентаміцин [19]. Також у результаті бактеріального та мікотичного ускладнення алергодерматозів пропонується комбінований засіб, що діє на всі ланки патогенезу і містить клотримазол 1 %, беклометазону дипропіонат 0,025 % та гентаміцин 0,1 % [16].

Андрійчук В.Б. (2019), у свою чергу, запропонував хворим на АД, ускладнений вторинним інфікуванням, призначати мометазону фууроат 0,1 %, мупіроцин 2 % і нафтифіну гідрохлорид 1 % на фоні стандартної гіпосенсибілізуючої терапії, що забезпечило швидкий регрес клінічних проявів [6]. Призначення хворим на АД, ускладнений піодермією, мазі, що містить бетаметазону дипропіонат, клотримазол та гентаміцин, сприяло швидкій редукції елементів висипу, зменшенню вираженості суб'єктивних скарг, площі ураження, а також нормалізації мікробіоценозу шкіри [20].

Резніченко Н.Ю. та співавт. (2019) показали, що комплексна терапія алергодерматозів із застосуванням крему або мазі, що має потрійний механізм дії (протизапальний, антибактеріальний і антимікотичний), є патогенетично обґрунтованою та забезпечує швидкий клінічний ефект, що виявляється зниженням суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання, а також нормалізацією мікробіоценозу шкіри [33].

Александрук О.Д. (2019) дійшов висновку, що стандартне системне лікування дорослих хворих на АД та хронічну ІЕ без використання протимікробних засобів істотно не впливає на стан поверхневої мікрофлори ділянок шкіри, що безпосередньо не обробляються топічними лікарськими засобами [3].

Андрашко Ю.В. та Пастушин Б.В. наголошують на доцільності призначення пробіотиків для профілактики atopічного дерматиту, причому ще з допологового періоду [5]. Схожа думка також висловлена в роботі Калюжної Л.Д. та Гречанської Л.В., в якій показано високу терапевтичну ефективність додавання до базисної терапії алергодерматозів імунобіотика, що містить *Lactobacillus rhamnosus GG* [17].

Запропонований метод лікування алергічних дерматозів із застосуванням ступінчастої ентеросорбції має високу терапевтичну ефективність, дозволяє навіть без додаткового високого призначення лакто- і біфідобактерій нормалізувати біоценоз кишечника [23].

Пацієнти з АлД часто повідомляють про свербіж як обтяжливий аспект, який впливає на якість їх життя. Вторинні подряпини не тільки посилюють свербіж (надалі цикл «свербіж-розчісування»), але також додатково порушують шкірний бар'єр. Гістамін – білок, який виробляють опасисті клітини і базофіли як компонент відповіді імунної системи на презентацію чужорідного антигену. Основна функція гістаміну – стимуляція місцевих кровоносних судин і нервів, в результаті якої спостерігається вазодилатація і свербіж. Пероральні антигістамінні використовують в лікуванні пацієнтів з проявами свербіння з метою поліпшити якість їх життя шляхом інгібування таких судинних та неврологічних ефектів, проте доказова база є недостатньою, щоб рекомендувати використовувати антигістамінні препарати як частину лікування АлД [141].

Зовнішня терапія є обов'язковою і найважливішою часткою комплексного лікування АлД. Вона має бути патогенетично обґрунтованою і проводитися з урахуванням патологічних змін у шкірі, з раціональним використанням топічних лікарських засобів та їх різних форм [170]. Топічна терапія спрямована на купірування запальних уражень шкіри, зменшення свербіжу та максимальне відновлення цілісності шкіри, що зможе попередити рецидиви захворювання.

Хворі на АлД вимагають постійного догляду за шкірою, навіть у

періоди ремісії хвороби. Велике значення приділяється корекції сухості шкіри, яка зумовлена структурними змінами ліпідів епідермального шару. Дослідження епідермального бар'єру призвело до створення такого терапевтичного напрямку в дерматології, як корнеотерапія [152]. Особливістю цього методу є здатність шкіри засвоювати жири, масла та кераміди, що нанесені на її поверхню та використовувати їх для відновлення власних ліпідів. Саме тому найбільш важливим у терапії АлД є використання спеціальних зволожуючих та відновлюючих шкіру засобів – емолієнтів.

Застосування емолієнтів у хворих на АлД, особливо на АД, у період лікування є обов'язковою додатковою складовою терапії і значно впливають на регрес об'єктивних і суб'єктивних ознак захворювання, а в міжрецидивний період емолієнти є основною базовою зовнішньою терапією [7, 27].

У науковій літературі також зустрічаються повідомлення про успішне застосування зовнішніх засобів, що містять кераміди, з метою відновлення шкірного бар'єру та усунення сухості шкіри [65, 155, 162].

В останній час у дерматологічній практиці активно йде пошук нових методів неінвазійної терапії шкіри хворих на алергодерматози з урахуванням як фізіологічних, так і морфологічних параметрів шкіри. Мультифакторна концепція патогенезу АлД та виявлення порушень бар'єрної функції шкіри обґрунтовує застосування у складі комплексної терапії хворих фізіотерапевтичних методів [134].

Механічний фактор фонофорезу, зумовлений застосуванням ультразвукового тиску, значно підвищує проникність клітинних мембран, змінюється мікроциркуляція та колагенова структура тканин (виникає їх розпущення). У результаті підвищується функціональна активність клітин крові. Тепловий ефект під час фонофорезу призводить до зміни активності ферментів, покращення мікроциркуляції та підвищення еластичності тканин [134].

Оскільки стан більшості пацієнтів, які страждають на АлД,

поліпшується в сонячний (літній) період року, в лікуванні АлД часто використовується штучне ультрафіолетове (УФ) випромінювання [136, 144].

Як показали останні дослідження науковців, вузькоспектрова фототерапія УФ-В-променями спектру 311 нм має виражену терапевтичну ефективність і є не менш результативною, ніж псорален у поєднанні з УФ-променями спектра А [76]. Цей метод передбачає випромінювання ультрафіолету спектру В таким чином, що виробляється тільки та довжина хвиль, яка оптимально підходить для лікування АлД. Завдяки більшому фокусуванню променів зменшується й кількість лікувальних сеансів. До того ж, експерти вважають, що рівень потенційного ризику ускладнень при лікуванні вузькоспектровими УФ-В-променями значно нижчий, ніж при стандартній процедурі УФ-В-терапії, отож, саме цей метод може стати більш безпечним у складі комплексної терапії алергодерматозів. Він чинить імунорегуляторну дію, нормалізуючи баланс запальних і протизапальних факторів в ураженій шкірі. При цьому гальмується надмірний поділ клітин, висипання поступово бліднішають, стають менш щільними, зникає лущення, стихає свербіж [51, 66, 126].

Вивчення проблеми АлД з позиції урахування патогенетичних особливостей захворювання, молекулярно-генетичних механізмів та відновлення цілісності епідермального бар'єру у таких хворих відповідає напрямкам сучасної медицини. У зв'язку з цим, актуальним є поглиблене дослідження проблеми лікування та діагностики хворих на АлД залежно від генетичної детермінації та клінічних особливостей хвороби.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика пацієнтів

У наше дослідження було залучено 42 хворих на atopічний дерматит (АД) та 40 пацієнтів з істиною екземою (ІЕ), які перебували під спостереженням у клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». З метою одержання більш достовірних результатів оцінки особливостей клінічних проявів та анамнезу захворювання, ретроспективно було проаналізовано історії хвороб 26 хворих на atopічний дерматит та 22 – на екзему, які лікувалися у зазначеному закладі за період 2013–2023 рр. Отже, усього досліджувалося 130 осіб (68 хворих на АД та 62 – ІЕ).

Усіма пацієнтами була підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Серед пацієнтів з екземою в дослідження увійшли здебільшого хворі з проявами посиленої ліхеніфікації, інфільтрації та інтенсивним свербіжем.

Серед 68 хворих на atopічний дерматит жінок було 37 (54,4 %), чоловіків – 31 (45,6 %). Із 62 пацієнтів з екземою жінок було 35 (56,5 %), чоловіків – 27 (43,5 %). Вік пацієнтів коливався від 18 до 73 років, у середньому - $48,2 \pm 6,7$ року.

Із 130 осіб, що були залучені у дослідження, 49 хворих на АД мали мутації 2282del14 у гені FLG. Після проведеного генотипування наявність мутацій 2282del14 у гені FLG було виявлено у 34 хворих на АД (26,2 %), з них 10 жінок (29,4 %) та 24 чоловіки (70,6 %) віком від 19 до 72 років. Серед пацієнтів з ІЕ таких виявилось 15 осіб (11,5 %), з яких жінок було 5 (33,3 %), чоловіків – 10 (66,7 %). Ці дані підтверджують світову статистику щодо схильності осіб чоловічої статі превалювати серед хворих на АД.

У хворих ретельно проводився збір анамнезу: вік початку

захворювання; етнічна належність; сезонність; наявність супутньої патології, спадковість, встановлення провокуючих факторів. У разі необхідності пацієнти були консультовані лікарями інших спеціальностей.

Ступінь тяжкості атопічного дерматиту визначався за індексом SCORAD [84].

На першому етапі проводилося визначення й оцінка об'єктивних симптомів, які характеризують інтенсивність шкірного процесу:

- 1) еритема (гіперемія);
- 2) набряк / утворення папул;
- 3) мокнуття / корочки;
- 4) екскоріації;
- 5) ліхеніфікація;
- 6) сухість шкіри.

Ділянки шкіри, які вибиралися для оцінки, були із середньою інтенсивністю кожної з ознак у даного пацієнта, крім ділянок з найбільшим ураженням. Та сама ділянка могла бути обраною для характеристики двох і більше ознак. Сухість визначалася на ділянках без висипок. Кожну ознаку оцінено від 0 до 3 балів (0 – відсутність, 1 – легка вираженість, 2 – середня, 3 – важка) відповідно.

Наступним етапом був розрахунок площі ураження шкіри, для якого використовувалося правило «дев'яток», де за одиницю прийнята площа долонної поверхні кисті (одна долоня хворого – 1 % усієї поверхні шкіри). При цьому бралися до уваги тільки осередки запальних уражень, сухість шкіри не враховувалася. Площу ураженої шкіри виражено у відсотках від усієї поверхні тіла, прийнятої за 100 %. Половинні оцінки не враховувалися.

Із суб'єктивних ознак характеризувалися свербіж і порушення сну на підставі середнього ступеня їх вираженості протягом останніх трьох днів/ночей за 10-бальною шкалою.

Індекс SCORAD розраховувався за наступною формулою:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C,$$

де А – площа ураженої шкіри, %;

В – сума балів об'єктивних ознак (еритема, набряк / утворення папул, мокнуття / кірочки, екскоріації, ліхеніфікація та сухість шкіри);

С – сума балів суб'єктивних ознак (свербіж, порушення сну).

Тяжкість перебіг істинної екземи оцінювалася за індексом EASI [85].

Для цього вираженість захворювання досліджувалася на чотирьох ділянках:

- голова і шия (H) – 10 %;
- верхні кінцівки (U) – 20 %;
- тулуб (T) – 30 %;
- нижні кінцівки (L) – 40 %.

Відсоток ураженої площі в межах кожної з чотирьох ділянок оцінювався пропорційно в балах у ході аналізу: 0 – висипання відсутні; 1 – 10 %; 2 – 10–29 %; 3 – 30–49 %; 4 – 50–69 %; 5 – 70–89 %; 6 – 90–100 %.

Кожна з чотирьох ділянок тіла оцінювалася окремо за ключовими ознаками: «Еритема», «Інфільтрація/папули/набряк», «Екскоріації», «Ліхеніфікація». Середній ступінь тяжкості кожної ознаки в межах чотирьох ділянок оцінювався від 0 до 3 балів (0 – відсутня, 1 – слабкий ступінь, 2 – помірний ступінь і 3 – важкий ступінь), причому допускалися половинні оцінки.

Загальна кількість балів для кожної ділянки тіла отримувалася, помножуючи суму балів для кожної окремої з чотирьох ключових ознак на кількість балів, отриманих для площі ураження, а потім результат помножувався на постійну величину для кожної із зазначених ділянок тіла. EASI визначався сумою загальної кількості балів усіх ділянок тіла.

Оцінка інтенсивності лущення здійснювалася за такою шкалою: 0 – відсутність симптому; 1 – помірне дрібнопластинчасте лущення; 2 – виражене дрібнопластинчасте лущення; 3 – наявність великопластинчастого лущення.

Інтенсивність свербіжу визначалася за шкалою: 0 – відсутність свербіжу; до 5 балів включно – помірний свербіж; понад 5 балів – виражений

свербіж.

Клінічні дослідження крові та сечі, біохімічні дослідження крові до та після лікування проводилися за уніфікованими методами [9, 21].

Усі клінічні та біохімічні дослідження проводились на базі ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 клініко-діагностичної лабораторії № 01-0132/2019 від 03.10.2019).

2.2. Характеристика методів дослідження

2.2.1. Морфологічні методи

Робота виконувалася на базі віварію Національного фармацевтичного університету. Дослідження проведено на безпорідних морських свинках, однакової статі та угодваності (40 особин). Тварини були розподілені на окремі групи залежно від завдань дослідження, знаходилися на стандартному раціоні та одержували харчування, що було рівнозначним за якісним та кількісним складом. При виконанні дослідження дотримувалися принципів Гельсинської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000рр.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях 86/609/ЕЕС», Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.) та законів України.

Можливості корекції ускладнень застосування топічних стероїдів (розвиток атрофії шкіри, посилення ксерозу тощо) при мутації гену FLG було вивчено в експерименті шляхом модифікації (введення керамідів) до основи топічних стероїдів різної сили дії.

Було обрано наступні комбінації препаратів і відповідно морські свинки, що були розділені наступним чином:

ІК – інтактний контроль;

О – нанесення основи;

ОК – основа, що містить кераміди;

ФС_и/кр – фторовані стероїди сильної дії (бетаметазон);

ФС_иК/кр – фторовані стероїди сильної дії (бетаметазон) + кераміди;

Нф_иС_и/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон);

Нф_иС_иК/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) + кераміди;

Нф_иС_{ер}/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон);

Нф_иС_{ер}К/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) + кераміди;

Нф_иС_и/м – нефторований кортикостероїд сильної дії;

Нф_иС_иК/м – нефторований кортикостероїд сильної дії + кераміди.

При зовнішньому огляді оцінювалися клінічні зміни на вистрижених ділянках шкіри, де в подальшому проводили забір зразків для гістологічного дослідження. У подальшому, під місцевою анестезією (0,5% розчин новокаїну) проводилася панч-біопсія ділянок шкіри, що протягом 14 днів змащувались відповідним ТС, а також шкіри тварин контрольної групи. Зразки фіксувались у 10 % розчині нейтрального формаліну, проводилися по спиртах висхідної концентрації (не менше за 3 тижні), заливалися в целоїдин парафін. Зрізи товщиною 6–7 мкм забарвлювалися гематоксиліном та еозином. Світлооптичне дослідження проводилося під мікроскопом «Біолам Р-12». Для світлин відбиралися ділянки, що були найбільш типовими для даної експериментальної групи.

2.2.2 Молекулярно-генетичні дослідження мутацій гену FLG

Молекулярно-генетичні дослідження проводилися на базі лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики лабораторно-експериментального відділу ДУ «ІДВ НАМНУ» (Свідоцтво про атестацію № 01-0134/2019 від 03 жовтня 2019 р.).

Мутації FLG *2282del4* визначалися методом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за Palmer C.N. et al. [123]. Частина досліджень проводили розробленими експрес-методами визначення мутацій FLG *2282del4*, що базуються на алель-специфічній ампліфікації.

Класичні методи визначення поліморфізма довжини рестрикційних фрагментів, які використовуються для визначення мутацій гену FLG, характеризуються досить високою коштовністю, пов'язаною з етапом рестрикції, який також значно збільшує час проведення дослідження. У зв'язку з цим було розроблено методики визначення зазначених мутацій з використанням алель специфічної ампліфікації. Вона полягає у використанні зміненої системи праймерів, яка забезпечує ампліфікацію лише у випадку наявності мутації FLG *2282del4* в досліджуваній ДНК. Замість праймерів RPT1P7 5'-AATAAGTCTGGACACTCAGGT-3' та RPT2P2 – 5'GGGAGGACTCAGACTGTTT -3', які використовуються в оригінальній методиці, було запропоновано використовувати одну з наступних пар праймерів:

- 1) 5'-AATAAGTCTGGACACTCAGGT-3' та 5'-TCCATGGCCTGACASTATG-3' (довжина амплікону 695 нп);
- 2) 5'-GGCCCAGGACAAGTAGGAAC-3' та 5'-TCCATGGCCTGACACT-ATG-3' (довжина амплікону 466 нп);
- 3) 5'-AGACTCAGACACACAGTATC-3' та 5'-TCTACCGATTGCTCGTGGTG-3' (довжина амплікону 317 нп).

Режим ампліфікації: денатурація 95°С 2 хвилини, 35 циклів, що складаються з денатурації при 95°С протягом 30 секунд, відпалу при 55°С протягом 30 секунд і синтезу при 72°С протягом 45 секунд.

Для визначення мутації *FLG 2284del4* використовувався той же самий прямиий праймер, що і для постановки реакції поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів, і зворотний праймер, 3'-кінцева частина якого співпадає з локалізацією мутації. У випадку відсутності мутації три останні нуклеотиди з 3'-кінця не співпадають з послідовністю ДНК. При наявності мутації відбувалась ампліфікація фрагмента довжиною 690 нп.

2.2.3. Інструментальні методи дослідження показників фізіологічного стану шкіри

Для визначення функціональних параметрів шкіри у хворих на atopічний дерматит та істинну екзему як у носіїв мутації гену *FLG*, так і у хворих без мутації було застосовано багатофункціональний портативний аналізатор для дерматоскопічної діагностики поверхні шкіри Aramo TS, завдяки якому було визначено наступні показники шкіри: вологість, еластичність, гладкість і пігментація. Показники розраховувалися в умовних одиницях. Інструментальний метод дозволяв з високою точністю диференціювати і оцінювати суху дегідровану шкіру з вираженою пігментацією і порушеним рельєфом за допомогою цифрової відеокамери Aramo TS з лінзою X60TRL, що забезпечувала зображення текстури шкіри та рівня її нерівності у ділянках ураження.

Рівень вологості шкіри визначався вимірювачем вологості. Вміст вологості у поверхневому шарі кількісно визначався в умовах проходження електричного струму за наступною шкалою: 0–30 – зневоднена шкіра, 31–45 – вологість у межах норми, 46–100 – зволожена.

Аналіз еластичності базувався на фіксуванні змін положення шкіри і відновлення за рахунок вакуумного всмоктування. Ступінь еластичності

шкіри хворих визначався кількісно датчиком для вимірювання еластичності та оцінювався за наступною шкалою: 0–33 – слабка еластичність, 34–75 – нормальна еластичність, 76–100 – дуже добра еластичність.

У хворих також було визначено гладкість шкіри. Вимірювання глибини і ширини тріщин, складок зморшок здійснювалося камерою Aramo TS. Функція дозволяла порівняти шкіру з еталоном і кількісно оцінити у цифровому значенні. Показник від 0 до 30 у.о. відповідає зниженню гладкості, 31–70 – норма, 71–100 – посилений рельєф шкіри.

Показник пігментації вимірювався декілька разів, щоб отримати середнє значення, і оцінювався порівняно зі стандартним еталоном. Значення до 50 розцінювалися як нормальна пігментація, а більше – гіперпігментація. Програма автоматично показувала середнє значення.

Функціональні параметри визначали на ділянках ураження шкіри до та після лікування. Під час обстеження пацієнтів усі датчики, які фіксували дані, знаходилися перпендикулярно рівню шкіри, з якої знімалися показники, на фоні сухої, чистої та не змащеної засобами зовнішньої терапії поверхні шкіри.

2.2.4. Мікробіологічні методи дослідження мікробіоти шкіри

Мікробіологічні дослідження були проведені на базі лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики лабораторно-експериментального відділу ДУ «ІДВ НАМНУ» (Свідоцтво про атестацію № 01-0134/2019 від 03 жовтня 2019 р.).

У мікробіологічне дослідження було включено 79 пацієнтів з важким та помірно-важким ступенем тяжкості дерматозів, з них 37 хворих з верифікованим діагнозом АД (I група) та 48 осіб зі встановленим діагнозом ІЕ (II група). Хворі I та II груп були розділені на 2 підгрупи з урахуванням протипоказань до фототерапії. Підгрупи 1a та 2a (19 пацієнтів з АД та 21

хворий з ІЕ) отримувала традиційну терапію із застосуванням десенсибілізуючих, антигістамінних засобів, сорбенти, харчові ферменти за показаннями, на осередки висипань (зі змінами біоценозу шкіри) призначався топічний антибактеріальний препарат (препарат фузидієвої кислоти). Підгрупи 1б та 2б (18 пацієнтів з АД та 27 з ІЕ) отримували таку ж саму терапію та вузькоспектрову терапію UVB -311 nm. Віковий діапазон хворих становив від 20 до 72 років (середній вік $46,7 \pm 4,5$ років). Давність захворювання варіювала від 6 місяців до 10 років. Групу порівняння склали 25 практично здорових осіб репрезентативного віку та статі.

Пацієнтам та особам із контрольної групи були проведені бактеріологічні дослідження для виявлення якісних та кількісних особливостей мікробіоценозу шкіри та слизової носових ходів (хворим дослідження проведені двічі - на початку та після лікування).

Ідентифікацію умовно-патогенних мікроорганізмів, з дослідженням чутливості до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп та оцінкою їх клінічної значимості проводили з застосуванням загальноприйнятих методів на базі атестованої лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики, що входить до складу лабораторно-експериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» («Свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0007/2023» від 6 лютого 2023 року). Забір клінічного матеріалу зі слизових верхніх дихальних шляхів та ділянок на шкірі хворих та практично здорових осіб здійснювали у перев'язувальному кабінеті дерматологічного відділення та транспортували відповідно до вимог щодо забору, доставки біоматеріалу для мікробіологічних досліджень.

Визначення кількості мікроорганізмів, вилучених із верхніх дихальних шляхів, здійснювали шляхом секторального посіву біоматеріалу на агаризовані поживні середовища з використанням методу кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічному матеріалі, що відібрані за допомогою ватного тампону, та оцінювали у колонієутворюючих одиницях

на мл (КУО/мл). Показник колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів, ізольованих з уражених та інтактних ділянок шкіри на 1 cm^2 (КУО/ cm^2), виражали в десяткових логарифмах (lg). Ідентифікацію вилучених бактерій проводили на підставі вивчення морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей. Визначення чутливості вилучених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп та інтерпретацію отриманих результатів проводили за допомогою диск-дифузійного методу згідно регламентуючих документів МОЗ України [28]. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості середовищ, реагентів та дисків з антибіотиками, проводився з застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (ATCC): *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212.

2.3. Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм для Microsoft Excel 2003. Аналіз якісних даних проводився за допомогою критерію χ^2 . Вираховувались середні арифметичні значення для ряду даних (M) та похибки середніх величин (m). Достовірність отриманих даних оцінювали шляхом парного порівняння та визначення довірчого інтервалу на підставі розрахунку коефіцієнта Стьюдента (t). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [34].

Розділ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ**3.1. Клінічна характеристика хворих на алергодерматози**

У дослідження було залучено 42 хворих на atopічний дерматит та 40 пацієнтів з екземою, які перебували під спостереження у клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» з 2017 по 2023 рік. Крім того, ретроспективно було проаналізовано історії хвороб 26 хворих на atopічний дерматит та 22 – на істину екзему, які лікувалися у зазначеному закладі за період 2013–2017 рр. Отже, усього досліджувалося 130 хворих на алергодерматози (АлД) (68 - на atopічний дерматит та 62 – на екзему). Серед пацієнтів із екземою в дослідження увійшли здебільшого хворі з проявами посиленої ліхеніфікації, інфільтрації та інтенсивним свербіжем.

Серед 68 хворих на atopічний дерматит жінок було 37 (54,4 %), чоловіків – 31 (45,6 %). Із 62 пацієнтів із екземою жінок було 35 (56,5 %), чоловіків – 27 (43,5 %). Вік пацієнтів коливався від 18 до 73 років, у середньому становивши $48,2 \pm 6,7$ року.

Пацієнти знаходилися під спостереженням як у стадії загострення АлД, так і у періоди клінічної ремісії. Кожному з них здійснено визначення бальної оцінки тяжкості перебігу дерматозу за допомогою шкали SCORAD у разі atopічного дерматиту або EASI – у випадках екземи, що дозволило оцінити розповсюдженість шкірних уражень та інтенсивність клінічних проявів разом із суб'єктивними симптомами – свербіжем і порушеннями сну. Три основних ознаки (обтяжена спадковість, типова локалізація висипу, виражений свербіж) були притаманні для всіх пацієнтів. Оцінка об'єктивних показників показала, що патологічні процеси шкіри мали як обмежений, так і розповсюджений характер.

Практично в усіх хворих відзначалася виражена сухість шкіри з

масивним дрібно-пластинчастим лущенням. Майже усі пацієнти скаржилися на інтенсивний, пекучий свербіж, що призводив до порушень сну та психічного виснаження.

Із 130 осіб, що були залучені у дослідження, 49 (37,7%) хворих на алергодерматози мали мутації 2282del14 у гені FLG. Після проведеного генотипування наявність мутацій 2282del14 у гені FLG було виявлено у 34 (26,2%) хворих на атопічний дерматит, з них 10 (7,7%) жінок та 24 (18,5%) чоловіки віком від 19 до 72 років. Серед пацієнтів із істинною екземою таких виявилось 15 (11,5%) осіб, з яких жінок було 5 (3,8%), чоловіків – 10 (7,7%). Отримані результати співпадають з літературними даними щодо поширеності мутації 2282del14 у гені FLG у пацієнтів із алергодерматозами та схильності осіб чоловічої статі превалювати серед хворих на АлД [92, 104].

У виборці пацієнтів з АлД мутації в гені FLG було відзначено різні генотипічні варіанти: гетерозиготи (40 пацієнтів) та гомозиготи (9 пацієнтів) за делецією 2282del14. Порівняння частоти зустрічальності не виявило розбіжностей між хворими на атопічний дерматит та екзему (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розповсюдженість мутації 2282del14 у гені FLG серед хворих на АлД зі східних регіонів України (n = 130)

Наявність та вид мутації	Хворі на атопічний дерматит		Хворі на екзему	
	Абс.	%	Абс.	%
Загальна кількість із мутацією:	34	26,2	15	11,5
гетерозигота за делецією 2282del14	28	21,54	12	9,2
гомозигота за делецією 2282del14	6	4,6	3	2,3
Без мутації	34	26,2	47	36,2

Для проведення аналізу клініко-анамнестичних даних усі пацієнти були поділені на дві групи. Пацієнти 1 групи мали мутації в гені FLG 2282del14 при АлД (49 осіб). Пацієнтами 2 групи стали хворі на АлД без мутацій (81 особа).

Виявлення індивідуальних факторів і попередження їх впливу є запорукою успішного лікування АлД. Тому у процесі збору анамнестичних даних насамперед з'ясовувалися загальні особливості, а саме: вік початку захворювання; етнічна належність; сезонність; наявність супутньої патології; встановлення факторів, що провокують виникнення загострень (тригерні фактори).

Вік початку (маніфестації) захворювання у спостережуваних хворих як при atopічному дерматиті, так і при екземі варіював від раннього дитинства (до 3 років), юності (до 20 років), до зрілості (старше 20 років). На рис. 3.1 представлено відсоткове співвідношення цих показників у хворих із мутацією FLG 2282del14 та без неї.

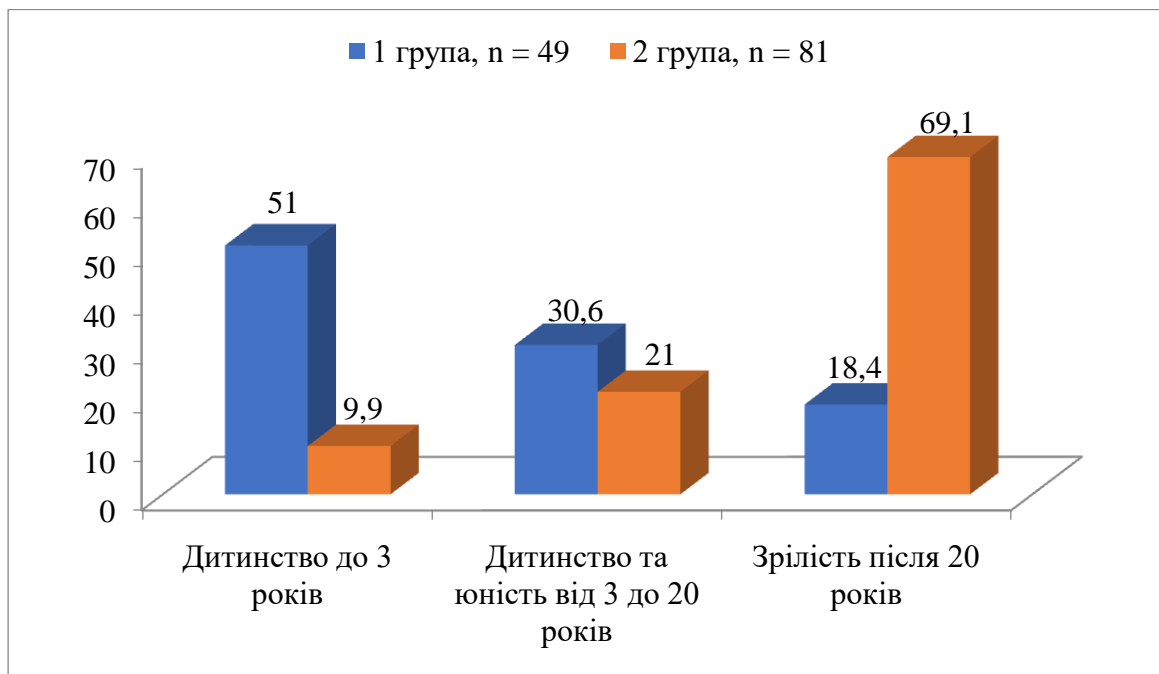


Рис. 3.1. Розподіл хворих за віком початку захворювання, %.

Із представлених на рисунку даних видно, що показник початку захворювання у ранньому дитинстві (до 3 років) був значно вищим у хворих

1 групи порівняно з пацієнтами 2 групи. Так само і відносна кількість хворих із маніфестацією захворювання у віці від 3 до 20 років була більшою у 1 групі, що може свідчити про вплив спадковості в розвитку та прогресуванні АД.

Вплив спадкової схильності у формуванні АД безсумнівний. У сучасній літературі зібрано велику кількість даних, що вказують на наявність АД у батьків чи родичів хворих [120, 131, 157]. При вивченні сімейного анамнезу хворих, що знаходилися під спостереженням, було встановлено, що у пацієнтів 1 групи спостерігалася більш виражена тенденція до спадкової схильності: по лінії матері – у 17 (34,7%) пацієнтів, батька – у 7(14,3%) пацієнтів, сестер (братів) – 13 (26,5%) пацієнтів, спадковість була відсутня – у 12 (24,5%) пацієнтів, тоді як у пацієнтів 2 групи: по лінії матері – у 19 (23,5%) пацієнтів, батька – у 5 (6,2%) пацієнтів, сестер (братів) – у 18 (22,2%) пацієнтів, відсутня – у 39 (48,1%) пацієнтів. Близнюків серед досліджених хворих не було (рис. 3.2).

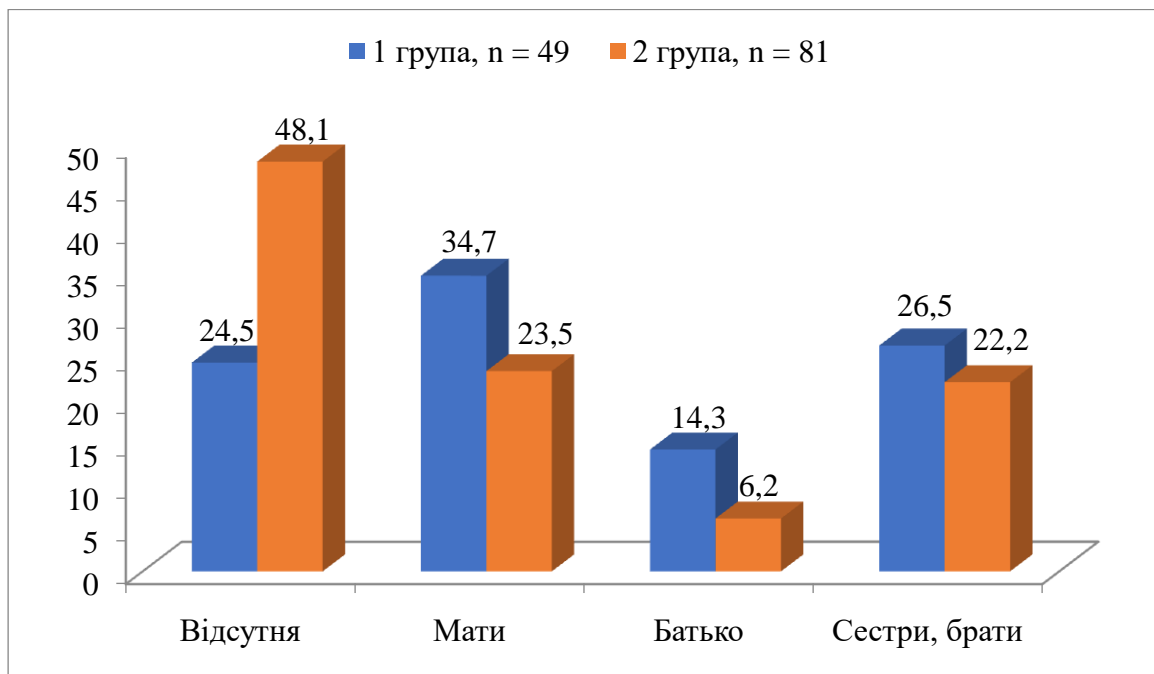


Рис.3.2. Порівняння кількості хворих у групах за спадковою схильністю, %.

Сезонність було відзначено у 114 (87,7%) хворих із 130. Серед пацієнтів з атопічним дерматитом таких осіб було 60 (88,2%), у разі екземи – 54 (87,1%). При цьому типовими для них були стійка ремісія в літні місяці і загострення в осінньо-зимово-весняний період року. При поглибленому аналізі анамнестичних даних обох груп хворих було встановлено особливості факторів, які найчастіше відігравали провокуючу роль у виникненні рецидивів та загострень захворювання.

До них належали психоемоційні фактори, лікарські засоби, побутова хімія, фізичні навантаження, а також загострення хронічних інфекцій, наявність застудних захворювань, вплив алергенів (атопенів), зміни метеорологічних умов. Виникнення клінічних проявів, пов'язане зі стресовими і нервово-конфліктними ситуаціями, психоемоційною та розумовою перенапругою, відзначено у 79 (60,8%) пацієнтів, зокрема у 41 (60,3%) хворого на атопічний дерматит та 38 (61,3%) – на екзему.

При порівнянні частоти зустрічальності тригерних факторів у дослідних групах виявлено, що у пацієнтів 1 групи простежувалася тенденція до збільшення частоти виникнення сенсibiliзації до алергенів домашнього пилу, харчових алергенів порівняно з пацієнтами 2 групи, тоді як інші показники суттєвих відмінностей не мали (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на АД за тригерними факторами

Тригерні фактори	1 група, n = 49	2 група, n = 81
Сезонність загострень (осінь/зима)	42 (85,7 %)	71 (87,7 %)
Харчові алергени	29 (59,2%)	45 (55,6 %)
Аероалергени (побутовий пил, побутові алергени)	30 (61,2%)	33 (40,7 %)
Реакція на медикаменти	7 (14,3 %)	10 (12,3 %)
Психоемоційні фактори	27 (55,1 %)	51 (63,0 %)

Беручи до уваги те, що побутові алергени превалювали в статистиці тригерних факторів у хворих з мутацією FLG, був проведений більш детальний аналіз побутових умов усіх хворих (рис. 3.3).

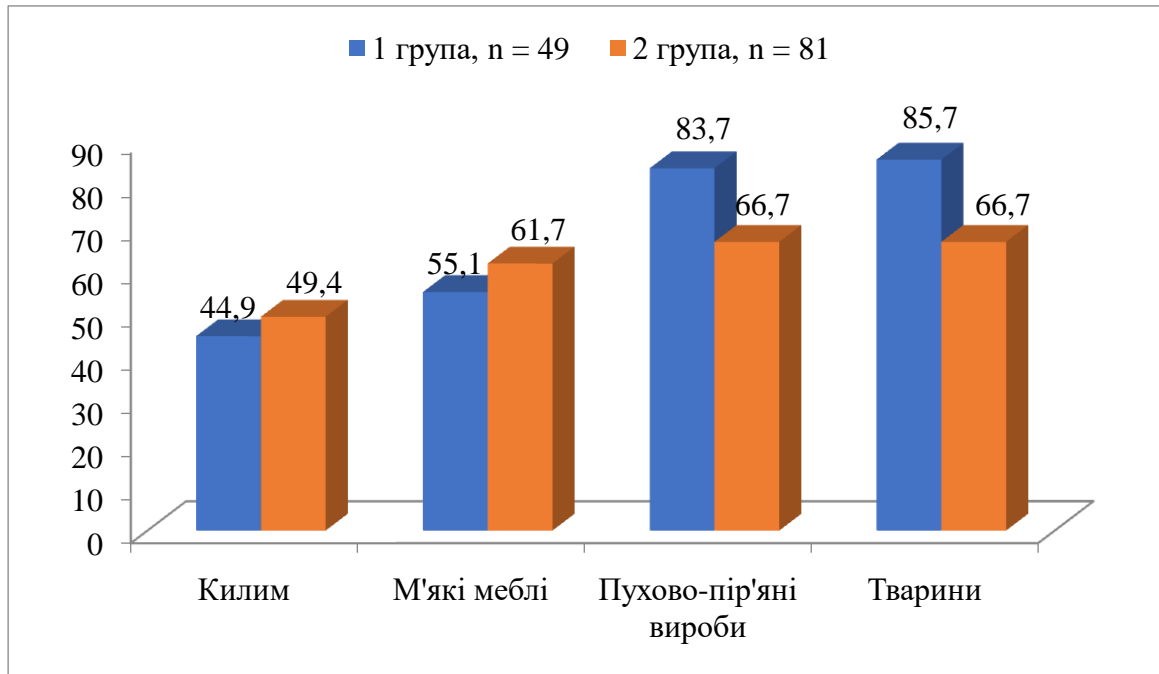


Рис. 3.3. Розподіл хворих за джерелами побутових алергенів, %.

Було встановлено, що за наявністю впливу килимів і м'яких меблів у домівках хворих на АД суттєвої різниці між групами хворих не спостерігалось. Проте наявність пухово-пір'яних виробів і тварин (здебільшого котів), що були присутні в домівках, частіше спричиняла загострення у хворих 1 групи.

У процесі збору анамнестичних даних увага приділялася наявності супутніх захворювань, тому що відсутність корекції додаткових патологій унеможлиблює успіх протирецидивних заходів. За аналізом отриманих даних у структурі супутньої патології хворих на АД переважали гельмінтози (у 1 групі – 40,8 %, у 2 групі – 39,5 %). Друге місце за частотою посідали хвороби ШКТ (у 1 групі – 24,5 %, у 2 групі – 27,2 %). Слід відзначити більшу відносну кількість хворих на бронхіальну астму, алергічний риніт та алергічний кон'юнктивіт у 1 групі відповідно у 4,6, 2,9 і 3,0 рази. Відносна

кількість випадків із хворобами серцево-судинної системи була майже однаковою в обох групах (1 група – 16,3 %, 2 група – 18,5 %).

З наведених в таблиці 3.3 даних випливає, що найбільш розповсюдженою із супутніх патологій було виявлено гельмінтоз (частіше аскаридоз). Суттєвих відмінностей серед супутніх захворювань між групами хворих не було, за винятком захворювань так званого «атопічного маршу» (бронхіальна астма, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт).

Таблиця 3.3

Порівняння кількості хворих на АлД за супутніми захворюваннями

Супутні захворювання	1 група, n = 49	2 група, n = 81
Гельмінтоз	20 (40,8 %)	32 (39,5 %)
Хвороби ШКТ	12 (24,5 %)	22 (27,2 %)
Бронхіальна астма	7 (14,3 %)	2 (2,5 %)
Алергічний риніт	8 (16,3 %)	5 (6,2 %)
Алергічний кон'юнктивіт	10 (20,4 %)	6 (7,4 %)
Хвороби серцево-судинної системи	8 (16,3 %)	15 (18,5 %)
Ендокринна система	3 (6,1 %)	7 (8,6 %)

Атопічний дерматит відрізнявся вираженим клінічним поліморфізмом, поєднанням проявів ліхеноїдного та екзематозного характеру. Залежно від переважання тих чи інших ознак і морфологічних елементів виділялися певні клініко-морфологічні форми. Аналіз хворих, які перебували під спостереженням, показав, що за клініко-морфологічними формами в обох групах переважали еритематозно-сквамозна та еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією форми атопічного дерматиту. Порівняння відносної кількості певних клінічних форм не виявило розбіжностей між групами (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Розподіл хворих за клініко-морфологічними формами
атопічного дерматиту**

Клініко-морфологічні форми	1 група, n = 34 (с мутацією FLG)	2 група, n = 34 (без мутації FGL)
Еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією	18 (52,9%)	17 (50,0%)
Еритематозно-сквамозна	9 (26,5%)	10 (29,4%)
Ліхеноїдна	4 (11,8%)	5 (14,7%)
Пруригоподібна	3 (8,8%)	2 (5,9%)

Еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією форма АД визначалась у 35 пацієнтів (1 група – 18 (52,9%) осіб, 2 група – 17 (50,0%). Шкірний патологічний процес локалізувався в ділянці ліктьових згинів, підколінних ямок, задньо-бокової поверхні шиї, тилу кистей. Шкіра в осередках гіперемована, інфільтрована, суха, ліхеніфікована, з дрібними ліхеноїдними папулами.

Еритематозно-сквамозна форма, що спостерігалась у 19 хворих (1 група – 9 (26,5 %) осіб, 2 група – 10 (29,4%), характеризувалась наявністю сверблячих вузликів, ерозій та екскоріацій, а також незначною еритемою та інфільтрацією в ділянці висипань на шкірі тулуба, верхніх і нижніх кінцівок, рідше – на шкірі обличчя.

Ліхеноїдну форму діагностовано у 9 хворих (1 група – 4 (11,8%) пацієнти, 2 група – 5 (14,7%), у яких спостерігався розвиток так званого «атопічного обличчя». Уражена шкіра була тьмяною, сухою з сіруватим відтінком, нижні повіки стовщені, з підкресленими складками (повіки Дені). При цій формі ураження розвивалися фіксовані, обмежені осередки. Патологічний процес локалізувався на шкірі шиї, ліктьових і підколінних складок, кистей, зап'ясть та стоп. Проявлявся застійною гіперемією, набряком, сухістю, вираженою ліхеніфікацією шкіри, наявністю по периферії

осередків ліхеноїдних папул, множинних лінійних і крапкових екскоріацій, висівкоподібним луценням. Спостерігалися глибокі тріщини, екскоріації, ускладнені вторинним бактеріальним інфікуванням.

Пруригоподібна форма спостерігалась у 5 хворих (1 група – 3 (8,8%) особи, 2 група – 2 (5,9%). Шкірний патологічний процес локалізувався на кінцівках, верхній частині тулуба у вигляді множинних, ізольовано розташованих папул, великої кількості кірочок, екскоріацій.

Для екземи характерною клінічною ознакою був еволюційний поліморфізм, що проявлявся одночасним симетричним розташуванням патологічних елементів на різних стадіях розвитку: почервоніння, поява везикул, ерозій і кірочок.

Серед хворих на ІЕ 1 групи переважали пацієнти з ліхеніфікацією та інфільтрацією. Також серед клінічних форм ІЕ встановлена дисгідротична (42 хворих – 89,4%). У 1 групі таких пацієнтів було 10 (66,7%), у 2 групі – 32 (68,1%).

Також у 3 (20,0%) хворих 1 групи і 10 (21,3%) пацієнтів 2 групи зустрічалася рогова або тилотична екзема, яка також уражала стопи і долоні, але на відміну від дисгідротичної після підсихання первинних пухирців утворювалися щільні мозолі. Навколо мозолів зазвичай утворювалися глибокі болісні тріщини, а шкіра постійно лущилася. Іноді спостерігалось незначне луцення.

Пруригіозна екзема спостерігалася у 7 пацієнтів: 2 (13,3%) хворих 1 групи і 5 (10,6%) - 2 групи. Патологічні елементи локалізувалися на розгинальній поверхні кінцівок, ліктювих згинах, підколінних ділянках, обличчі та пахових складках і були представлені дрібними папуло-везикульозними елементами на ущільненій основі. Для цієї форми істинної екземи характерним було те, що патологічні елементи не розкривалися і не утворювали мокнуття.

За поширеністю шкірного процесу патологічний процес мав локалізований, поширений та дифузний характер. Серед хворих на АД

переважав локалізований характер поширеності ураження шкірного покриву, який був діагностований у 76 осіб (1 група – 27 (55,1%), 2 група – 49 (60,5%). Друге місце за кількістю посідали хворі з розповсюдженим шкірним процесом (40 осіб). У 1 групі таких хворих було 15 (30,6%), а у 2 – 25 (30,9%). Дифузний характер поширеності патологічного процесу спостерігався у 14 пацієнтів (1 група – 7 (14,3%), 2 група – 7 (8,6%). Як випливає з таблиці 3.5, статистично значущої різниці у кількості хворих із певним характером розповсюдженості захворювання між групами не виявлено.

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів 1 і 2 груп за поширеністю АлД

Характер поширеності процесу	1 група, n = 49	2 група, n = 81
Локальний	27 (55,1 %)	49 (60,5 %)
Розповсюджений	15 (30,6 %)	25 (30,9 %)
Дифузний	7 (14,3 %)	7 (8,6 %)

При аналізі локалізації патологічного процесу встановлено, що він спостерігався переважно на обличчі - 37 хворих (1 група – 15 (30,6%), 2 група – 22 (27,2%). Дещо менше було пацієнтів із локалізацією на двох і більше ділянках - 35 хворих (1 група – 14 (28,6%), 2 група – 21 (25,9%). Порівняння відносної кількості хворих з однаковою локалізацією не виявило статистично значущих розбіжностей між групами (табл. 3.6).

Сухість шкіри та порушення її бар'єрної функції сприяє пенетрації як неінфекційних (алергенів), так і інфекційних агентів (мікроорганізмів). У хворих спостерігалось часте приєднання вторинної бактеріальної інфекції, яка нерідко обтяжувала перебіг захворювання. Бактеріальні ускладнення залишали виражені дисхромії.

Таблиця 3.6

Розподіл хворих за локалізацією патологічних елементів

Локалізація	1 група, n = 49	2 група, n = 81
Обличчя	15 (30,6%)	22 (27,2%)
Дві ділянки і більше	14 (28,6%)	21 (25,9%)
Верхні кінцівки	6 (12,2%)	10 (12,3%)
Згинальні поверхні	5 (10,2%)	10 (12,3%)
Нижні кінцівки	3 (6,1%)	5 (6,2%)
Кисті	3 (6,1%)	7 (8,6%)
Тулуб	3 (6,1%)	6 (7,4%)

При аналізі частоти приєднання вторинної інфекції звертало на себе увагу, що цей показник був значно вищим у хворих 1 групи - 35 (71,4%) осіб, ніж 2 групи - 13 (16,1%) пацієнтів. Тобто питома вага таких хворих була у 4,4 рази більшою серед пацієнтів із мутаціями. Це можна пояснити наступним чином. У результаті розвитку патологічних процесів при АД, порушення епідермального бар'єру, збільшення сухості і трансепідермальної втрати води створюються умови для трансдермального надходження алергенів із залученням механізмів, що призводять до подальшого ушкодження шкіри і сприяють ранній сенсibiliзації організму та ініціації запалення. Завдяки білку FLG підтримується щільність та цілісність шкірного бар'єру. Тому у хворих з мутаціями вірогідність вторинного інфікування шкіри вища порівняно з хворими без мутацій.

На момент дослідження більшість хворих знаходилася у стадії загострення захворювання. Індекс SCORAD у хворих на atopічний дерматит 1 групи знаходився в діапазоні від 25,5 до 82,6 бала (середній показник – $57,3 \pm 4,1$ бала), а у пацієнтів 2 групи – від 17,3 до 69,5 бала (середній показник – $51,7 \pm 4,5$ бала). Показник EASI у хворих на істинну екзему 1 групи коливався в межах від 5,4 до 36,8 бала, у середньому $22,5 \pm 3,1$ бала, а у пацієнтів 2 групи – від 4,9 до 37,4 бала (середній показник – $21,9 \pm 2,9$ бала).

Отже, за середнім значенням зазначених показників як хворі на atopічний дерматит, так і істинну екзему дослідні групи не розрізнялися між собою.

Визначаючи стан ураження шкіри у хворих на atopічний дерматит за індексом SCORAD серед пацієнтів 1 групи встановлено, що у 1 (2,9%) пацієнта захворювання перебігало у легкому ступені (від 12,0 до 19,8 бала), у 23 (46,9%) пацієнтів – у середньотяжкому (показник коливався від 20,2 до 39,5 бала), а у 24 (48,9 %) хворих – у тяжкому (з коливаннями від 42,3 до 76 балів). У пацієнтів 2 групи діагностовано легкий ступінь у 4 (11,8 %) пацієнтів, середньо тяжкий – у 17 (50,0 %), тяжкий – у 13 (38,2 %) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл пацієнтів за ступенями тяжкості АлД

Групи хворих	Легкий (індекс SCORAD – 0-20 балів; EASI – 0-7 балів)	Середньотяжкий (індекс SCORAD – 20-40 балів; EASI – 7-21 бал)	Тяжкий (індекс SCORAD – понад 40 балів; EASI – > 21 бала)
Група 1, n = 49	2 (4,1 %)	23 (46,9 %)	24 (48,9 %)
Хворі на atopічний дерматит, n = 34	1 (2,9 %)	16 (47,1 %)	17 (50,0%)
Хворі на істинну екзему, n = 15	1 (6,7%)	7 (46,7 %)	7 (46,7%)
Група 2, n = 81	12 (14,8 %)	39 (48,2 %)	30 (37,0 %)
Хворі на atopічний дерматит, n = 34	4 (11,8 %)	17 (50,0 %)	13 (38,2 %)
Хворі на істинну екзему, n = 47	8 (17,0 %)	22 (46,8 %)	17 (36,2 %)

За показником EASI легкий ступінь перебігу істинної екземи виявлено у 1 (6,7%) хворих 1 групи та у 8 (17,0%) - 2 групи, середній ступінь – у 7 (46,7%) хворих 1 групи та у 22 (46,8%) - 2 групи, тяжкий – у 7 (46,7%) хворих 1 групи та у 17 (36,2%) - 2 групи. Як видно з таблиці 3.8, в обох групах

переважали хворі із середньотяжким ступенем тяжкості (1 група – 23 (46,9%) особи, 2 група – 39 (48,2%).

Клінічні особливості хворих з легким ступенем тяжкості характеризувалися помірним, частіше локальним, свербіжем та незначною ліхеніфікацією. Відзначено відсутність патологічних змін при лабораторних дослідженнях периферичної крові (фізіологічно нормальна кількість лейкоцитів, еозинофілів тощо). При середньотяжкій формі ступінь активності патологічного процесу відзначався вираженим свербіжем, більш поширеною площею уражень шкіри, наростала ліхеніфікація, з'являлися екскоріації, пруригінозні папули, підсилювалася гострота запального процесу, приєднувалися мікробні ураження, виявлялися відхилення лабораторних показників. Натомість у хворих із тяжкою формою спостерігалися поширені ураження шкіри, частіше гострозапального характеру. У зонах ураження відмічалися багаточисельні папульозні елементи червоного кольору, при злитті яких утворювались осередки суцільної папульозної інфільтрації та масивної ліхеніфікації шкіри. Нерідко в уражених ділянках виявлялися значні численні екскоріації та пруригінозні папули на фоні набрякlosti, а також велика кількість лусочок і кірочок. У частки хворих ураження шкіри мало генералізований характер у вигляді тотальної еритродермії. Практично в усіх хворих відзначалася виражена сухість шкіри з масивним дрібно-пластинчастим лущенням. Майже всі пацієнти скаржилися на інтенсивний, пекучий свербіж, що призводив до порушень сну та психічного виснаження. У хворих спостерігалось часте приєднання вторинної бактеріальної інфекції, яка нерідко ускладнювала захворювання.

У групах хворих із мутацією FLG 2282del14 переважали хворі з середньотяжким та тяжким перебігом. Таким чином, наши результати співпадають з літературними даними [107].

Аналіз об'єктивних клінічних симптомів у хворих на АД наведено на рисунку 3.4. Як видно з рисунку, основними об'єктивними симптомами захворювання були сухість шкіри: 1 група – 37 осіб (75,5 %), 2 група – 44

(54,3 %) та ліхеніфікація: 1 група – 29 осіб (59,2 %), 2 група – 45 (55,6 %). Також доволі часто відзначалися еритема та екскоріації. Проте частка визначення жодного з об'єктивних симптомів захворювання крім сухості статистично значимо не відрізнялася між групами. Отже, серед хворих 1 групи сухість визначалася у 1,4 разу частіше, ніж у пацієнтів 2 групи. Причому цей симптом був більш вираженим навіть на неуражених ділянках шкіри хворих 1 групи, що відповідає літературним даним, згідно з якими мутації у гені FLG асоційовані з сухістю шкіри [118].

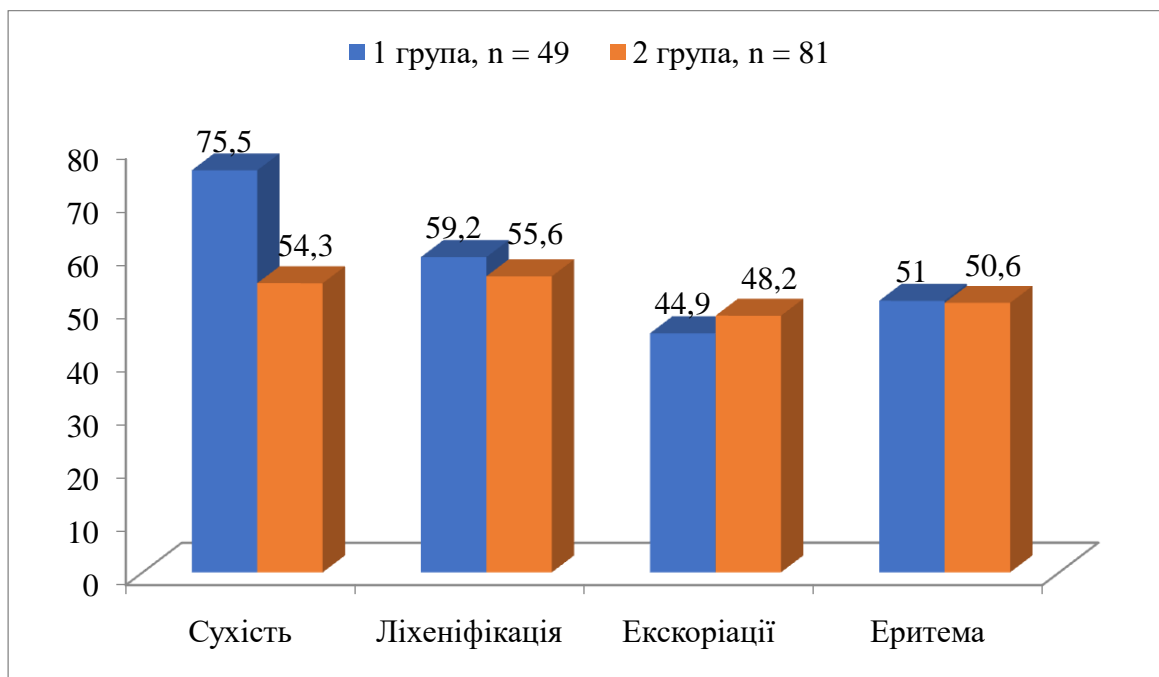


Рис. 3.4. Оцінка об'єктивних клінічних симптомів алергодерматозів до лікування, %.

Беручи до уваги факт вираженості сухості шкіри хворих із мутаціями FLG та його ключову роль у процесах диференційної кератинізації шкіри, пацієнтам був проведений детальний аналіз показників лущення.

Під час огляду пацієнтів привертало увагу те, що у хворих 1 групи інтенсивність лущення не залежала від локалізації та розповсюдження шкірного патологічного процесу, тоді як у хворих 2 групи був відзначений прямий кореляційний зв'язок між інтенсивністю лущення шкіри та площею патологічних проявів ($r = 0,68$, $p < 0,05$). Також слід зазначити, що вся

поверхня шкіри хворих 1 групи була залучена до патологічного процесу лущення, на відміну від хворих 2 групи, у яких воно відбувалося лише на ділянках ураження. Встановлені дані підтверджують наявність дефекту синтезу білка FLG.

Оцінка інтенсивності лущення здійснювалася за такою шкалою: 0 – відсутність симптому; 1 – помірне дрібнопластинчасте лущення; 2 – виражене дрібнопластинчасте лущення; 3 – наявність великопластинчастого лущення.

Вивчення інтенсивності лущення показало, що у всіх пацієнтів 1 групи спостерігалось лущення різного ступеня незалежно від площі патологічного процесу, тоді як майже у третини хворих 2 (30,9%) групи зазначений симптом був відсутнім. Серед хворих 1 групи переважали пацієнти з вираженим дрібнопластинчастим лущенням (40,8%), тоді як у 2 групі найбільшою була частка хворих із помірним дрібнопластинчастим лущенням (43,2%). Звертає на себе увагу, що великопластинчасте лущення визначалося у 34,7% хворих 1 групи, а у 2 групі кількість таких хворих була незначною (4,9%) (рис. 3.5).

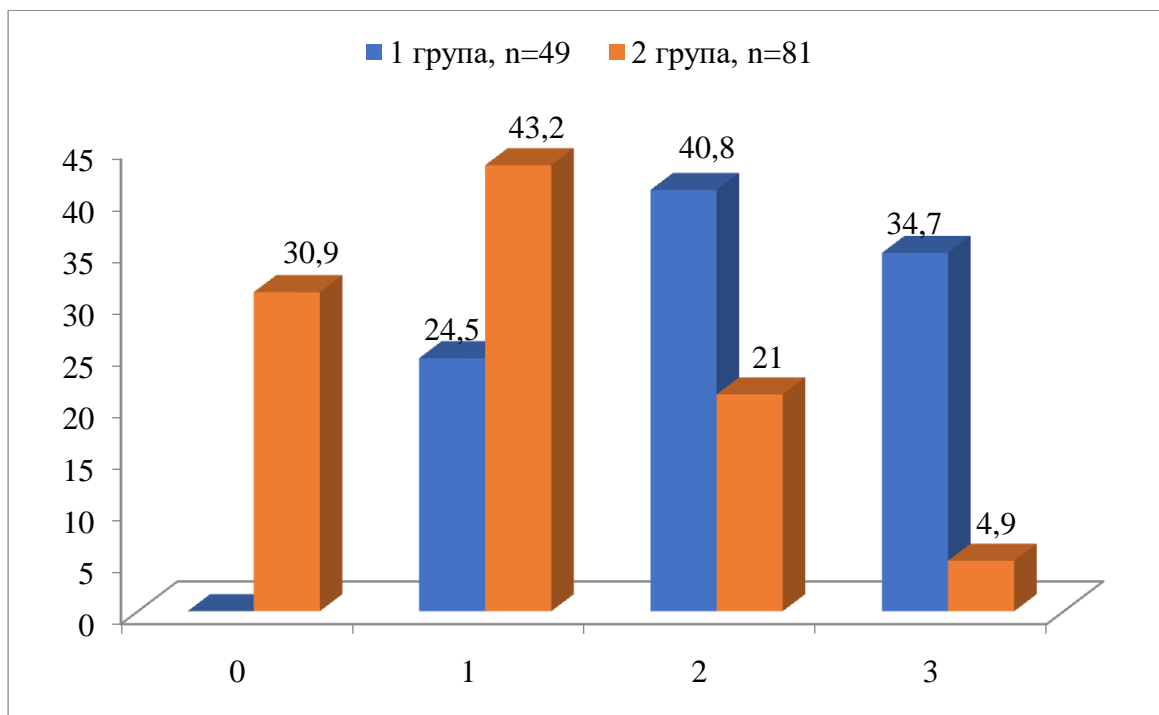


Рис.3.5. Оцінка інтенсивності лущення, %.

Отже, в осіб 1 групи спостерігалось здебільшого виражене дрібнопластинчасте та великопластинчасте лущення, тоді як у хворих 2 групи – відсутність або помірно дрібнопластинчасте лущення, що підтверджує вплив мутації FLG на процеси кератинізації.

Зважаючи на те, що у багатьох пацієнтів основною скаргою був свербіж шкіри, що значною мірою погіршувало якість їх життя та режим сну, всім пацієнтам було проведено опитування для визначення інтенсивності зазначеного симптому.

Розподіл хворих за цим показником відбувався за такою шкалою: 0 – відсутність свербіжу; до 5 балів включно – помірний свербіж; понад 5 балів – виражений свербіж. Відсутність свербіжу відзначали хворі у 1 і 2 групах у майже однаковій кількості (16,3% і 18,5% відповідно). Близько половини пацієнтів обох груп відчували помірний свербіж (51,0% і 53,1% відповідно). Виражений свербіж турбував 16 (32,7%) осіб 1 групи і 23 (28,4%) - 2 групи (рис.3.6). Як видно з наведеного рисунку за інтенсивністю свербіжу групи не відрізнялися між собою.

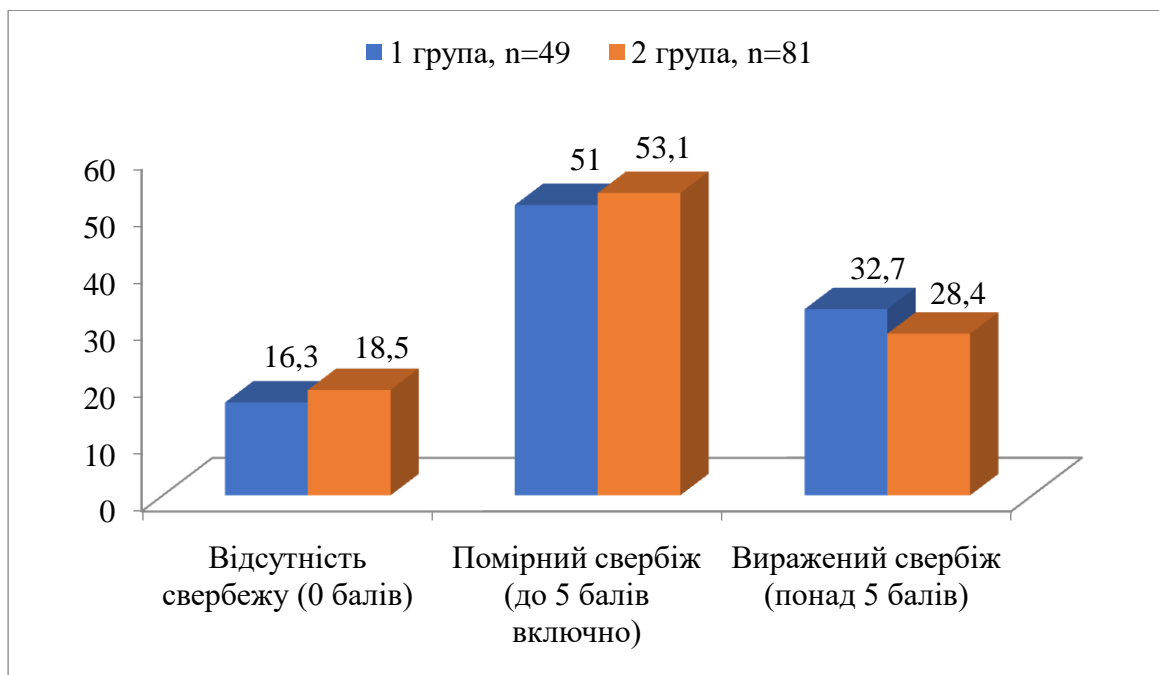


Рис. 3.6. Розподіл хворих за інтенсивністю свербіжу, %.

Крім того, переважна більшість хворих обох груп скаржилася на порушення сну: 34 (69,4%) пацієнти 1 групи і 52 (64,2%) особи 2 групи. Разом з тим, хворі 1 групи відзначали порушення сну як у період загострення захворювання, так і під час ремісії, тоді як у 2 групі ці розлади відбувалися лише у період загострень захворювання.

Таким чином, аналіз клініко-анамнестичних даних хворих на АД дозволили виявити певні відмінності даних у разі наявності мутації 2282del14 у гені FLG та без мутації. Зазначені мутації сприяли більш ранньому дебюту захворювання (у ранньому дитинстві (51,0%) та юності – 30,6%), більшій спадковій схильності, підвищеній частоті виникнення сенсibiliзації до алергенів побутового пилу (61,2% та 40,7%), харчових алергенів, пухово-пір'яних виробів (83,7% та 66,7%) і тварин (85,7% та 66,7%, відповідно). Також у хворих з мутацією гену FLG відзначено більшу відносну кількість випадків бронхіальної астми (14,3% та 2,5%), алергічного риніту (16,3% та 6,2%) та алергічного кон'юнктивіту (20,4% та 6,2%, відповідно), а також приєднання вторинної інфекції.

Серед об'єктивних клінічних симптомів привертало увагу переважання в 1,4 рази сухості у хворих з мутацією FLG, навіть на неуразених ділянках шкіри. У таких пацієнтів спостерігалось виражене дрібнопластинчасте лущення не лише в осередках ураження, але й на всій поверхні шкіри. Крім того, зазначена мутація спричиняли порушення сну навіть у періоди ремісії.

Отримані дані свідчать про важливість урахування генетичної детермінації АД, спонукають до вдосконалення підходів не тільки лікування під час загострень хвороби, а і профілактики рецидивів, особливо у хворих, що мають мутації гену FLG.

3.2. Вивчення функціональних параметрів шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG

Останніми роками проводяться інтенсивні дослідження щодо вивчення будови, функції шкірного бар'єру, а також методів терапії, направлених на його відновлення при АД, що є перспективним напрямком сучасної дерматології.

Відомо, що функція шкірного бар'єру полягає в захисті організму від зовнішніх факторів, попереджує трансепідермальну втрату води, підтримує гідrataцію шкіри та осмотичний баланс внутрішніх тканин. Роль шкірного бар'єру виконує епідерміс (зокрема його роговий шар). Він складається з вивчення функціональних параметрів шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG корнеоцитів, що вбудовані в матрицю з пластинчастих ліпідних шарів. За хімічним складом ці шари є комбінацією керамідів, насичених жирних кислот та холестерину (у співвідношенні 1:1:1). Навіть незначні дефекти у їх синтезі призводять до порушень процесів кератинізації. Збільшення сухості та трансепідермальна втрата води створюють умови для трансдермального надходження алергенів, що в результаті призводить до пошкоджень шкіри запального характеру.

FLG необхідний для контролю за трансепідермальною втратою води і підтримки гідrataції, а також для культивування і організації епідермісу [8, 119].

Для з'ясування впливу мутації гену FLG у хворих на АД було проведено порівняльний аналіз функціональних параметрів шкіри, зокрема вологості, еластичності, гладкості та пігментації безпосередньо в осередках ураженої шкіри у пацієнтів з мутацією (1 група, 49 осіб) та без неї (2 група, 81 особа). До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб. Для дослідження зазначених параметрів було застосовано багатофункціональний портативний аналізатор для дерматоскопічної діагностики поверхні шкіри Aramo TS.

Рівень вологості у хворих 1 та 2 груп ($16,7 \pm 1,3$ і $24,1 \pm 1,4$ у.о., відповідно) виявився значно нижчим, ніж у групі контролю - $42,1 \pm 3,9$ у.о. Отже, шкіру в обох дослідних групах було розцінено як зневоднену. Слід зазначити, що цей показник у 1 групі був меншим у 1,4 рази, ніж у пацієнтів 2 групи, що свідчить про більшу сухість шкіри у хворих з мутацією.

Також для діагностики стану шкіри визначався рівень еластичності. Аналіз еластичності базується на фіксуванні змін положення шкіри і відновлення за рахунок вакуумного всмоктування. Еластичність у хворих як 1, так і 2 груп була оцінена як слабка ($18,4 \pm 1,2$ у.о. і $21,6 \pm 1,4$ у.о., відповідно) і була значно нижчою, ніж у групі контролю - $38,6 \pm 4,1$ у.о. Привертає увагу, що цей показник був достовірно гіршим у хворих з мутацією FLG.

У хворих також визначено гладкість шкіри. Вимірювання глибини та ширини тріщин, складок і зморшок дозволило оцінити стан шкіри в осередку. У хворих 1 групи цей показник становив $21,7 \pm 1,5$ у.о., а у хворих 2 групи – $25,4 \pm 1,6$ у.о., що вказувало на змінений рельєф шкіри зі зниженим показником гладкості, складчастість і зморшкуватість. Гладкість у осіб групи контролю була у межах норми - $38,3 \pm 3,4$ у.о., перевищуючи вказаний показник у хворих 1 та 2 груп відповідно у 1,8 і 1,6 рази. Також слід зазначити, що цей параметр був найгіршим у 1 групі, що вказувало на негативний вплив мутації FLG на нього.

Крім того, був визначений показник пігментації. Ступінь пігментації у хворих 1 групи становив $52,4 \pm 1,5$ у.о., достовірно не відрізняючись від цього параметра у 2 групі – $54,0 \pm 3,4$ у.о. Отже, у пацієнтів обох груп пігментація була посиленою (понад 50 у.о.) на відміну від осіб групи контролю - $31,2 \pm 2,9$ у.о., що може бути наслідком постзапальної реакції шкіри.

Результати вивчення функціональних параметрів шкіри в обох групах наведено на рис. 3.7.

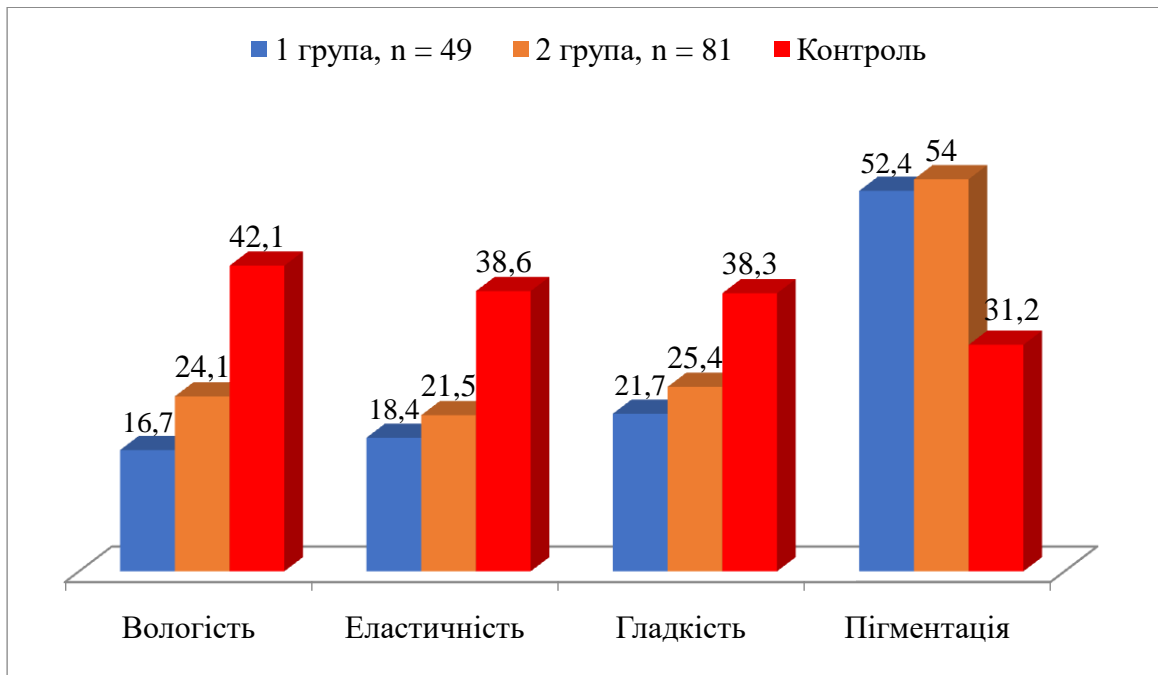


Рис. 3.7. Оцінка фізіологічних показників шкіри у хворих обох груп, у.о.

Таким чином, у хворих на АД виявлено зниження показників вологості, еластичності, гладкості та пігментації шкіри, причому патологічні зміни перших трьох параметрів були більш вираженими у разі наявності мутації гену FLG. Отримані результати інструментальних досліджень структурно-функціональних параметрів шкіри вказують на необхідність врахування зазначених змін при обґрунтуванні призначення лікувально-профілактичних методів у хворих на АД з мутацією гену FLG.

Розділ 4

МІКРОБІОТИЧНИЙ СТАН ШКІРИ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

4.1. Склад мікробіоти в осередках ураження (*locus morbi*) та на інтактній шкірі хворих на алергодерматози

Мікрофлора шкіри має велике значення у підтриманні гомеостазу макроорганізму. Кількість мікробів на шкірі залежить від багатьох умов: особливостей її гістологічної будови, температури поверхні, ступеня вологості, пото- і саловиділення, злущення епітелію. За станом мікробіоценозу як здорової, так і патологічно зміненої шкіри можна оцінити здоров'я макроорганізму, оскільки при хронічних дерматозах спостерігається якісна та кількісна зміна мікробних асоціацій на шкірі. Крім того, доволі часто неможливо провести чітку межу між сапрофітами та патогенами, що заселяють шкіру здорової людини, оскільки при певних негативних впливах на організм людини може відбуватися активізація аутофлори з високою вірогідністю формування нових мікробних асоціацій, що призводить до зміни якісного та кількісного складу мікробіоценозу шкіри [3, 50, 58]. У зв'язку з цим, проведено детальне вивчення мікробіоценозу шкіри хворих на алергодерматози в залежності від ступеня тяжкості захворювання.

Для підтвердження цих даних нами було проведено вивчення якісного та кількісного складу уражених ділянок та інтактною шкіри 79 хворих на алергодерматози (37 пацієнтів з АД та 48 хворих на ІЕ), а також контрольних ділянок 20 практично здорових осіб репрезентативного віку і статі.

У процесі проведення досліджень вилучено 256 клінічних штамів мікроорганізмів від пацієнтів та 20 штамів від здорових волонтерів – представників 3 родів: *Corynebacterium* (непатогенні представники роду), *Micrococcus* та найбільш чисельна група - *Staphylococcus* (рис. 4.1, 4.2). Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від 10^4 до 10^7 КУО / см².

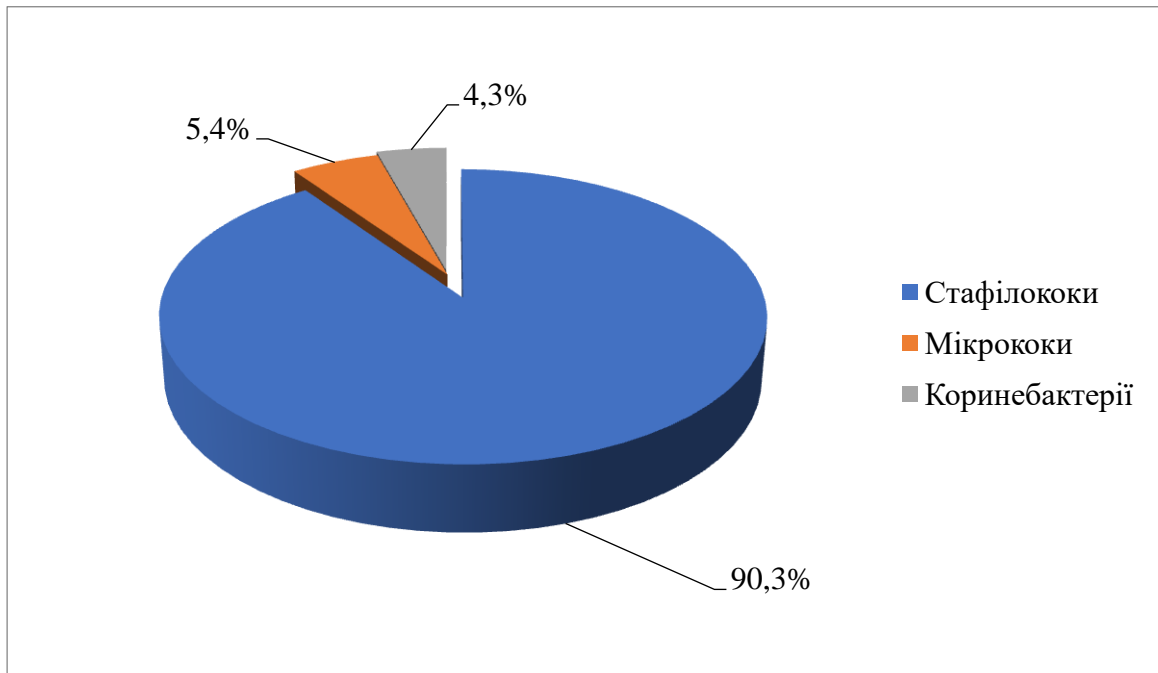


Рис.4.1. Мікробний склад осередків ураження шкіри хворих на алергодерматози.

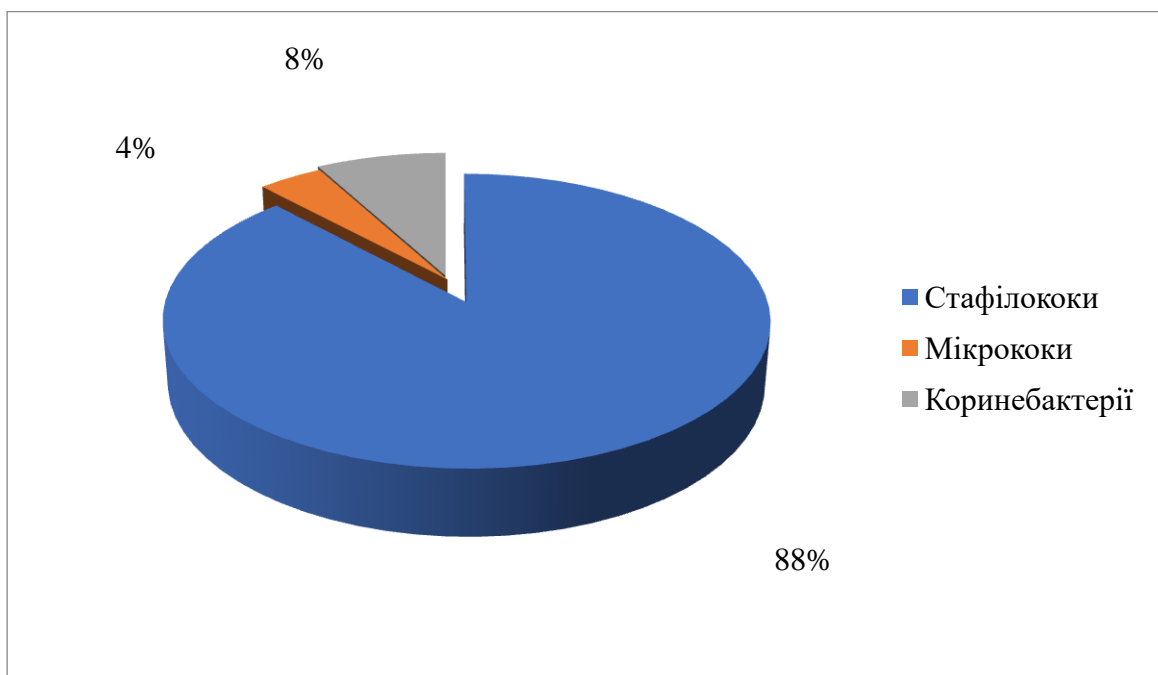


Рис. 4.2. Мікробний склад осередків шкіри практично здорових осіб.

У результаті проведення мікробіологічних досліджень клінічного матеріалу, отриманого як з уражених та інтактних ділянок шкіри хворих, так і практично здорових осіб, встановлено домінування представників роду *Staphylococcus* (спільний відсоток вилучення сягав 90,3 % – 231 клінічний штам від хворих та 88,0 % – 22 штами від практично здорових осіб) (рис. 4.1, рис.4.2). При аналізі видового складу стафілококової компоненти мікробіоти шкіри, у структурі ізольованих клінічних штамів були виявлені *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. saprophyticus*, та ін., з переважанням трьох видів - *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, як в осередках ураження шкіри хворих, так і на шкірі практично здорових осіб. Різниця виявлялася у видовому складі стафілококів: відмічене переважання частоти вилучень *S. aureus* зі шкіри пацієнтів у порівнянні зі шкірою практично здорових осіб, де переважаючим (за кількістю вилучень) видом виявився *S. epidermidis*. Поява некоменсальних різновидів стафілококів з наявним патогенним потенціалом було відмітною особливістю шкіри більшості хворих. Також було проведено вивчення наявності взаємозв'язку між рівнем обсіменіння осередків ураження та інтактною шкірою хворих в залежності від ступеня тяжкості алергодерматозів. Отримані дані наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Рівні обсіменіння осередків ураження на шкірі хворих з АД та практично здорових осіб (lg КУО / см²)

Контрольна група (n=20)	Хворі на АД (осередки ураження)		Хворі на ІЕ (осередки ураження)	
	Помірний ступінь (n=19)	Важкий АД (n=18)	Помірний ступінь (n=21)	Важка ІЕ (n=27)
4,1±0,2	6,5±0,2 ¹	6,9±0,2 ¹	5,8±0,1 ^{1,2}	6,1±0,1 ^{1,3}

Примітка: ¹ – достовірна різниця ($P \leq 0,05$) у порівнянні з контрольною групою; ² – достовірна різниця ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою з важким перебігом захворювання АД; ³ – достовірна різниця ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою з важким перебігом АД.

Дані, наведені у таблиці 4.1, вказують, що у хворих на алергодерматози показники рівнів обсіменіння осередків ураження достовірно відрізнялись від показників контрольної групи та збільшувались паралельно збільшенню ступеня тяжкості дерматозу: так, у хворих на АлД показники рівнів обсіменіння осередків ураження достовірно відрізнялись від показників контрольної групи та збільшувались паралельно збільшенню ступеня тяжкості дерматозу: так, у хворих на АД з помірним та важким ступенем тяжкості захворювань цей показник дорівнював $6,5 \pm 0,2 \text{ lg КУО / см}^2$ та $6,9 \pm 0,2 \text{ lg КУО / см}^2$ відповідно, а у хворих на ІЕ - $5,8 \pm 0,1 \text{ lg КУО / см}^2$ та $6,1 \pm 0,1 \text{ lg КУО / см}^2$, проти $4,1 \pm 0,2 \text{ lg КУО / см}^2$ у контрольній групі здорових осіб.

При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження у хворих з помірним та важким ступенем тяжкості АД та ІЕ показники достовірно відрізнялись: $6,5 \pm 0,2 \text{ lg КУО / см}^2$ і $5,8 \pm 0,1 \text{ lg КУО / см}^2$ та $6,9 \pm 0,2 \text{ lg КУО / см}^2$ і $6,1 \pm 0,1 \text{ lg КУО / см}^2$ відповідно. Особливо високі показники щільності колонізації визначались у групі хворих з важким АД – середній показник склав $6,9 \pm 0,2 \text{ lg КУО / см}^2$ від 5×10^5 до 10^8 КУО / см^2 , аналогічний показник у групі з важкою ІЕ склав $6,01 \pm 0,1 \text{ lg КУО / см}^2$ від 5×10^5 до $5 \times 10^6 \text{ КУО / см}^2$, тобто у максимальних значеннях показники різнилися на два порядки.

Аналогічні значення були і при дослідженні інтактних ділянок шкіри хворих, особливо у осіб з важким ступенем захворювання АД. Отримані дані наведено у табл.4.2.

Таблиця 4.2

**Рівні обсіменіння інтактної шкіри хворих на АлД
та практично здорових осіб (lg КУО / см²)**

Контрольна група	Хворі на АД (інтактні ділянки)		Хворі на ІЕ (інтактні ділянки)	
	Помірний ступінь (n=19)	Важкий АД (n=18)	Помірний ступінь (n=21)	Важка ІЕ (n=27)
4,1±0,2	6,4±0,2 ¹	6,8±0,2 ¹	5,7±0,2 ^{1,2}	5,8±0,2 ^{1,3}

Примітка: ¹ – достовірна різниця ($P \leq 0,05$) у порівнянні з контрольною групою; ² – достовірна різниця ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою з важким перебігом АД; ³ – достовірна різниця ($P \leq 0,05$) у порівнянні з групою з важким перебігом АД.

При порівнянні означених показників у хворих з помірним та важким ступенем тяжкості АД та ІЕ показники достовірно відрізнялись: $6,4 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $5,7 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ та $6,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $5,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ відповідно. Також, як і при дослідженні рівнів обсіменіння ураженої шкіри, особливо високі показники щільності колонізації інтактних ділянок шкіри визначались у групі хворих з важким АД – середній показник склав $6,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ від 5×10^5 до 10^8 КУО/см^2 та з важкою ІЕ склав $5,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ від 5×10^5 до $5 \times 10^6 \text{ КУО/см}^2$, хоча у максимальних значеннях показники різнилися на два порядки.

При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження та інтактною шкіри хворих як при АД, так і при ІЕ не було виявлено достовірної різниці у рівнях мікробної колонізації при порівнянні однакових ступенів тяжкості дерматозів: $6,5 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $6,4 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ при помірному та $6,9 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $6,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ - при важкому ступеню тяжкості АД та $5,8 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$ та $5,7 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ при помірному та $6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$ та $5,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ - при важкому ступеню тяжкості ІЕ.

У результаті аналізу отриманих результатів одержано порівняльні дані відносно якісного та кількісного складу мікробіоценозу шкіри хворих на АлД та практично здорових осіб. Отримані дані показали високу концентрацію золотистого стафілокока не лише у вогнищах ураження алергічним процесом, але й поза їх межами на шкірі осіб з atopічними проявами, у порівнянні з обсіменінням шкіри при екземі і у здорових осіб, а завдяки наявності суперантигенів може чинити алергізуючу дію як на організм людини взагалі так і на шкірні покриви, а отже призводити до дебюту та прогресування алергодерматозів.

4.2. Склад мікробіоти верхніх дихальних шляхів хворих на АлД

В патогенезі більшості захворювань atopічного кола значну роль відіграє розвиток запальних явищ на слизових носових ходів, при цьому

ефективність бар'єрної функції слизових оболонок визначається адекватним механізмом колонізаційної резистентності та має визначальне значення для мукозальної імунної системи, тому на наступному етапі дослідження проведено вивчення складу мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів хворих на алергодерматози. Як видно з результатів, одержаних на попередньому етапі роботи, шкіра хворих на алергодерматози, особливо з важким перебігом захворювання, досить часто колонізована *S. aureus*, тому було проведено дослідження складу мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів хворих на АД та ІЕ. При проведенні бактеріологічних досліджень відділяемого зіву пацієнтів обох груп було вилучено 158 клінічних штамів мікроорганізмів, що відносились до 4 родів: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria* та *Klebsiella*. Ступінь загального мікробного обсіменіння складала від 10^5 до 10^7 КУО/мл. При обстеженні даних груп хворих у мікробіоценозі зіву не виявлено змін, які б вказували на наявність виражених зсувів у кількісному чи у якісному складі мікроорганізмів, дані наведені на рис. 4.3.

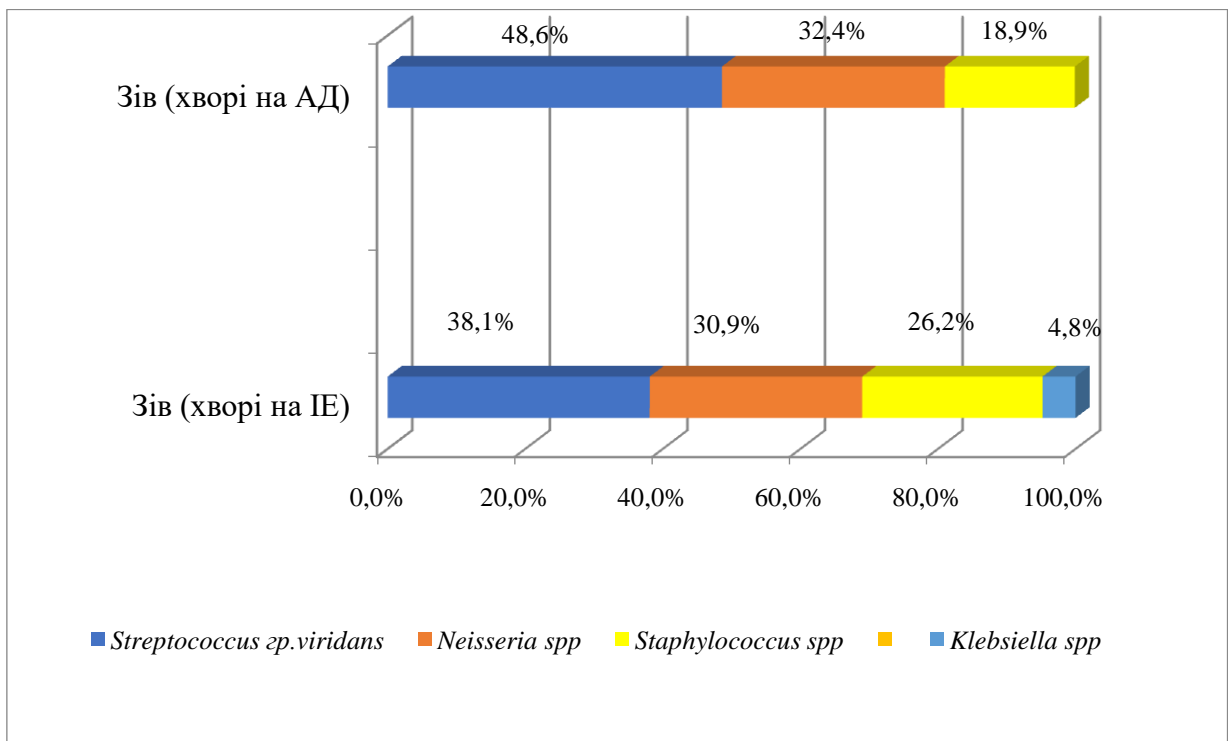


Рис.4.3 Розподіл мікроорганізмів, вилучених з зіву хворих на АлД.

Дані, наведені на рис. 4.3, вказують, що склад даного біотопу був переважно представлений стрептококами, які вилучались як самостійно, так і у складі внутрішньовидових, так і межвидових асоціацій. Частота ізоляції стрептококів склала 48,6 % серед хворих на АД та 38,1 % у хворих з ІЕ; стафілококів – 18,9 % та 26,2 % та непатогенних нейсерій – 32,4 % та 30,9 % відповідно. У структурі стрептококової компоненти домінували *S. mitis*, *S. mutans*, *S. anginosus* та *S. oralis*. У структурі стафілококової компоненти у хворих обох груп обстежених переважав *S. epidermidis*, але у двох хворих з важким АД ступенем тяжкості було ізольовано *S. aureus* та у одного хворого з ІЕ – *K.pneumoniae*. При бактеріологічному дослідженні відділяемого носових ходів пацієнтів обох груп з АД було переважно вилучено стафілококи – 37 штамів. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від 10^3 до 10^6 КУО/мл.

На рис. 4.4 представлено розподіл за частотою вилучення домінантних різновидів стафілококів, ізольованих зі слизової носових ходів хворих на АД та ІЕ в залежності від ступеню тяжкості дерматозу.

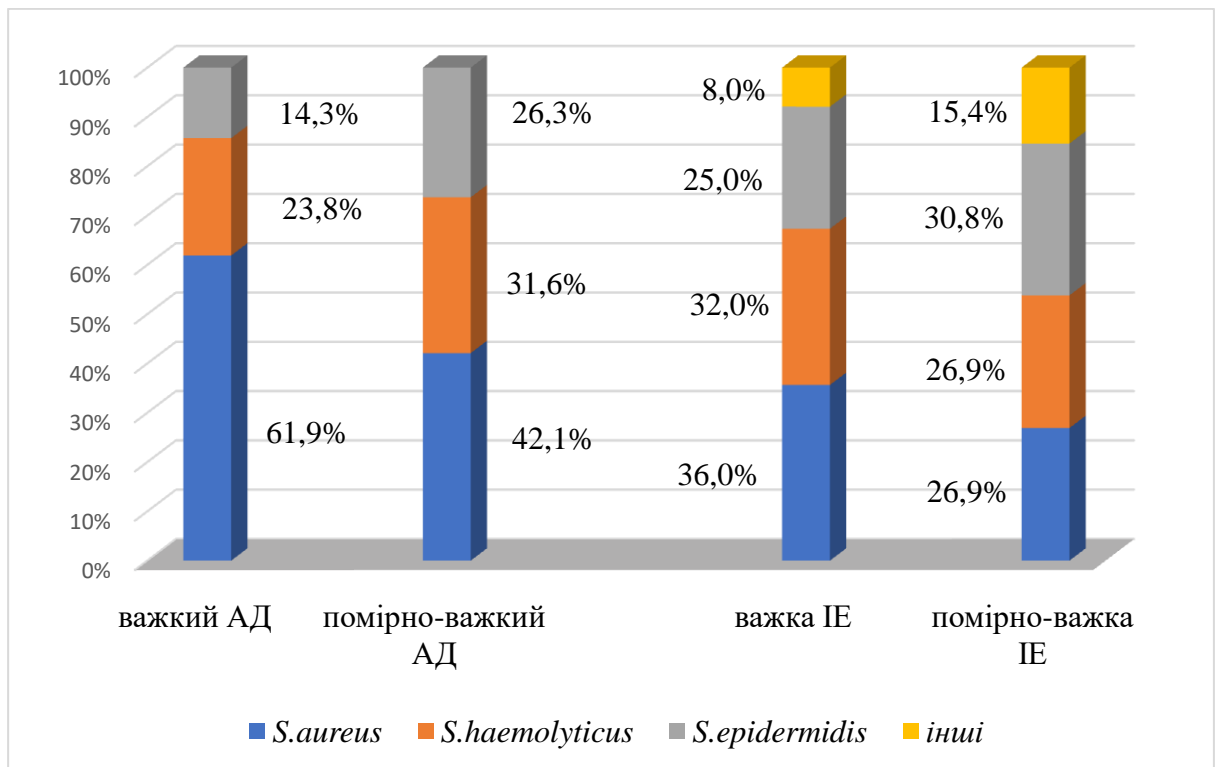


Рис. 4.4. Домінантні різновиди стафілококів, вилучених з носових ходів хворих на АД.

Як видно з даних, представлених на рис. 4, у структурі ізольованих мікроорганізмів, як у хворих з помірно-важким, так і важким ступенем тяжкості АД, переважав *S. aureus*, частота його вилучення збільшилась з 42,1 % при помірно-важкому ступеню тяжкості до 61,9 % при важкому. Частота ізоляцій *S. haemolyticus* майже не залежала від ступеню тяжкості дерматозу і склала 31,6 % у хворих з помірно-важким ступенем тяжкості та 23,8 % у хворих з важким АД; тобто збільшення ізоляцій *S. aureus* відбувалось за рахунок зменшення кількості виділення *S. epidermidis*. Разом з тим у 4 хворих з важким АД *S. aureus* було паралельно ізольовано з осередків ураження на шкірі, що свідчить про одночасно вегетування даного мікроорганізму в декількох біотопах хворих. У хворих на ІЕ ми спостерігали аналогічну тенденцію: кількість ізоляцій *S. aureus* збільшилась майже на 10 % по мірі збільшення ступеню тяжкості дерматозу, частота виділення *S. haemolyticus* та *S. epidermidis* майже не залежала від ступеню тяжкості дерматозу і склала 26,9 % та 30,8 % у хворих з помірно-важким ступенем тяжкості проти 32,0 % та 25,0 % у хворих з важкою ІЕ відповідно.

Таким чином, при дослідженні біоматеріалу, отриманого з верхніх дихальних шляхів хворих на АД, показано, що більше ніж у 56,8 % хворих *S. aureus* колонізує слизову носових ходів, внаслідок чого персистуюча інфекція провокує формування «порочного кола», який і є основою формування хронічних алергічних захворювань. Однак до теперішнього часу не з'ясовано повністю, чи існує закономірна зміна складу мікрофлори верхніх дихальних шляхів при атопії, а також особливості імунної відповіді на ці зміни при різних нозологічних формах.

На наступному етапі досліджень було проведено визначення розповсюженості, рівнів колонізації та видового спектру стафілококів в осередках ураження (*locus morbi*) та на інтактній шкірі хворих на АД.

4.3. Визначення розповсюдженості, рівнів колонізації та видового спектру стафілококів в осередках ураження (*locus morbi*) та на інтактній шкірі хворих на АлД з мутацією та без гену FLG

В останні роки надзвичайно велика увага приділяється дослідженню мікробіоценозу та пенетрації мікроорганізмів у шкіру хворих на хронічні алергічні захворювання [114]. Значний перерозподіл співвідношення кількості та різноманітності бактерій нормофлори, що формують мікробіоту шкіри, та *S. aureus*, з переважанням останнього, призводить до підтримки імунного запалення та зниженню чутливості клітин імунної системи до дії гормонів з розвитком стероїдної резистентності [87].

На даному етапі дослідження проведено вивчення розподілу домінуючих видів стафілококів у мікробіоценозах уражених та інтактних ділянок шкіри в залежності від ступеню тяжкості АлД.

До групи з важким ступенем тяжкості АД було включено 16 осіб, у яких за даними молекулярно-генетичних досліджень виявлена мутація гену FLG 2282, від котрих вилучено 58 клінічних штамів стафілококів (38 – з уражених ділянок шкіри та 20 – з інтактних). У двох хворих була визначена асоціація *S. aureus* з *S. epidermidis* та *S. aureus* з *S. haemolyticus*. Групу порівняння склало 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі, зі шкіри яких було ізольовано 25 штамів стафілококів. На рис.4.5 представлено результати вивчення розповсюдженості домінантних різновидів стафілококів в осередках ураження та інтактної шкіри хворих з важким ступенем тяжкості АД.

Як видно з даних, наведених на рис. 4.5, у структурі мікробіоценозу шкіри, як в осередках ураження, так і на інтактній шкірі, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склало 73,4 % та 65,0 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 18 разів з уражених ділянок та у 16 разів з інтактних.

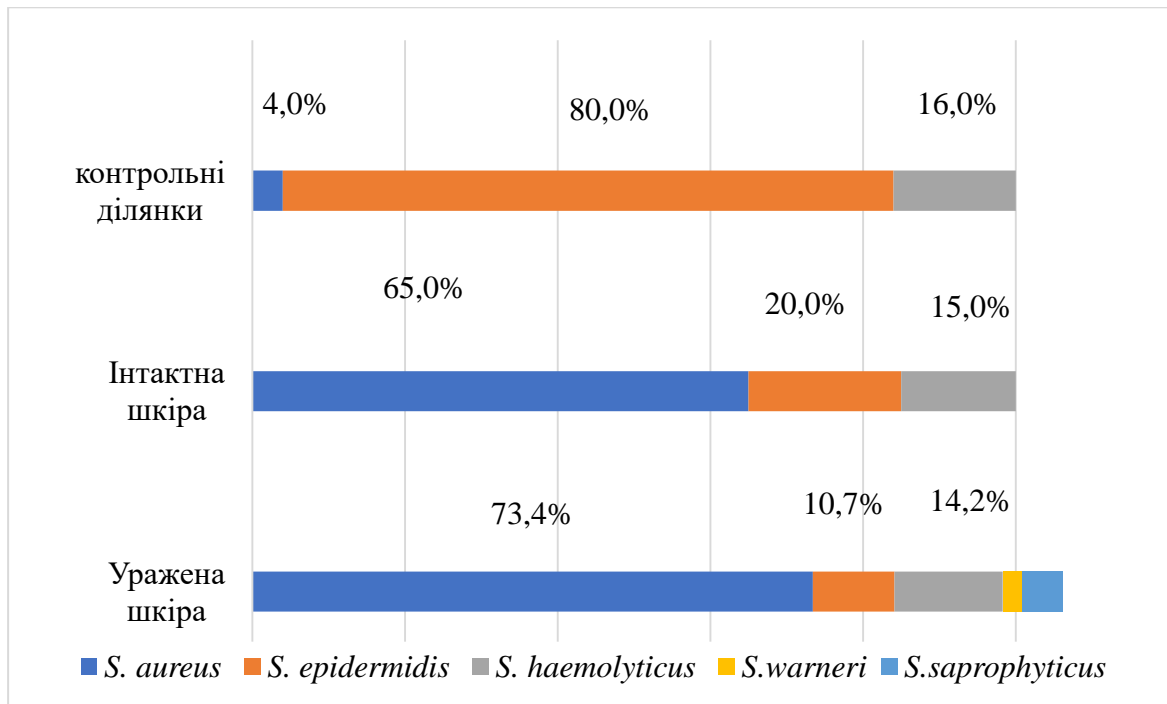


Рис. 4.5 Розподіл домінантних різновидів стафілококів, ізольованих з осередків ураження шкіри хворих з важким АД, які мали мутацію гену FLG 2282, та здорових осіб.

Кількість вилучень *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 10,7 % на уражених ділянках та 20,0 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Кількість вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри не відрізнялась з контрольною групою: 14,2 % та 15,0 % проти 16,0 % відповідно.

До групи з помірно-важким ступенем тяжкості АД була включена 21 особа, у котрих за даними молекулярно-генетичних досліджень не виявлено мутації гену FLG 2282, та яких сукупно вилучено 84 клінічних штами стафілококів (46 – з уражених ділянок шкіри та 38 – з інтактних). У двох хворих була визначена асоціація *S. aureus* з *S. epidermidis*. На рис.4.6 представлені дані щодо розповсюдженості домінантних різновидів стафілококів в осередках ураження та інтактної шкіри хворих з помірно-важким АД.

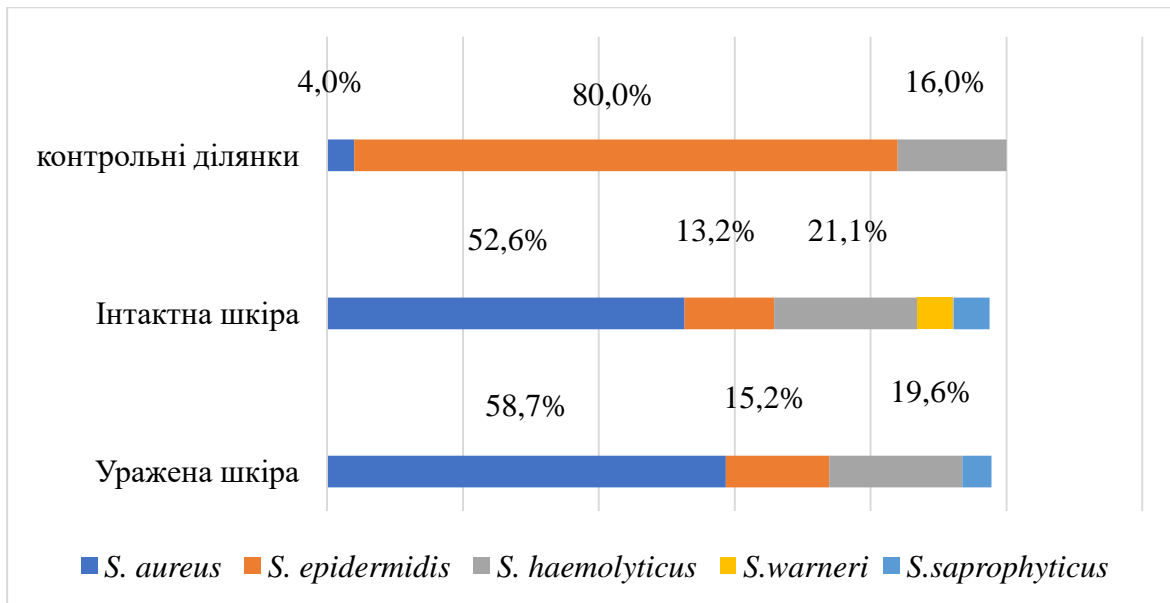


Рис. 4.6. Розподіл домінантних різновидів стафілококів, ізольованих з осередків ураження шкіри хворих з помірно-важким АД, які не мали мутацію гену FLG 2282, та здорових осіб.

Як видно з даних, наведених на рис. 4.6, у структурі мікробіоценозу шкіри хворих з помірно-важким АД, як в осередках ураження, так і на інтактній шкірі, також переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 58,7 % та 52,6 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 14,7 разів з уражених ділянок та у 13,2 разів з інтактних. Як і у хворих з важким АД кількість ізоляцій *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 15,2 % на уражених ділянках та 13,2 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Кількість вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри не відрізнялась з контрольною групою: 19,6 % та 21,1 % проти 16,0 % відповідно.

За результатами проведених досліджень встановлено, що кількість ізоляцій *S. aureus* зросла з 58,7 % (від хворих з помірно-важким ступенем тяжкості АД) до 73,4% з уражених ділянок та з 52,6 % до 65,0 % з інтактних, що свідчить про посилення дисбіотичних змін у структурі шкірної мікробіоти хворих. У той же час кількість вилучень *S. epidermidis* знизилась з 15,2 % до 10,7 % з уражених ділянок та з 20,0 % до 13,2 % з інтактних, при цьому збільшення кількості вилучень штамів *S. aureus* сталося за рахунок

зменшення кількості ізоляцій *S. epidermidis*, тобто більш агресивний мікроорганізм витискував інші види.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що при наявності мутацій гену FLG 2282del14 у хворих на АД, зростали дисбіотичні зміни у шкірному мікробіоценозі (хворі з важким ступенем тяжкості АД), так кількість вилучень штамів *S. aureus* у даної групи хворих перевищували показники контрольної групи більш ніж у 18 разів при дослідженні уражених ділянок (73,4 % проти 4,0 %) та у 16 разів при дослідженні інтактних (65,0 % проти 4,0 %), кількість ізоляцій *S. epidermidis* мала зворотну залежність—кількість вилучень зменшилась у 7,5 разів при дослідженні уражених ділянок (10,7 % проти 80,0 %) та у 4 рази при дослідженні інтактних (20,0 % проти 80,0 %).

До групи з помірно-важким та важким ступенем тяжкості ІЕ було включено 48 осіб, від яких вилучено 114 клінічних штамів стафілококів (76 – з уражених ділянок шкіри та 38 – з інтактних). На рис.4.7 представлено дані щодо стану мікробіоценозу шкіри хворих на ІЕ.

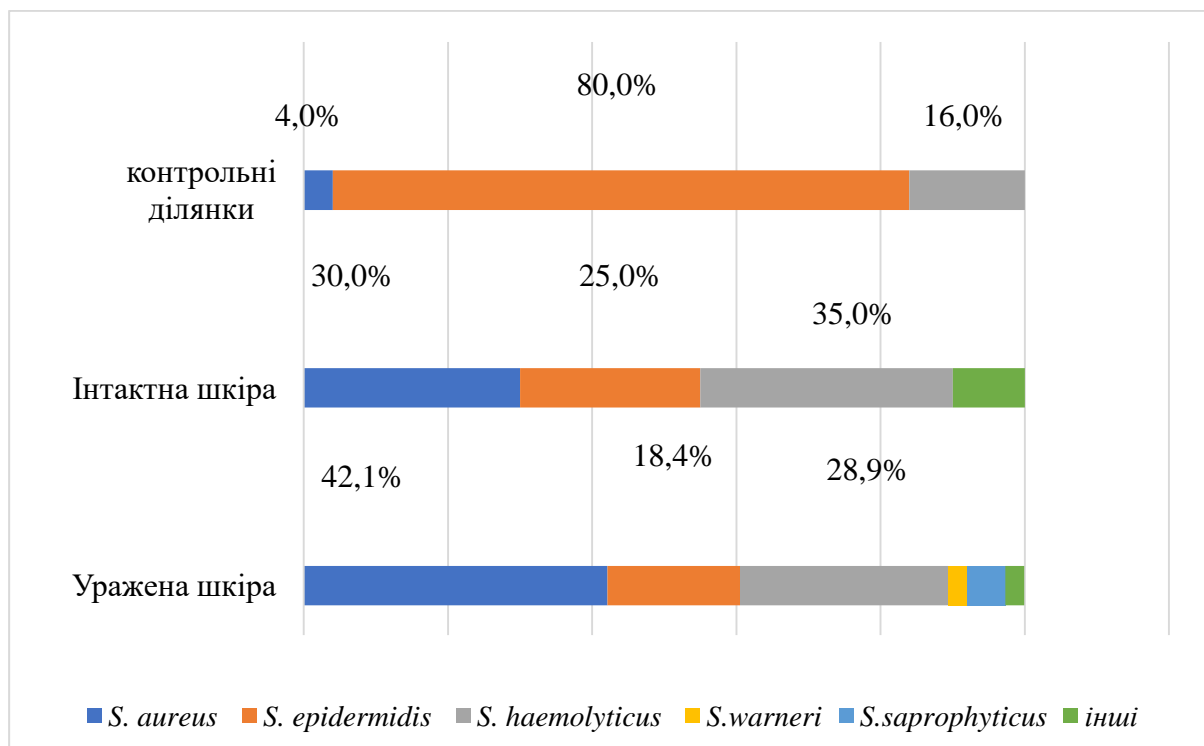


Рис. 4.7 Розподіл домінантних різновидів стафілококів, ізольованих з осередків ураження шкіри хворих на ІЕ, та здорових осіб.

Як видно з даних, наведених на рис. 4.7, у структурі мікробіоценозу шкіри хворих на ІЕ, як в осередках ураження, так і на інтактній шкіри, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 42,1 % та 30,0 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 10,5 разів з уражених ділянок та у 7,5 разів з інтактних. Кількість вилучень *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 18,4 % на уражених ділянках та 25,0 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Звертає на себе увагу збільшення кількості вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри у порівнянні з контрольною групою: 28,9 % та 35,0 % проти 16,0 % відповідно. Отримані дані свідчать про наявні, але менш виражені у порівнянні з АД дисбіотичні порушення у мікробіоценозі хворих на ІЕ.

4.4. Чутливість до антибіотиків різних хімічних груп штамів стафілококів, вилучених від хворих на алергодерматози

Провідним принципом у лікуванні осіб із гнійно-запальними захворюваннями, спричиненими *S. aureus*, є раціональний підбір та застосування дієвої антибактеріальної терапії. У більшості випадків терапевтичного ефекту вдається досягти завдяки застосуванню препаратів нових класів. В основі втілення цього принципу лежить мікробіологічне обґрунтування вибору антибактеріального препарату [19]. Безконтрольне застосування зовнішніх протимікробних препаратів, чутливість до яких втрачена, затягує процес санації інфекції і сприяє наступній селекції резистентної флори [28], тому на наступному етапі дослідження було проведено вивчення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження шкіри хворих на АД, до сучасних антибактеріальних засобів. На рис. 4.8 наведено дані щодо рівнів резистентності штамів *S. aureus*, ізольованих з уражених ділянок шкіри хворих на АД.

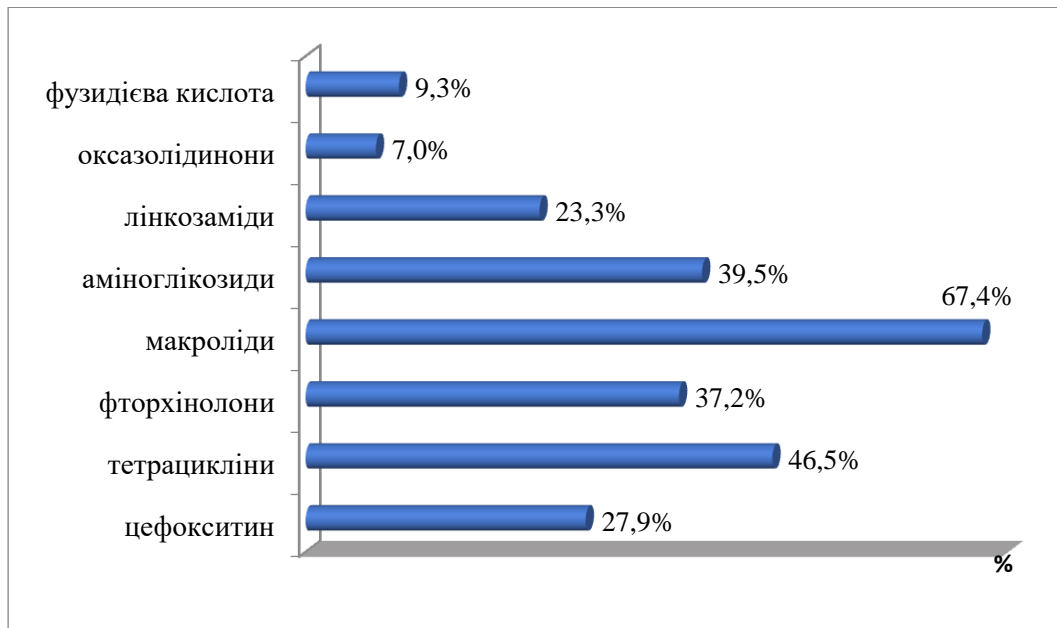


Рис.4.8. Визначення рівнів резистентності клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з уражених ділянок шкіри хворих на АД (n=43)

При розгляді даних щодо визначення рівнів резистентності клінічних штамів *S. aureus*, вилучених з осередків ураження, до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп (рис. 7), звертає на себе увагу виявлення досить високого відсотку – 27,9 % штамів, резистентних до цефокситину, що унеможлиблює призначення хворому цефалоспоринів та карбопенемів. Виділені клінічні штами збудника виявили помірну резистентність до тетрациклінів, аміноглікозидів, фторхінолонів та лінкозамідів – 46,5 %, 39,5 % 37,2 % і 23,3 % відповідно, та досить високу до макролідів – до 67,4 %. Показники чутливості ізолюваних штамів збудника виявились високими до препаратів фузидієвої кислоти та оксазолідинонів (лінезоліду) – 90,7 %, 93,0 % штамів відповідно, що дозволяє використовувати останні у якості емпіричної терапії мікробних ускладнень АД за умови неможливості отримання результатів визначення фактичної чутливості збудника до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп.

Враховуючи отримані дані бактеріологічних досліджень, що засвідчили досить високий рівень щільності колонізації золотистим стафілококом не тільки ділянок ураження шкіри atopічним процесом, але й поза їх межами -

на інтактній шкірі, у порівнянні з обсіменінням шкіри у здорових осіб нами був обраний метод загального а не локального опромінювання шкіри хворих UVB 311нм. У дослідження було включено 18 осіб з АД та 27 пацієнтів з ІЕ, яким у складі комплексного лікування застосовували вузькоспектрову UVB терапію. У групі хворих спостерігався підвищений ризик розвитку інфекційних ускладнень, що було пов'язано зі зниженням активності специфічних та неспецифічних механізмів захисту та підвищенням бактеріального обсіменіння шкіри *S. aureus*.

Резюме.

Встановлено, що у хворих на алергодерматози показники рівнів обсіменіння осередків ураження достовірно відрізнялись від показників контрольної групи та збільшувались паралельно збільшенню ступеня тяжкості дерматозу: так, у хворих на АД та ІЕ без мутацій та з мутаціями у гені FLG, цей показник склав: $(6,5 \pm 0,2) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ та $(6,9 \pm 0,2) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ у хворих на АД та $(5,8 \pm 0,1) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ та $(6,1 \pm 0,1) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ на ІЕ відповідно проти $(4,3 \pm 0,2) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ у контрольній групі здорових осіб.

При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження у хворих АД та ІЕ без мутацій та з мутаціями у гені FLG, встановлені достовірні відмінності у рівнях колонізації шкіри: $(6,5 \pm 0,2) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ і $(5,8 \pm 0,1) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ та $(6,9 \pm 0,2) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ і $(6,1 \pm 0,1) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ відповідно. Особливо високі показники щільності колонізації визначались у групі хворих на АД з мутаціями у гені FLG – середній показник склав $(6,9 \pm 0,2) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ (від 5×10^5 до $10^8 \text{ КУО} / \text{см}^2$), проти $(6,01 \pm 0,1) \lg \text{ КУО} / \text{см}^2$ у групі з важкою ІЕ (від 5×10^5 до $5 \times 10^6 \text{ КУО} / \text{см}^2$).

Показано, що у структурі мікробіоценозу шкіри хворих на АД, як в осередках ураження, так і на інтактній шкірі, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 73,4 % та 65,0 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 18 разів з уражених ділянок та у 16 разів з інтактних. Встановлено, що по мірі збільшення ступеню тяжкості

дерматозу та наявності мутацій у гені FLG, зростає кількість ізоляцій *S. aureus* з 58,7 % (від хворих з помірно-важким ступенем тяжкості АД) до 73,4% (від пацієнтів з важким АД) з уражених ділянок та з 52,6 % до 65,0 % з інтактних, що свідчить про посилення дисбіотичних змін у структурі шкірної мікробіоти хворих. У той же час кількість вилучень *S. epidermidis* знизилась з 15,2 % до 10,7 % з уражених ділянок та з 20,0 % до 13,2 % з інтактних.

Встановлено, що у структурі мікробіоценозу шкіри хворих на ІЕ, як в осередках ураження, так і на інтактній шкіри, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 42,1 % та 30,0 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 10,5 разів з уражених ділянок та у 7,5 разів з інтактних. Кількість вилучень *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 18,4 % на уражених ділянках та 25,0 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Звертає на себе увагу збільшення кількості вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри у порівнянні з контрольною групою: 28,9 % та 35,0 % проти 16,0 % відповідно.

Розділ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ШКІРІ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТОПІЧНИХ СТЕРОЇДІВ РІЗНОГО СКЛАДУ

Робота виконувалася на базі віварію Національного фармацевтичного університету. Дослідження проведено на безпорідних морських свинках, однакової статі та угодованості (51 особа). Тварини були розподілені на окремі групи залежно від завдань дослідження. Тварини знаходилися на стандартному раціоні та одержували харчування, що було рівнозначним за якісним та кількісним складом. Умови перебування тварин відповідали правилам «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях».

Можливості корекції ускладнень застосування топічних стероїдів (розвиток атрофії шкіри, посилення ксерозу тощо) вивчено в експерименті шляхом застосування топічних стероїдів різного складу та модифікації (введення керамідів).

Було обрано наступні комбінації препаратів і відповідно морські свинки, що були розділені наступним чином (причому тваринам на обидва боки могли наноситися різні препарати, тому вони одночасно залучалися у дві групи): ІК – інтактний контроль (15 тварин); НфСи/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) (15); НфСиК/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) + кераміди (15); НфСер/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) (14); НфСерК/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) + кераміди (15); НфСи/м – нефторований кортикостероїд сильної дії (13); НфСиК/м – нефторований кортикостероїд сильної дії + кераміди (15).

При зовнішньому огляді оцінювалися клінічні зміни на вистрижених ділянках шкіри, де в подальшому проводили забір зразків для гістологічного дослідження.

Для досягнення поставленої мети було проведено експериментальне дослідження морфології шкіри морських свинок на моделі атрофії, що спричинена тривалою (14 днів) аплікацією топічних стероїдів різного складу.

При дослідженні всіх мікропрепаратів групи ІК виявлялося чітке розділення на епідерміс і власно шкіру, що мали нормальну структуру. У багатошаровому епідермісі мали місце всі переходи від життєздатних клітин, що ділилися, до тих, які ороговіувалися. Базальний шар складався частіше з витягнутих у вертикальному напрямку кератиноцитів з темними ядрами, обриси яких були чіткими, мітози нечисленними. Шипуватий шар нараховував декілька рядів (4–6) достатньо щільно розташованих клітин багатокутної форми. Як правило, чітко простежувалися міжклітинні контакти. Епідермоцити зернистого шару (3–4 ряди) поліморфні, вміщували у цитоплазмі велику кількість гранул кератогіаліну, від дисперсних у нижніх рядах до великих різко базофільних ближче до рогового шару. Товщина рогового шару була рівномірною на всьому проміжку зрізу. Його компактний шар щільно прилягав до поверхні епідермального пласта, рихлий, помірно десквамувався з його поверхні. Клітинні елементи різних відділів дерми типові, присутні всі облігатні деривати, судини мікроциркуляторного русла мали звичайну будову. Ендотеліальні клітини містили плоскі, різко базофільні ядра. Кровонаповнення судин було помірним (рис. 5.1), ширина епідермісу в середньому по групі становила 15,3 у.о.

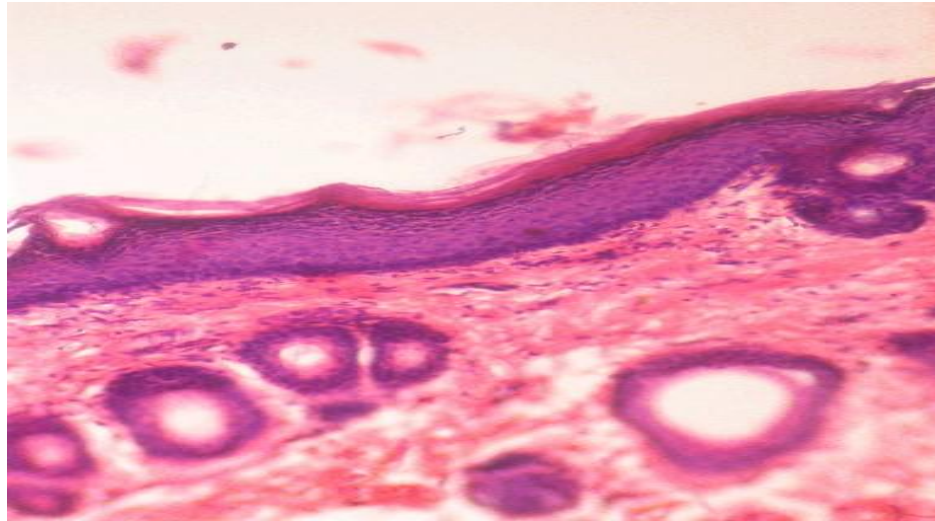


Рис. 5.1. Шкіра інтактної морської свинки. Нормальна гістологія епідермісу і дерми. Гематоксилін і еозин, х 150.

Товщина епідермального шару морських свинок досліджуваних груп наведена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Товщина епідермального пласта морських свинок (у.о.)

Група	Товщина епідермального пласта
ІК, n = 15	15,3 ± 0,91
НфСи/кр, n = 15	14,09 ± 0,86
НфСиК/кр, n = 15	16,13 ± 0,87 ²
НфСер/кр, n = 14	9,59 ± 0,85 ¹
НфСерК/кр, n = 15	23,6 ± 1,41 ^{1,2}
НфСи/м, n = 13	13,41 ± 0,67
НфСиК/м, n = 15	17,37 ± 1,42 ²

Примітка. ¹ – достовірно відрізняється по відношенню до ІК (p < 0,05);

² – достовірно відрізняється по відношенню до аналогічного препарату, що не містить керамідів (p < 0,05).

Нанесення нефторованого кортикостероїду практично не спричиняло розвитку клінічно значущих атрофічних процесів в епідермісі шкіри морських свинок. Рідина з дерми проникала в епідерміс, призводячи до утворення спонгіозних бульбашок (рис. 5.2). Клітини самого епідермісу також були схильними до вакуольної дистрофії й акантолізу.

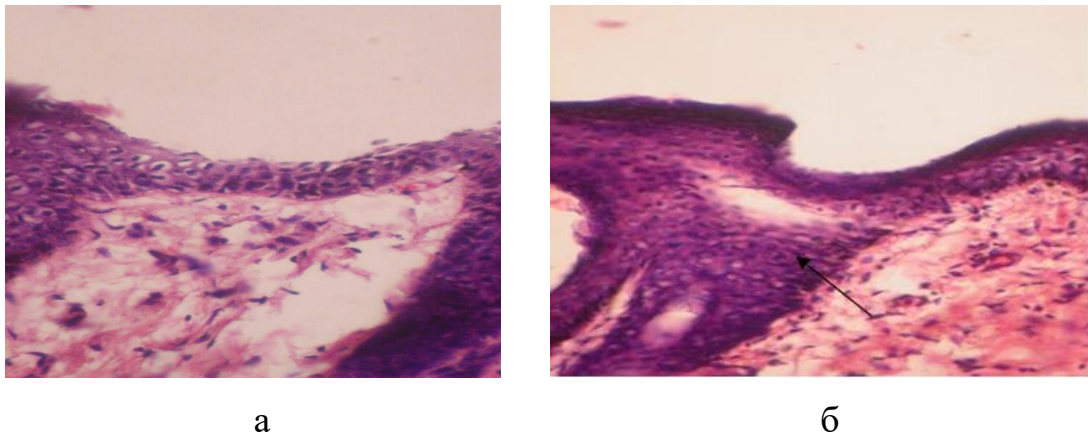


Рис. 5.2. Шкіра морської свинки, група НфСи/кр. Стоншена ділянка епідермісу, вакуольна дистрофія клітин шипуватого шару, набряк сосочкового шару дерми (а). Спонгіозний пузир в епідермісі (стрілка) (б).
Гематоксилін і еозин, х 150

Великі кулясті клітини з темними ядрами лежали поодиноці, у подальшому могла формуватися інтраепітеліальна кіста, оточена одним шаром кератиноцитів (рис. 5.3).

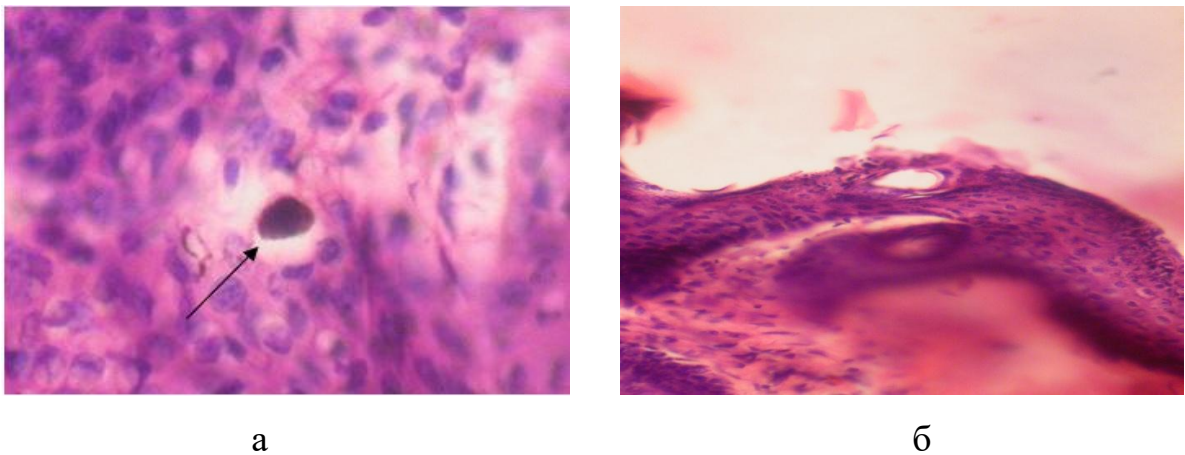


Рис. 5.3. Шкіра морської свинки, група НфСи/кр. Акантолітична клітина в епідермісі (стрілка) (а). Інтраепідермальна кіста (б). Гематоксилін і еозин, х 150

Кераміди, додані до нефторованого кортикостероїду сильної дії, практично запобігли розвитку дистрофічних процесів у шкірі тварин. Простежувалися лише залишкові явища у вигляді гідропічної дистрофії окремих клітин шипуватого і зернистого шарів і набряки сосочкового шару дерми (рис. 5.4).

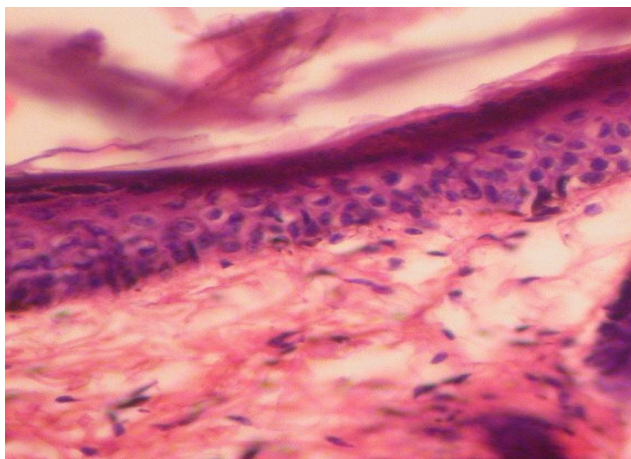
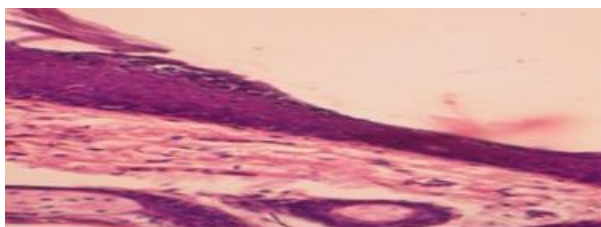


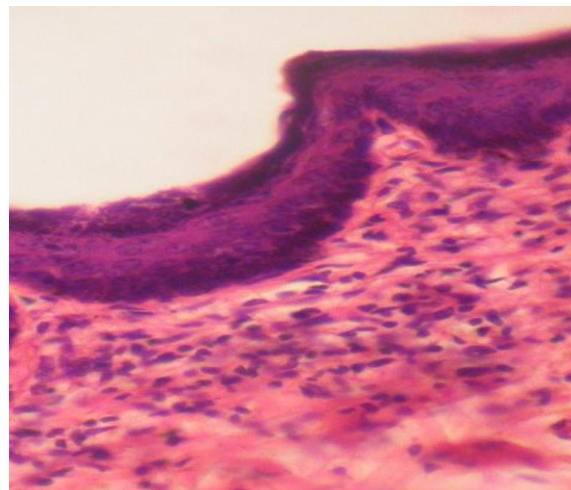
Рис. 5.4. Шкіра морської свинки, група НфСиК/кр. Епідерміс нормальної товщини, рідкісні внутрішньоклітинні набряки шипуватого шару, набряк сосочкового шару дерми. Гематоксилін і еозин, x 150

Товщина епітеліального пласта деякою мірою була збільшеною порівняно з групою НфСи/кр (табл. 5.1). Пласти на зрізах були досить рівні, без ділянок особливого стоншування або потовщення.

Нанесення метилпреднізолону у групі НфСер/кр призвело до розвитку значної атрофії епідермісу шкіри морських свинок (рис. 5.5).



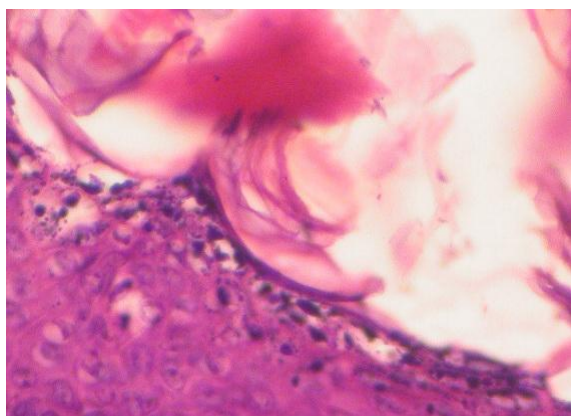
а



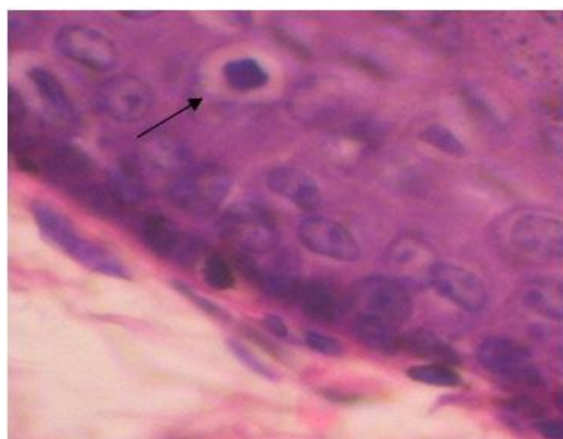
б

Рис. 5.5. Шкіра морської свинки, група НфСер/кр. Ділянки стоншування епідермісу, набряки сосочкового шару дерми, вакуольна дистрофія зернистих клітин (а). Лімфоїдна інфільтрація дерми (б). Гематоксилін і еозин, x 150

Товщина епідермісу у цих тварин становила лише 63 % від контрольних величин (табл. 5.1). Паралельно розвивалися запально-дистрофічні процеси: набряки сосочкового шару дерми, значна лімфоїдна інфільтрація цих же зон, спонгіоз, вакуольна дистрофія кератиноцитів шипуватого і зернистого шарів, акантоліз (рис. 5.6, рис. 5.7).



а



б

Рис. 5.6. Шкіра морської свинки, група НфСер/кр. Вакуольна дистрофія клітин зернистого шару (а). Акантолітична клітина в епідермісі (стрілка) (б).

Гематоксилін і еозин, х 250

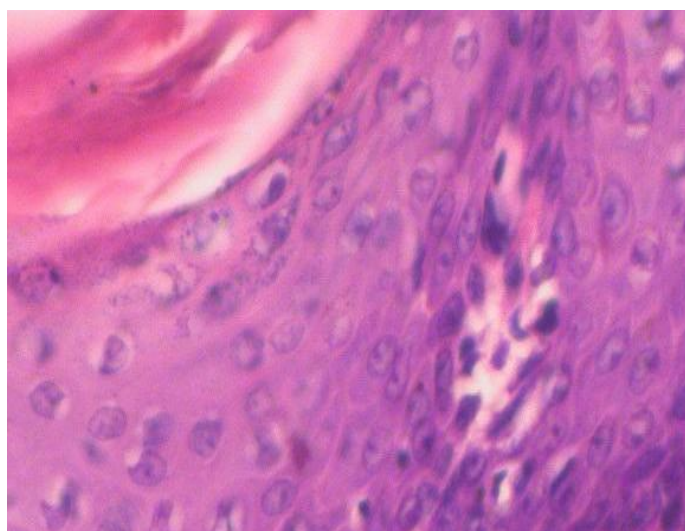


Рис. 5.7. Шкіра морської свинки, група НфСер/кр. Формування спонгіозного міхура. Гематоксилін і еозин, х 200

Додавання керамідів запобігло розвитку запальних явищ, але набряки сосочкового шару як і раніше зустрічалися, кератиноцити з гідропічною дистрофією були поодинокими, так само, як і акантолітичні клітини в епідермісі (рис. 5.8). Звертає на себе увагу велика кількість мітотичних клітин, що ділилися, причому не тільки в базальному шарі епідермісу, а й у шипуватому, що відбувалося, як правило, лише при пошкодженні епідермального пласта (рис. 5.9). Результатом такого активного мітотичного поділу була зміна товщини епідермісу: потовщення на 146 % порівняно з групою НфСер/кр і на 54 % – з інтактним контролем.

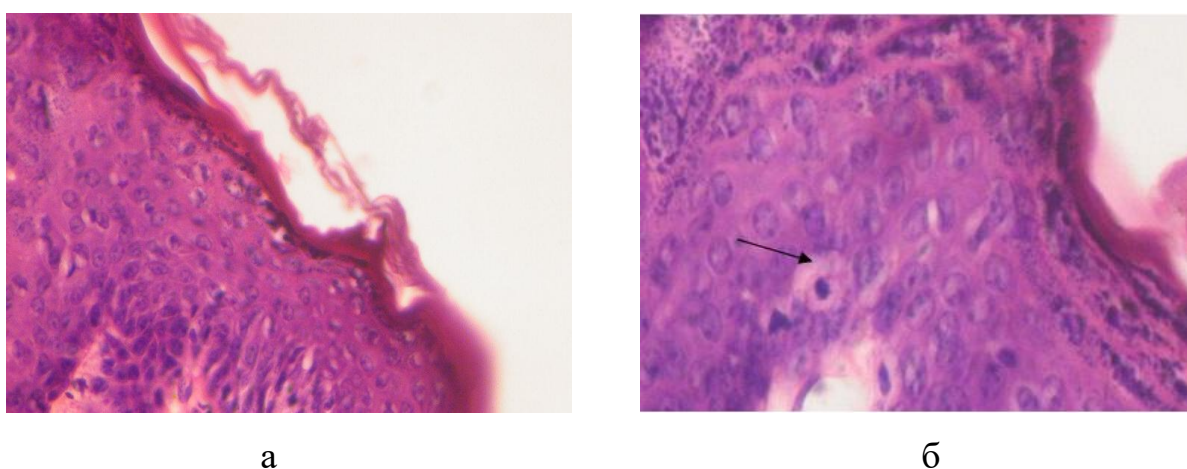


Рис. 5.8. Шкіра морської свинки, група НфСерК/кр. Поодинокі гідропічно змінені клітини зернистого шару (а). Акантоліз (стрілка) (б). Гематоксилін і еозин, х 250.

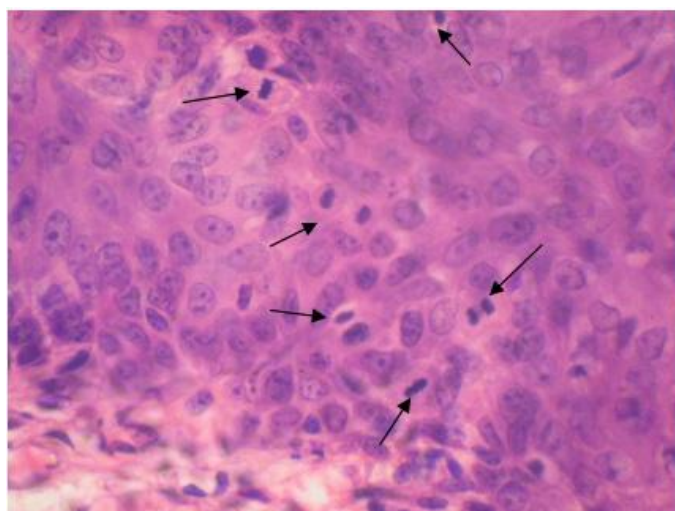
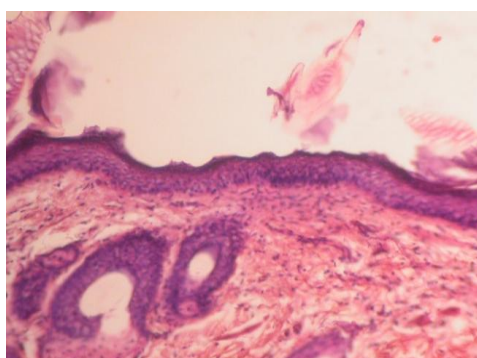
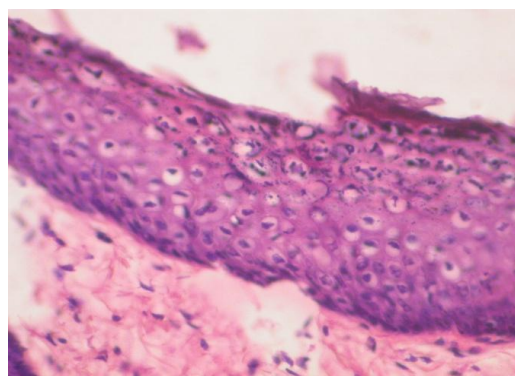


Рис. 5.9. Шкіра морської свинки, група НфСерК/кр. Численні мітози клітин шипуватого шару (стрілки). Гематоксилін і еозин, х 400

Мазь мометазон (група НфСи/м) при нанесенні практично не призводила до атрофії (навіть локальної) шкіри тварин (табл. 5.1). Епідермальний пласт мав рівномірну на всьому проміжку товщину (рис. 5.10). З дистрофічних процесів, які можуть індукувати кортикостероїди, можна відзначити вакуолізацію кератиноцитів шипуватого і зернистого шарів, а також акантоліз – розплавлення міжклітинних містків і поява кулястих, окремо лежачих клітин (рис. 5.11).

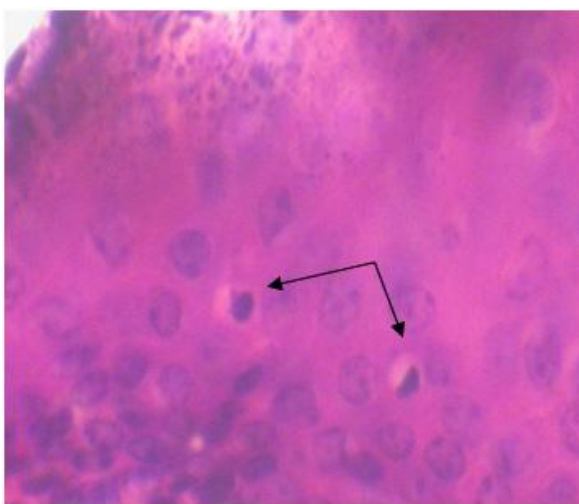


а

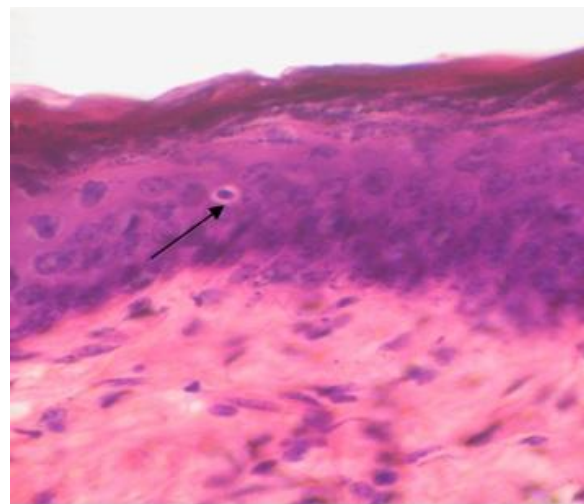


б

Рис. 5.10. Шкіра морської свинки, група НфСи/м. Рівномірна товщина епідермісу (а), х 150. Вакуольна дистрофія клітин шипуватого шару (б), х 250. Гематоксилін і еозин



а



б

Рис.5.11. Шкіра морської свинки, групи НфСи/м (а) і НфСиК/м (б). Акантолітичні клітини (стрілки). Гематоксилін і еозин, х 250.

Таким чином, нефторовані ТС не призводили до формування клінічно значущої атрофії, але морфологічні дослідження дали можливість оцінити вплив ТС різного складу на розвиток ознак формування атрофії тканин на гістологічному рівні. За ступенем впливу на такий показник, як товщина епідермісу препарати можна розподілити таким чином: метилпреднізолон (епідерміс стоншується на 37 % порівняно з інтактним контролем) – мазь мометазон (на 12 %) – крем мометазон (на 8 %).

Витончення шкіри у всіх тварин відбувалося за рахунок стоншування епідермального пласта, а не власне шкіри. Атрофія супроводжувалася розвитком дистрофічних процесів неспецифічного характеру як в епідермісі, так і в дермі. Інтенсивність патологічних процесів була вищою після впливу метилпреднізолону. Мазь мометазон порушувала структуру шкіри більшою мірою, ніж аналогічний препарат у формі крему. Кераміди при додаванні до досліджуваних препаратів робили селективну дію: чим істотніша атрофія, що індукована кортикостероїдами, тим відчутніше кераміди підсилювали проліферацію кератиноцитів та тим сильніше потовщувався епідерміс не тільки відносно позитивного, але й інтактного контролю. Якщо ж витончення було незначним, то і ефект від додавання керамідів не такий показовий.

Таким чином, для зовнішнього лікування хронічних дерматозів у хворих, що мають мутацію гену FLG, тобто вже до лікування мають характерні для цих станів зрушення з боку шкіри (атрофію, сухість, зневоднення, лущення тощо), доцільно застосовувати нефторовані топічні стероїди, зокрема мометазону фуруат, з додаванням керамідів. Препарати цього класу дозволять уникнути побічних ефектів, що їх спричиняють чи поглиблюють топічні стероїди.

Резюме. Результати експериментального дослідження впливу топічних стероїдів різного складу на шкіру морських свинок свідчать про наявність відмінностей між препаратами за ступенем їх дії на інтенсивність та розвиток патологічних процесів експериментальних тварин. Додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів запобігає травмуючого впливу гормонів, що особливо важливо для хворих на atopічний дерматит із мутацією гену FLG.

Розділ 6

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ

6.1. Динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування

Пошук нових методів лікування хронічних поширених дерматоз є одним з найважливіших питань дерматології. Дослідження будови та функцій епідермального бар'єру спонукає вдосконалення методів, що забезпечують корекцію його порушень при АД [165].

Одним з ефективних фізіотерапевтичних методів є метод вузькоспектрової фототерапії. Еритемогенна складова таких ламп невелика порівняно з широкосмуговою фототерапією, тому виражений терапевтичний ефект настає ще до виникнення еритеми на шкірі. Багато авторів вважають, що вузькоспектрова фототерапія UVB 311 нм надає більш виражену системну імунну відповідь порівняно з широкосмуговою фототерапією. Це виражається в активації натуральних кілерів, лімфопроліферації та цитокінової відповіді [165].

Метод вузькоспектрової фототерапії передбачає випромінювання ультрафіолету спектру В у такий спосіб, що виробляється тільки та довжина хвиль, яка оптимально підходить для лікування АД, в першу чергу пригнічуючи інтенсивність симптомів свербіжу шкіри. Завдяки більшому фокусуванню променів, зменшується й кількість лікувальних сеансів. До того ж, експерти вважають, що рівень потенційного ризику ускладнень при лікуванні вузькоспектровими UVB-променями значно нижчий, ніж при стандартній процедурі UVB-терапії, тому цей метод став пріоритетним у роботі.

На даний час, динаміка клінічних проявів алергодерматозів під впливом UVB-терапії вивчена ще недостатньо. Тому, для визначення

терапевтичної ефективності запропонованого методу лікування, хворі на АД були поділені на дві клініко-терапевтичні групи: 1 група - 32 хворих (20 з АД та 12 з ІЕ) отримували UVB-311 нм терапію на фоні базисної терапії; до 2 групи увійшли 38 пацієнтів (24 з АД та 14 з ІЕ), які отримували лише базисну терапію [29].

Базисна терапія включала системні засоби:

– гіпосенсибілізуючі засоби: 30% розчин натрію тіосульфату, внутрішньовенно по 5-10 мл, на курс 10-15 ін'єкцій; 10% розчин кальцію хлориду, внутрішньовенно 5-10 мл, на курс 10-15 ін'єкцій; 10% розчин кальцію глюконату, внутрішньом'язово по 5 мл, курс 10-15 ін'єкцій, 25% магнію сульфату по 5 мл;

– антигістамінні препарати: тавегіл, фенкарол, задитен, кетотифен (астафен), кларитин (лоратадин), дітям у вікових дозах, дорослим по 1 таблетці 2 рази на день, тривалість курсу – 7-10 днів;

– вітамінні препарати: вітамін А, Е, В2, В6, В12, С у вікових дозах; - засоби, що покращують мікроциркуляцію: теонікол, нікотинова кислота, нікотинамід, ксантинолу нікотинат по 0,015 г 3 рази на день протягом 15-20 днів.

Крім того, усі пацієнти отримували місцеву терапію у вигляді топічних нефторованих ГКС у поєднанні з керамідами, топічних антибіотиків (фузидієва кислота), емолієнтів.

Хворим рекомендувалося дотримання елімінаційної дієти з урахуванням індивідуальної чутливості.

Запропонована фототерапія призначалася хворим після визначення індивідуальної біодози з виключенням пацієнтів, що мали протипоказання до її проведення. Вузькоспектрова UVB-терапія 311 нм починалася з дози 0,05-0,1 Дж/см², курсом до 15 процедур через день. Пацієнти використовували емолієнти щодня через 3-6 годин після фізіопроцедури. Загальний курс терапії становив 30 днів.

Оцінювання за шкалою SCORAD (у хворих з АД) та за шкалою EASI (у

хворих на ІЕ) виконано на початку дослідження (до призначення лікування), після 10 процедур, що включали 5 процедур фонофорезу топічного ГКС та керамідів та 5 процедур вузькоспектрової фототерапії (на 10-ту добу від початку терапії) та наприкінці лікування (після 15 процедур UVB та фонофорезу, тобто на 30-ту добу від початку лікування). Оцінювання перебігу захворювання здійснювали за динамікою загальної оцінки за шкалою SCORAD або EASI.

На початку лікування тяжкість atopічного дерматиту за шкалою SCORAD у хворих 1 групи становила $58,8 \pm 6,2$ бала; у хворих 2 групи – $54,7 \pm 6,3$ (рис. 6.1). Тобто вихідний рівень тяжкості захворювання у хворих 2 групи був дещо нижчим, ніж у 1 групі, але статистично не достовірним ($p > 0,05$ за t-критерієм).

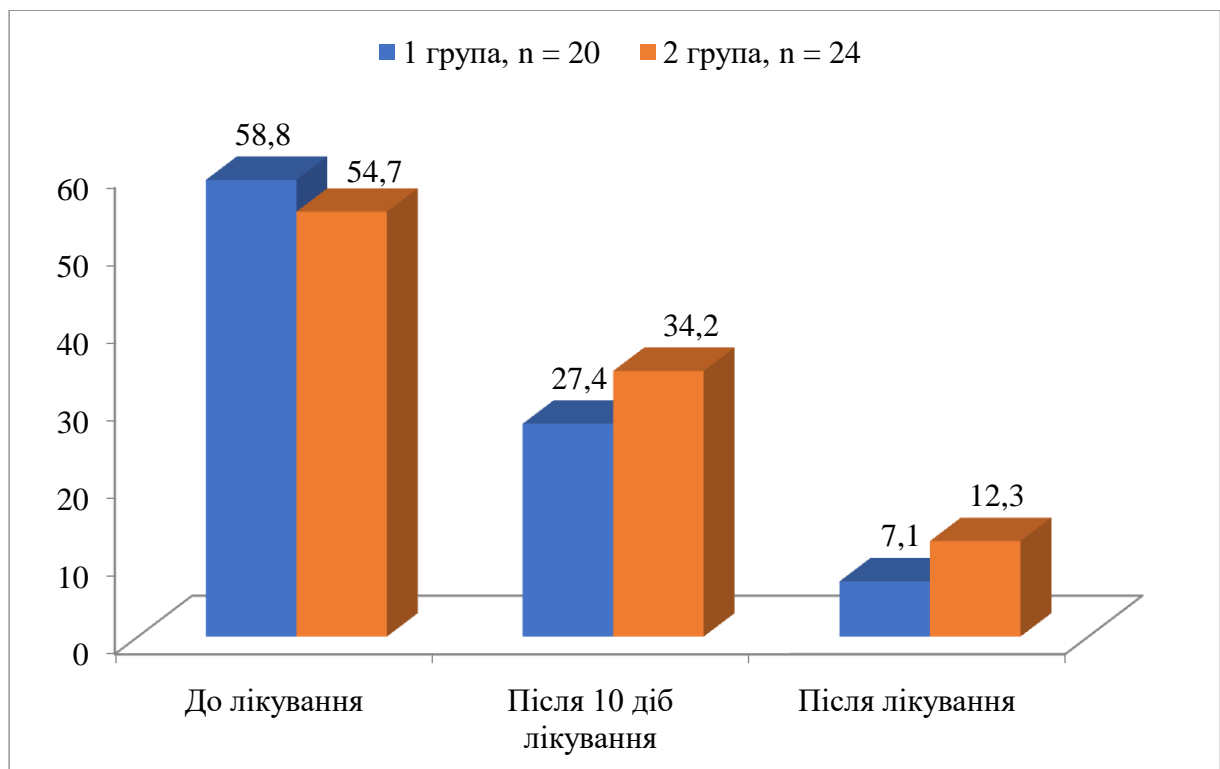


Рис. 6.1. Динаміка зменшення індексу SCORAD хворих на АД у процесі лікування, бали.

На 10-ту добу лікування величина SCORAD в 1 групі знизилась у середньому на $31,4 \pm 4,7\%$, складаючи $27,4 \pm 3,0$ бала. У 2 групі також зареєстровано позитивну динаміку, але величина SCORAD знизилась у

меншому ступені – у середньому на $20,5 \pm 2,7\%$ до $34,2 \pm 2,9$ бала (рис. 6.1). Причому зазначений параметр у 1 групі був достовірно меншим, ніж у 2 групі.

На 30-ту добу лікування тяжкість захворювання за шкалою SCORAD у 1 групі значно знизилася до $7,1 \pm 1,2$ бала, тоді як у 2 групі цей показник становив $12,3 \pm 1,4$ бала. Тобто після лікування хворі, які отримували UVB-терапію, мали достовірно менші значення зазначеного параметра.

Отже, застосування запропонованих фізіотерапевтичних процедур призвело до більш значного зменшення тяжкості атопічного дерматиту за шкалою SCORAD.

Тяжкість захворювання у хворих на ІЕ за шкалою EASI на початку дослідження в обох групах була майже однаковою ($p > 0,05$): у 1 групі – $32,3 \pm 3,1$ бала, у 2 групі – $31,9 \pm 3,1$ бала (рис. 6.2).

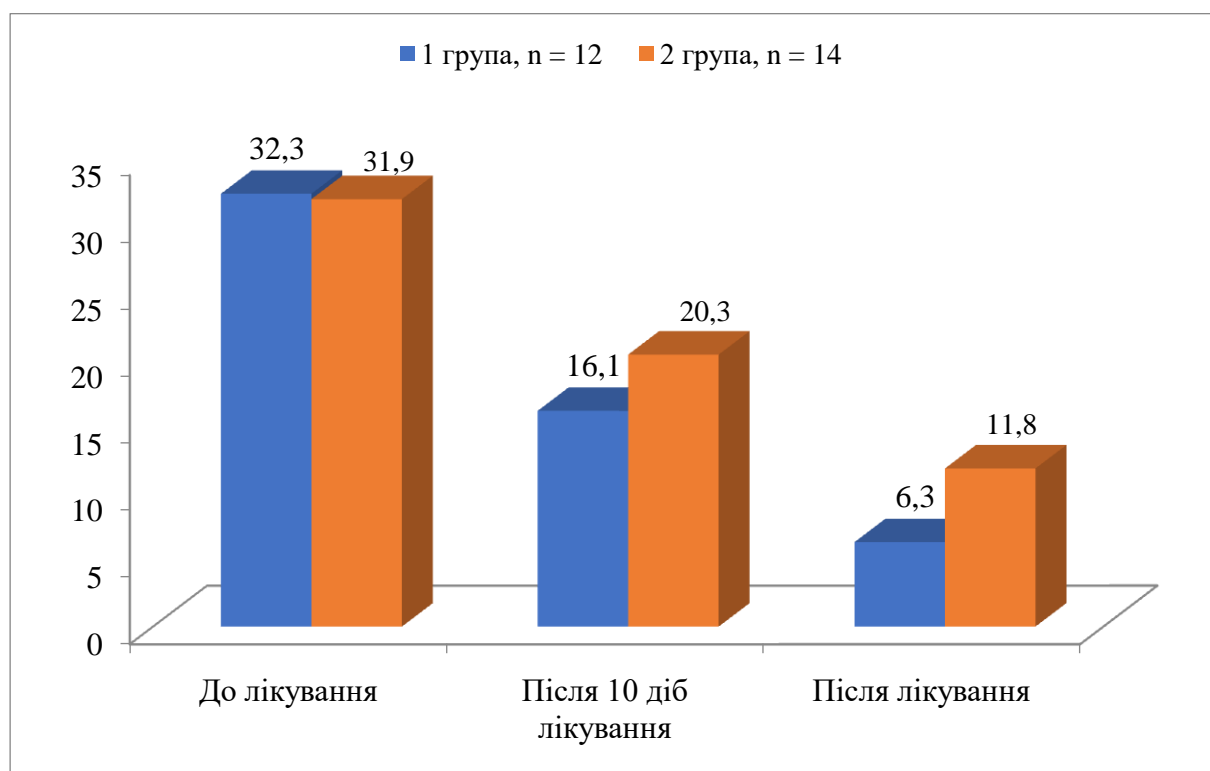


Рис. 6.2. Динаміка зменшення індексу EASI у хворих на ІЕ у процесі лікування, бали.

Після 10 процедур відбулося достовірне зниження показника EASI як у 1, так і 2 групі - $16,1 \pm 1,8$ і $20,3 \pm 2,1$ бала відповідно. Але слід зазначити, що

динаміка цього показника була ліпшою у 1 групі ($p < 0,05$).

Наприкінці лікування показник EASI також достовірно знизився в обох групах. Привертало увагу, що цей показник у 1 групі ($6,3 \pm 0,9$ бала) був у 1,9 рази меншим, ніж у хворих 2 групи ($11,8 \pm 1,3$ бала), що є свідченням позитивного впливу запропонованої UVB терапії.

До лікування еритема різного ступеня вираженості спостерігалася в усіх хворих. Причому розбіжність між групами за кількістю хворих з певним ступенем цього показника була незначною. Найбільше було хворих з максимальним ступенем вираженості (3 бали): 1 група – 13 осіб (40,6 %), 2 – 16 (42,1 %). На другому місці за чисельністю були пацієнти з помірним ступенем, що відповідав 2 балам: 1 група – 11 осіб (34,4 %), 2 – 12 (31,6 %). Решта хворих мала слабкий ступінь вираженості (1 бал): 1 група – 8 пацієнтів (25,0 %), 2 група – 10 (26,3 %) (рис. 6.3-6.6).

Після 10-тої доби лікування відбулося зниження кількості хворих з максимальним ступенем вираженості еритеми, але найменше таких хворих залишилося у 1 групі (7 осіб, 21,9 %), яка отримувала запропоновану UVB терапію. Разом з тим, відбулося значне збільшення кількості хворих зі слабким ступенем еритеми за рахунок зниження вираженості цієї ознаки: 1 група – 12 осіб (37,5 %), 2 група – 14 (36,8 %). Під впливом UVB терапії еритема стала відсутньою у 3 (9,4 %) хворих 1 групи, тоді як у 2 групі такий хворий був лише 1 (2,6 %).

Після лікування еритема максимального ступеня вираженості не спостерігалася в жодного хворого. Під впливом запропонованої фізіотерапевтичної процедури еритема помірного ступеня також не визначалася у пацієнтів 1 групи, на відміну від 2 груп, пацієнти якої отримували лише базисну терапію, де таких хворих залишилося 3 (7,9 %).

Наприкінці лікування відсутність еритеми спостерігалася у більшості хворих в обох групах, але найбільшим відсоток таких пацієнтів був у 1 групі (27 осіб, 84,4 %). У 2 групі таких хворих було 27 (71,1 %). Крім того, пацієнтів з легким ступенем вираженості цієї ознаки також було менше у 1

групі (5 осіб, 15,6 %) порівняно з 2 групою (8 осіб, 21,1 %).

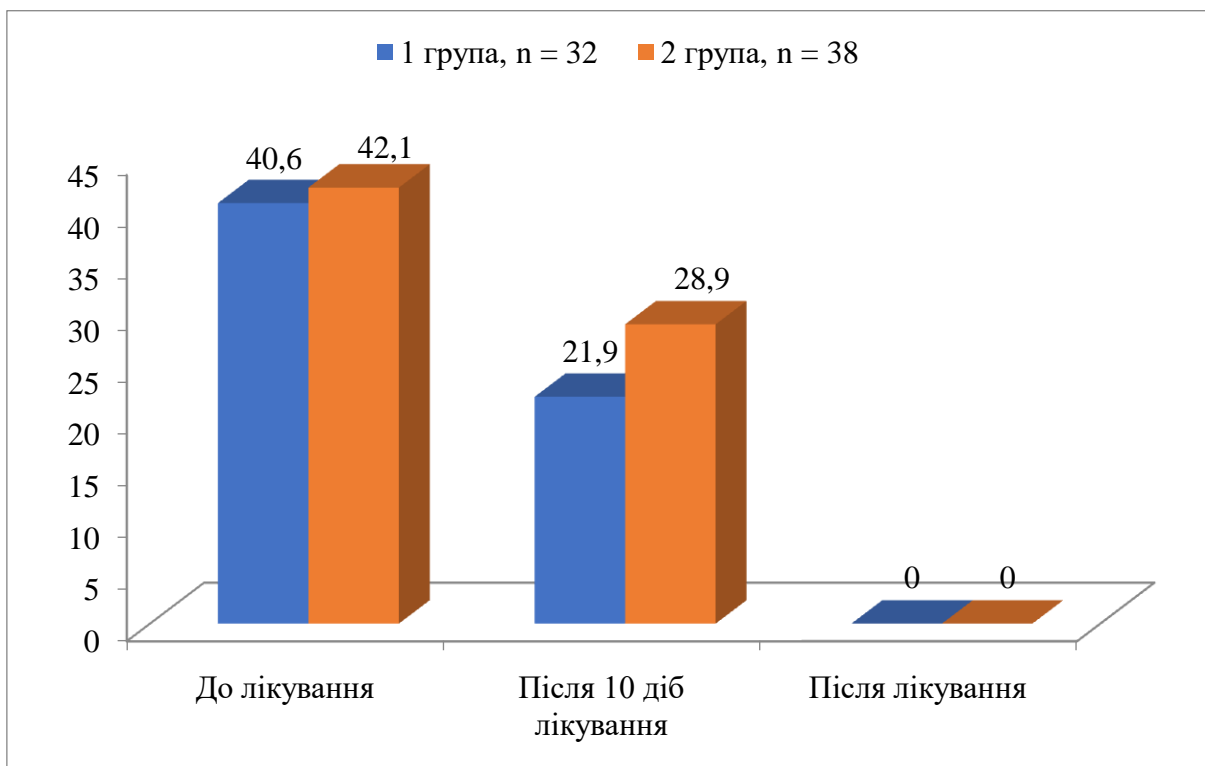


Рис. 6.3. Динаміка кількості пацієнтів з максимальним ступенем вираженості еритеми у процесі лікування, %.

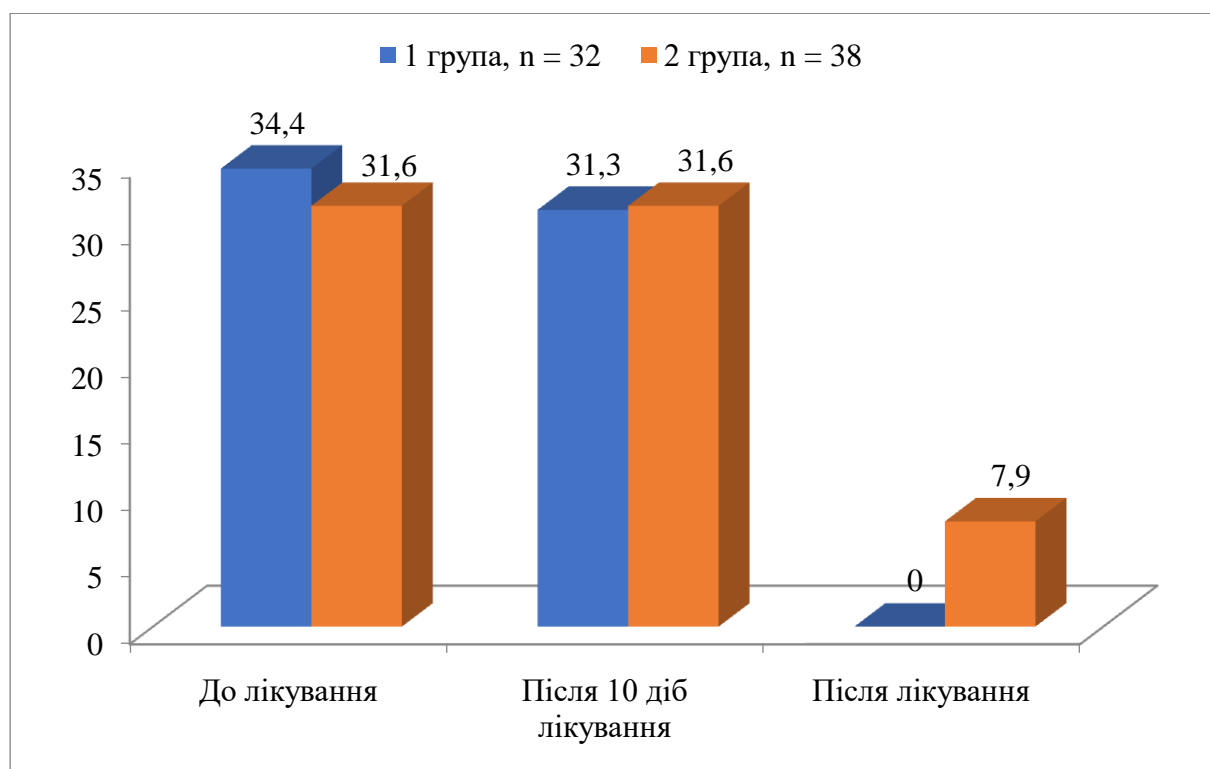


Рис. 6.4. Динаміка кількості пацієнтів з помірним ступенем вираженості еритеми у процесі лікування, %.

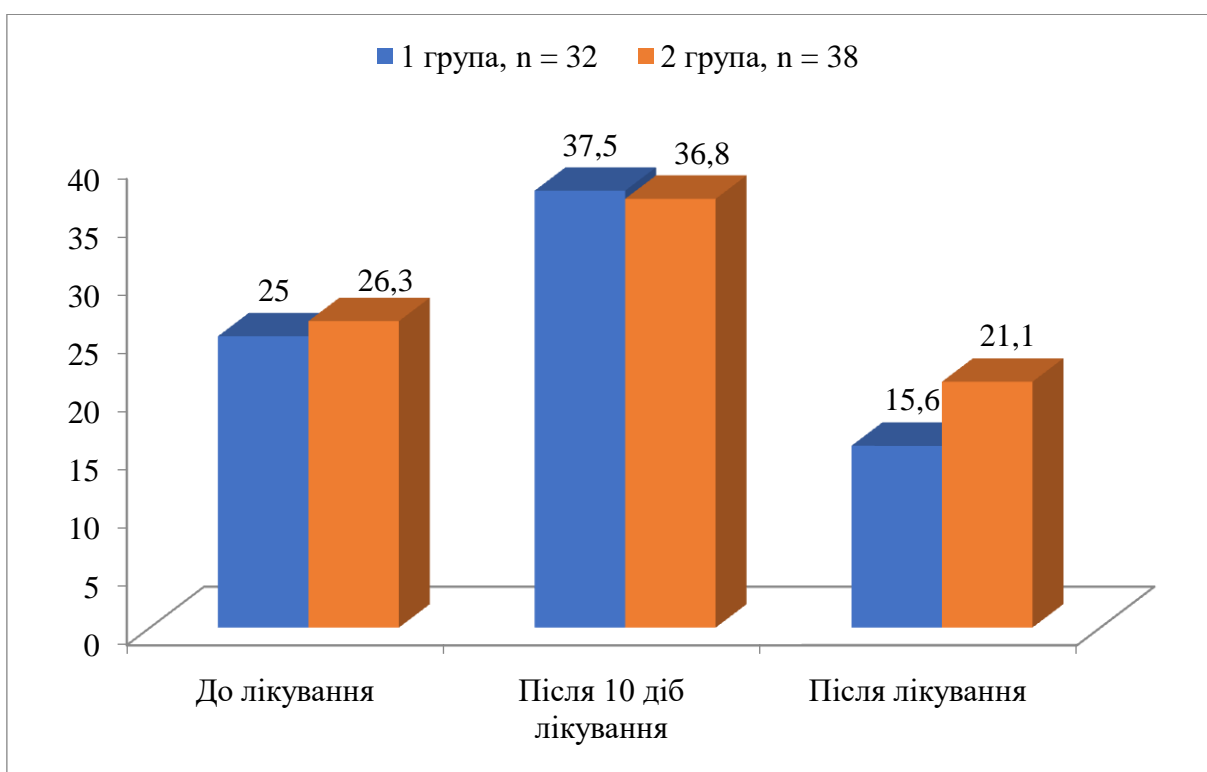


Рис. 6.5. Динаміка кількості пацієнтів з легким ступенем вираженості еритеми у процесі лікування, %.

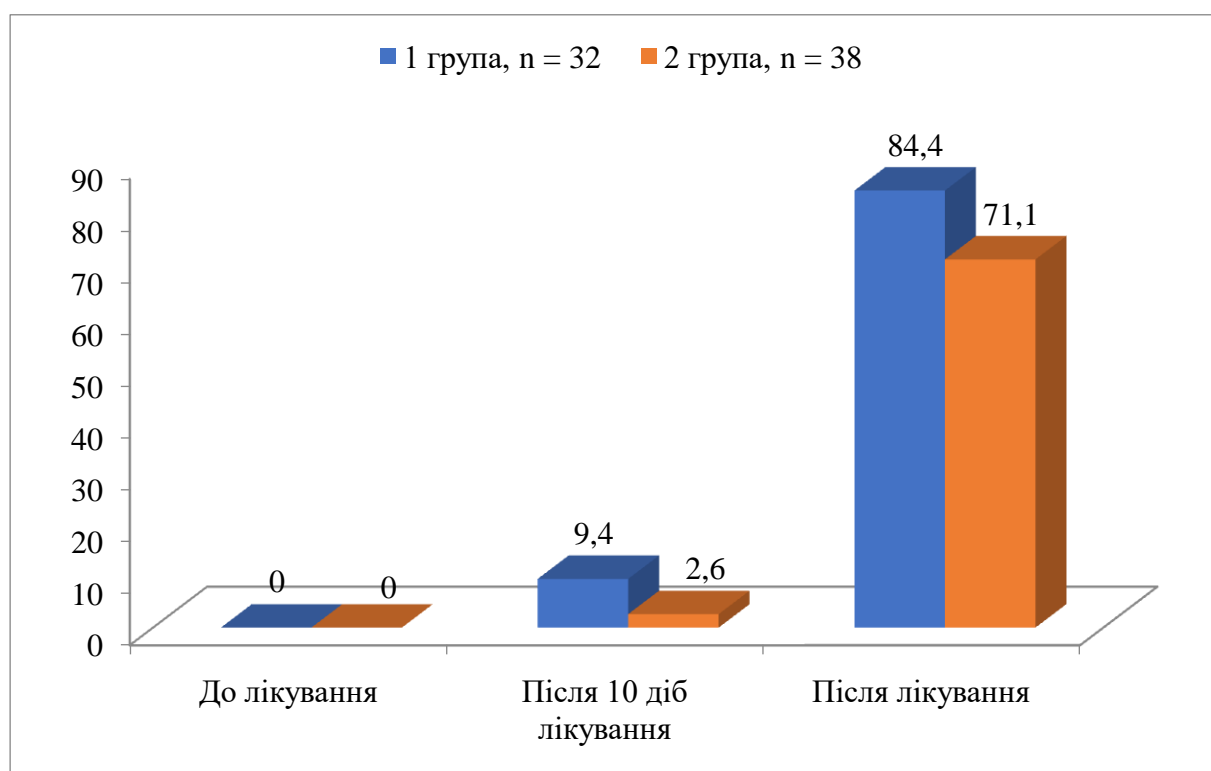


Рис. 6.6. Динаміка кількості пацієнтів з відсутністю еритеми у процесі лікування, %

Як і у разі еритеми, прояви ліхеніфікації різного ступеня вираженості до лікування спостерігалися у хворих обох груп. Аналіз за ступенем вираженості цієї ознаки не виявив відмінності між групами. Найбільше хворих мали максимальну вираженість ліхеніфікації: 1 група – 22 (68,8 %), 2 група – 26 (68,4 %). Друге місце посідали пацієнти з помірним ступенем вираженості: 1 група – 8 (25,0 %), 2 група – 9 (23,7 %). Незначна кількість хворих мала легкий ступінь ліхеніфікації: 1 група – 2 (6,3 %), 2 група – 3 (7,9 %) (рис. 6.7-6.10).

Після 10-тої доби лікування значно скоротилася кількість хворих з максимальним ступенем вираженості ліхеніфікації: у 1 групі таких стало 8 (25,0 %), у 2 – 15 (39,5 %). Причому найбільше таких пацієнтів зменшилося у групі хворих, які отримували запропоновану фізіотерапевтичну процедуру. Разом з тим, збільшилася частка хворих з легкою ліхеніфікацією, причому більш виражено у 1 групі (10 осіб, 31,3 %), ніж у 2 групі (8 осіб, 21,1 %).

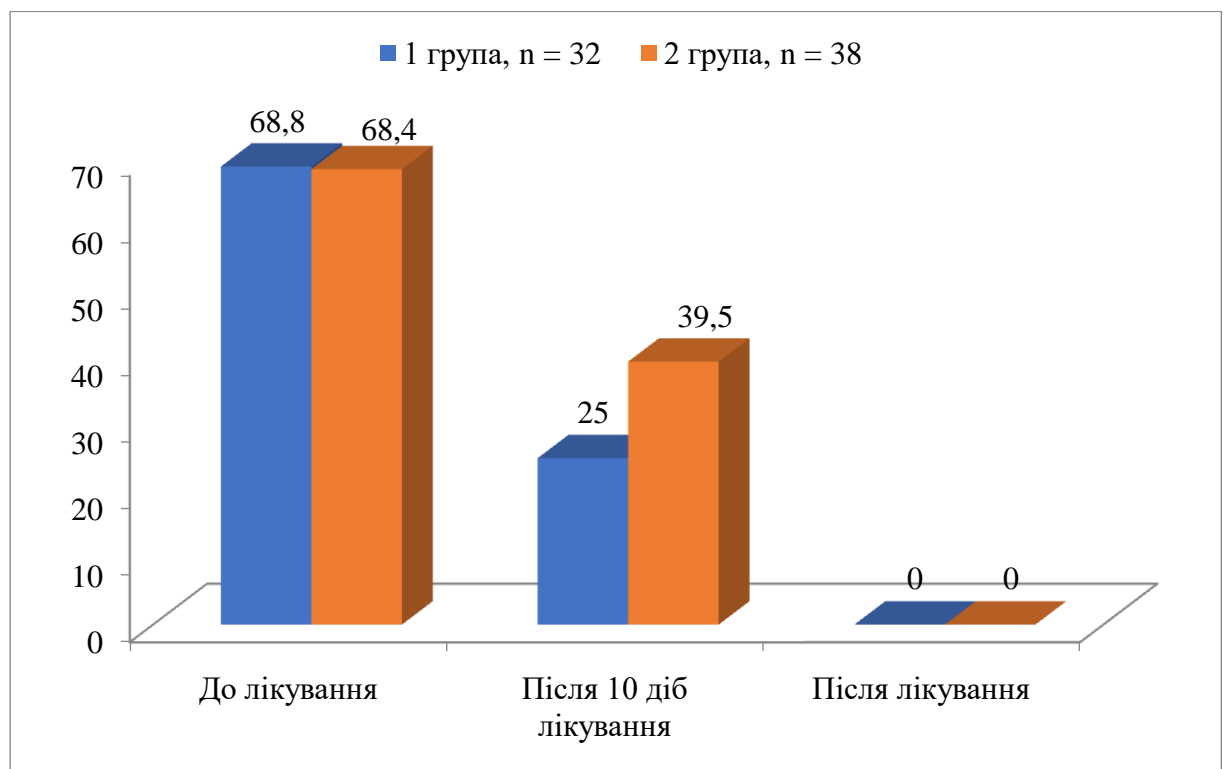


Рис. 6.7. Динаміка кількості пацієнтів з максимальним ступенем вираженості ліхеніфікації у процесі лікування, %.

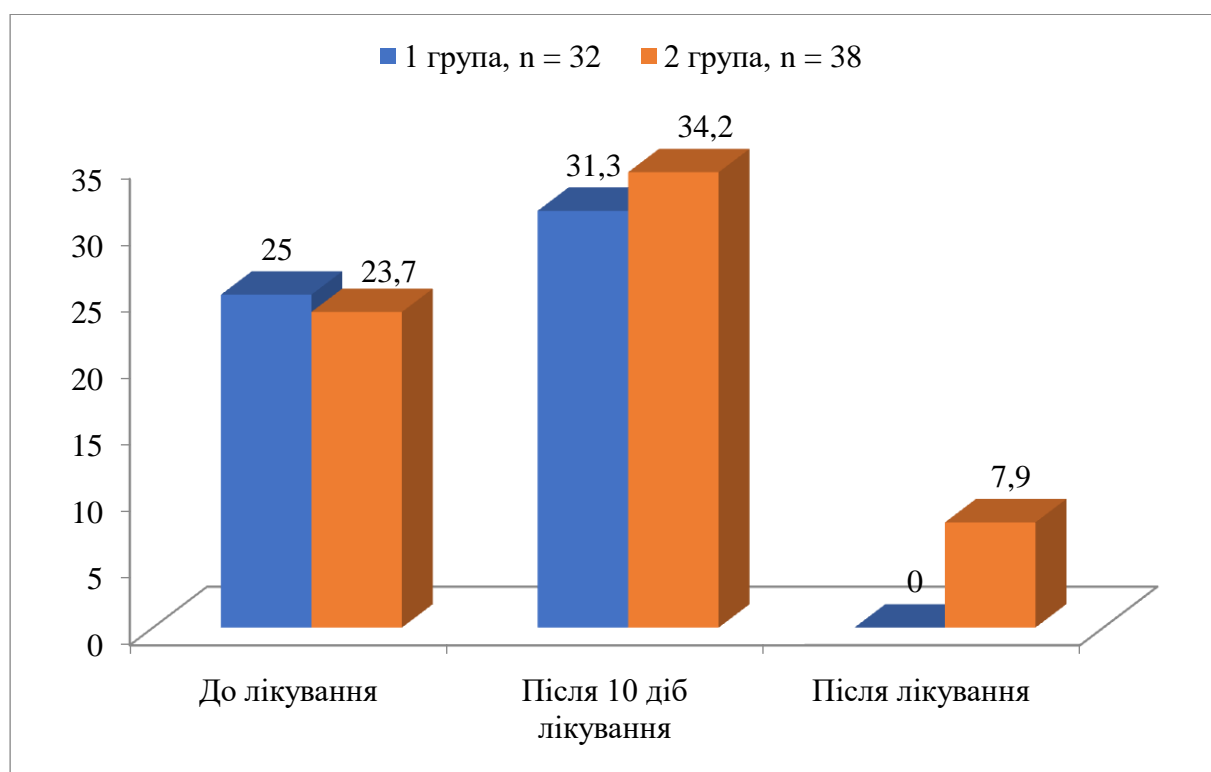


Рис. 6.8. Динаміка кількості пацієнтів з помірним ступенем вираженості ліхеніфікації у процесі лікування, %.

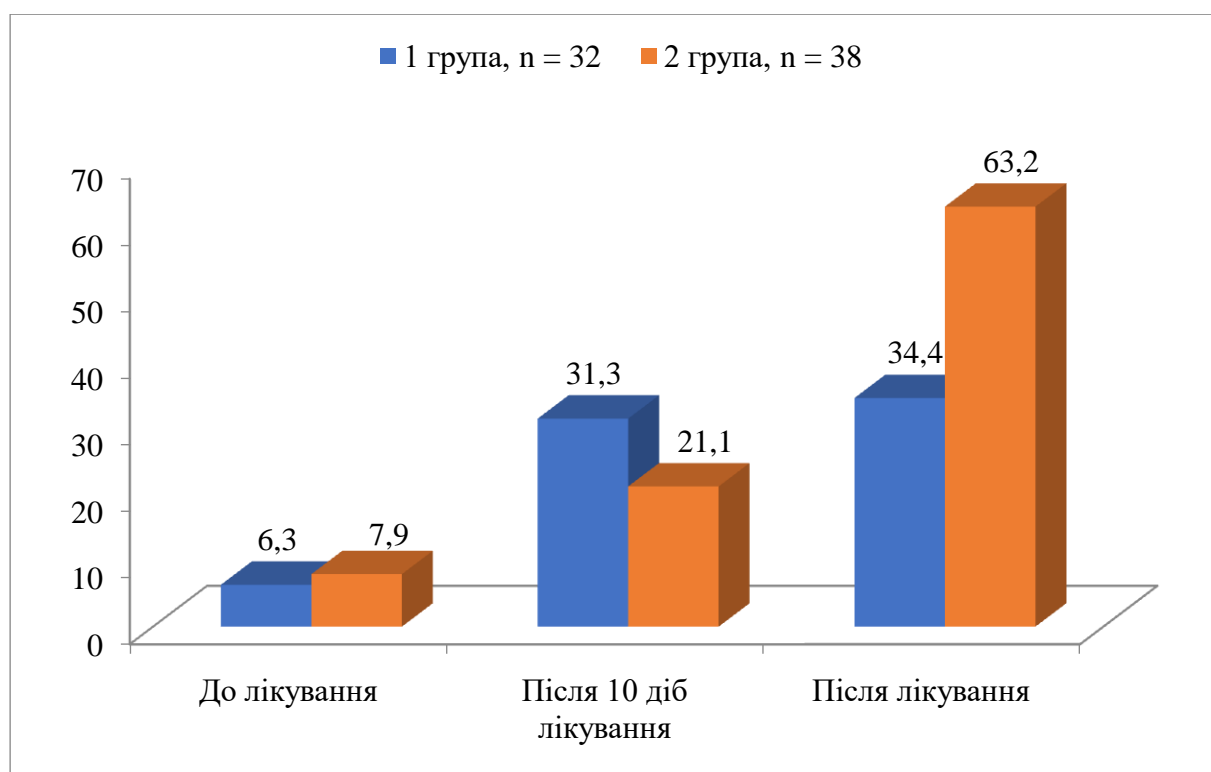


Рис. 6.9. Динаміка кількості пацієнтів з легким ступенем вираженості ліхеніфікації у процесі лікування, %.

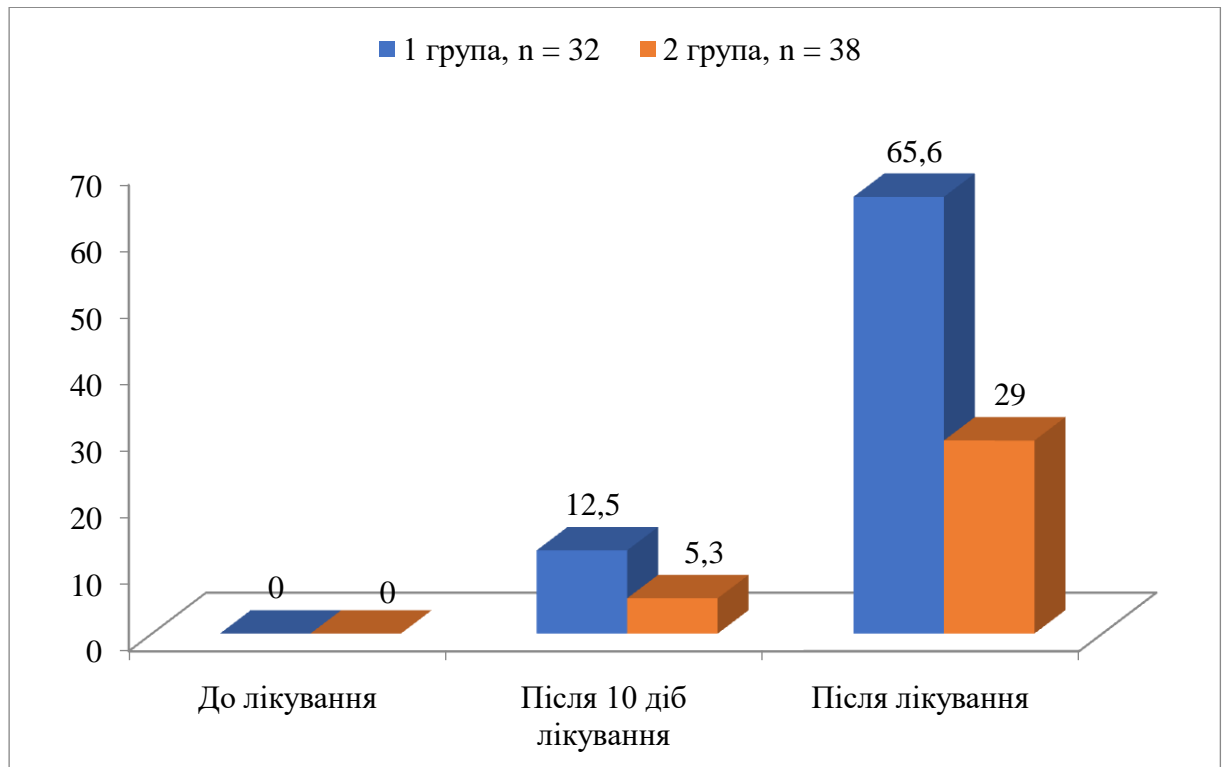


Рис. 6.10. Динаміка кількості пацієнтів з відсутністю ліхеніфікації у процесі лікування, %.

Слід відзначити, що у цей термін відбулося купірування ліхеніфікації у 4 (12,5 %) осіб 1 групи, тоді як у 2 групі таких хворих було лише 2 (5,3 %).

Після лікування не спостерігалось жодного хворого з максимальним ступенем вираженості ліхеніфікації як у 1, так і у 2 групі. Пацієнтів з помірним ступенем ознаки також не спостерігалось у 1 групі, яка отримувала зазначену UVB терапію, на відміну від 2 групи, в якій таких хворих залишилося 3 (7,9 %). У 1 групі найбільша кількість хворих мала повний регрес ліхеніфікації (21 особа – 65,6 %), а у 2 групі – легкий ступінь вираженості цієї ознаки (24 особи – 63,2 %). Лише у 11 пацієнтів (29,0 %) 2 групи діагностувалася повна відсутність ліхеніфікації.

Кращі показники у 1 групі засвідчують більшу ефективність використання запропонованої UVB терапії на фоні базисного методу.

До лікування лише 5 осіб (15,6 %) 1 групи і 5 осіб (13,2 %) 2 групи не мали проявів лущення (рис. 6.11-6.14). За питомою вагою кількості хворих з певним ступенем лущення групи не відрізнялися між собою ($p > 0,05$).

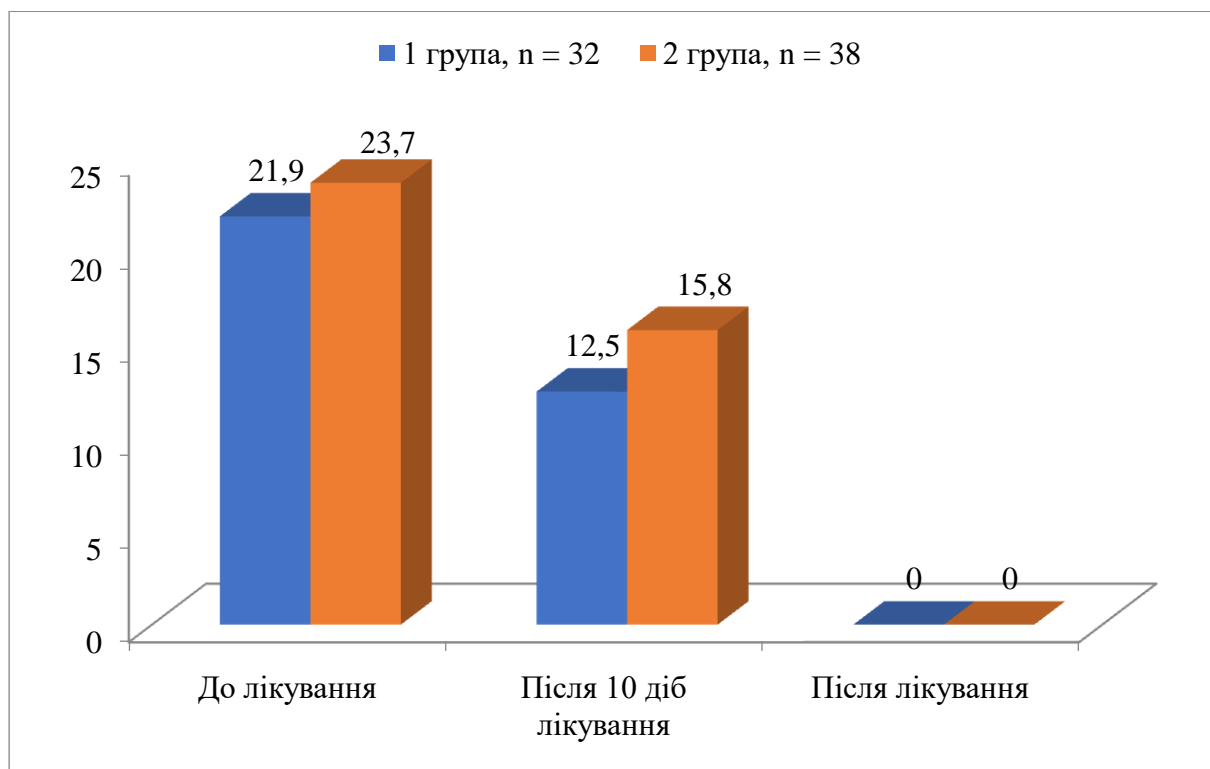


Рис. 6.11. Динаміка кількості пацієнтів з великопластинчастим лущенням у процесі лікування, %.

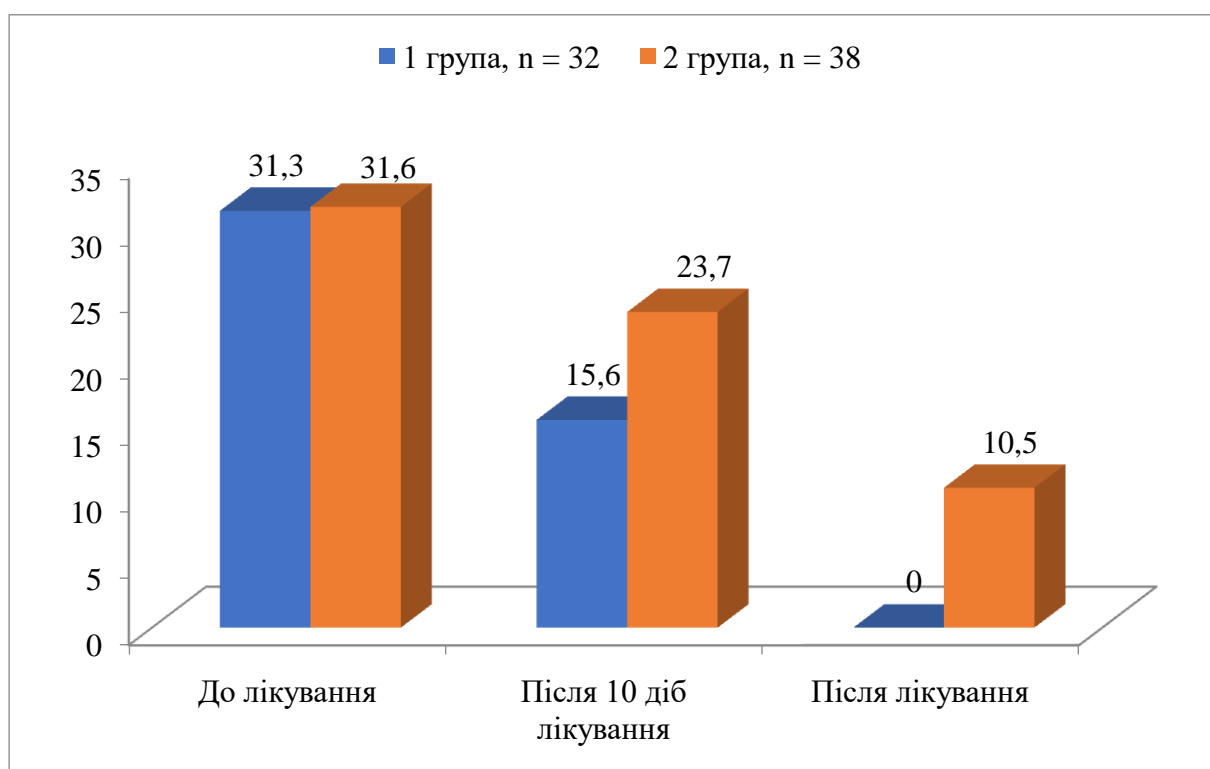


Рис. 6.12. Динаміка кількості пацієнтів з вираженим дрібнопластинчастим лущенням у процесі лікування, %.

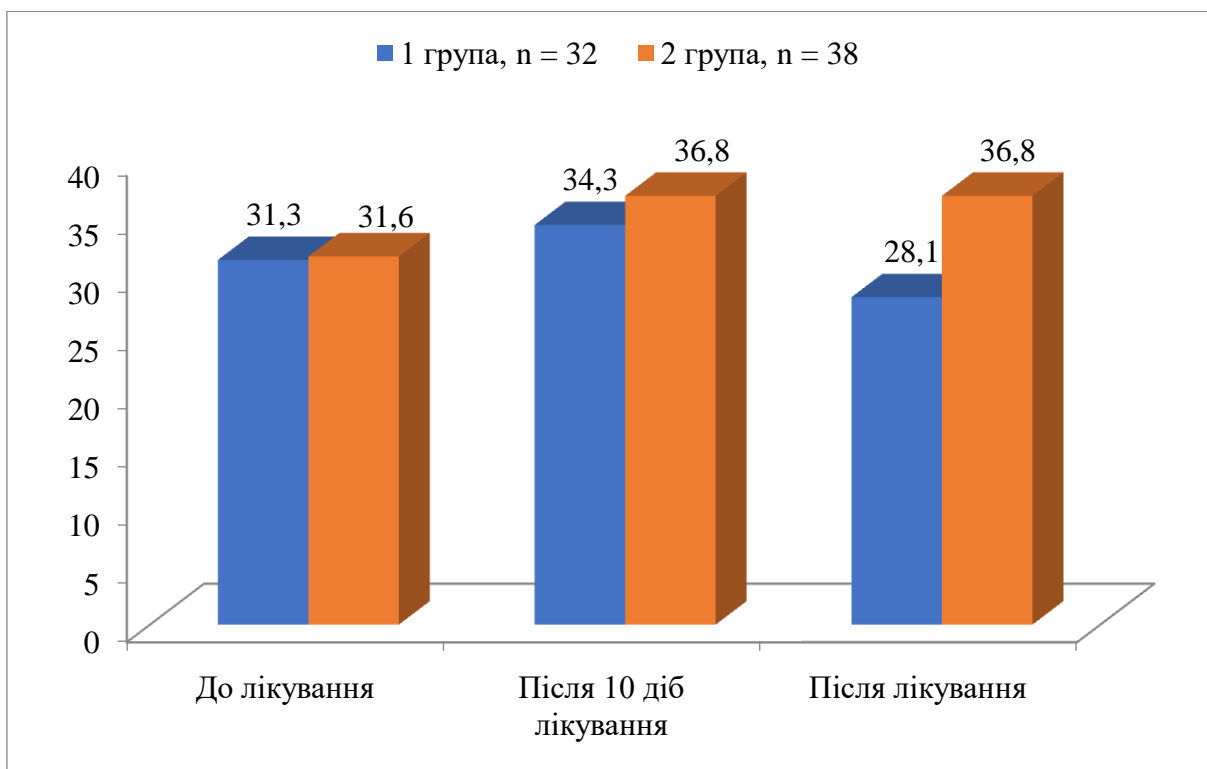


Рис. 6.13. Динаміка кількості пацієнтів з помірним дрібнопластинчастим лущенням у процесі лікування, %.

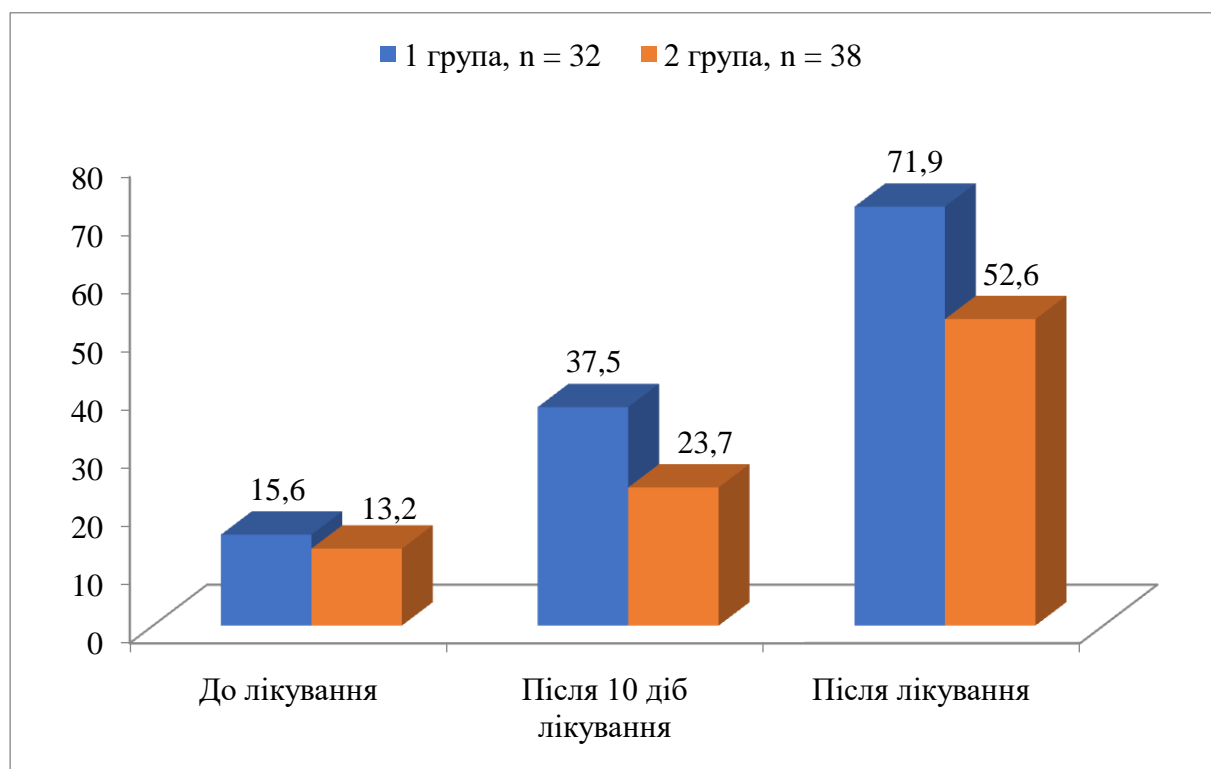


Рис. 6.14. Динаміка кількості пацієнтів з відсутністю лущення у процесі лікування, %.

Наприкінці лікування хворих із великопластинчастим лущенням не спостерігалось в жодній групі. У 1 групі також не було пацієнтів з вираженим дрібнопластинчастим лущенням, тоді як у 2 групі таких залишилося 4 особи (10,5 %). Натомість, дещо меншим у 1 групі був і відсоток хворих із помірним дрібнопластинчастим лущенням (9 осіб, 28,1 %), ніж у 2 групі (14 осіб, 36,8 %). Привертало увагу і переважання кількості пацієнтів із відсутністю лущення у 1 групі (23 особи, 71,9 %) над 2 групою (20 осіб, 52,6 %), що також свідчить про доцільність залучення UVB терапії до базисного лікування хворих на АД.

На початку лікування переважну більшість хворих турбував свербіж різної інтенсивності (рис. 6.15-6.17). Близько половини пацієнтів скаржилися на помірний свербіж: 1 група – 17 осіб (53,1%), 2 група – 20 (52,6 %). На другому місці за чисельністю були хворі з вираженим свербіжем: 1 група – 11 осіб (34,4 %), 2 група – 12 (31,6 %).

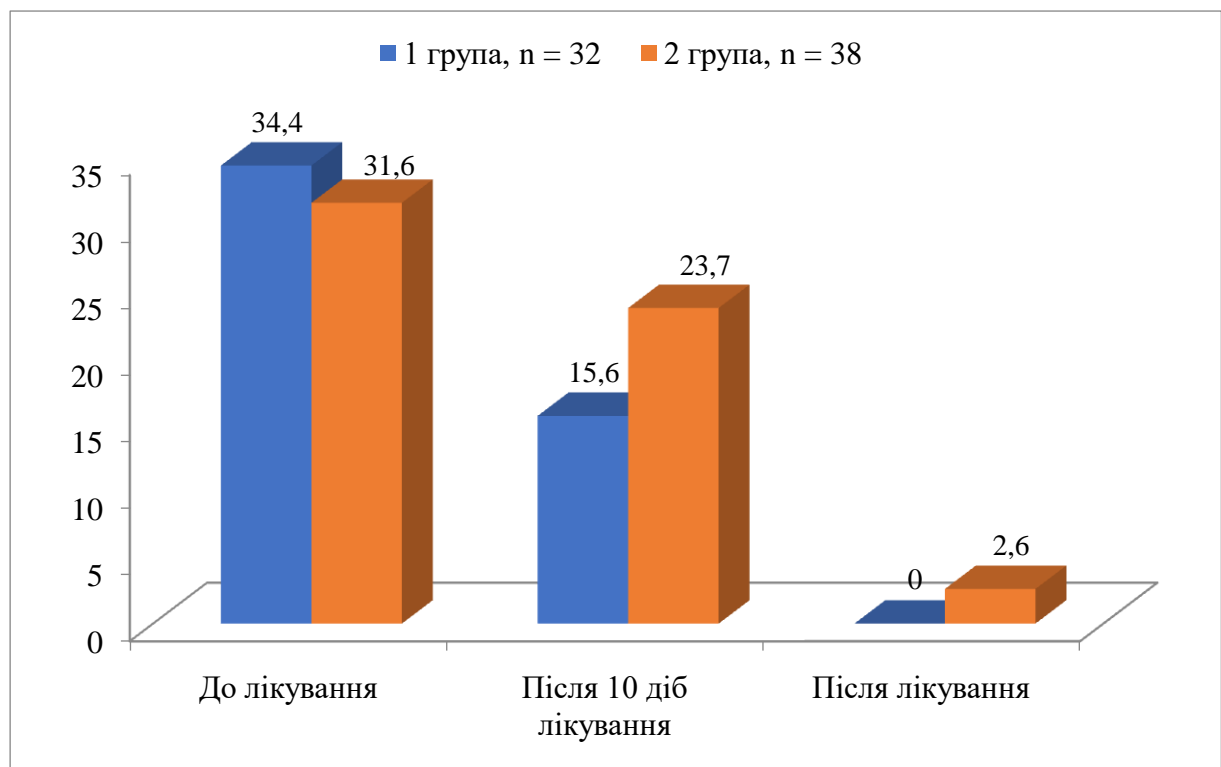


Рис. 6.15. Динаміка кількості пацієнтів з вираженим свербіжем у процесі лікування, %.

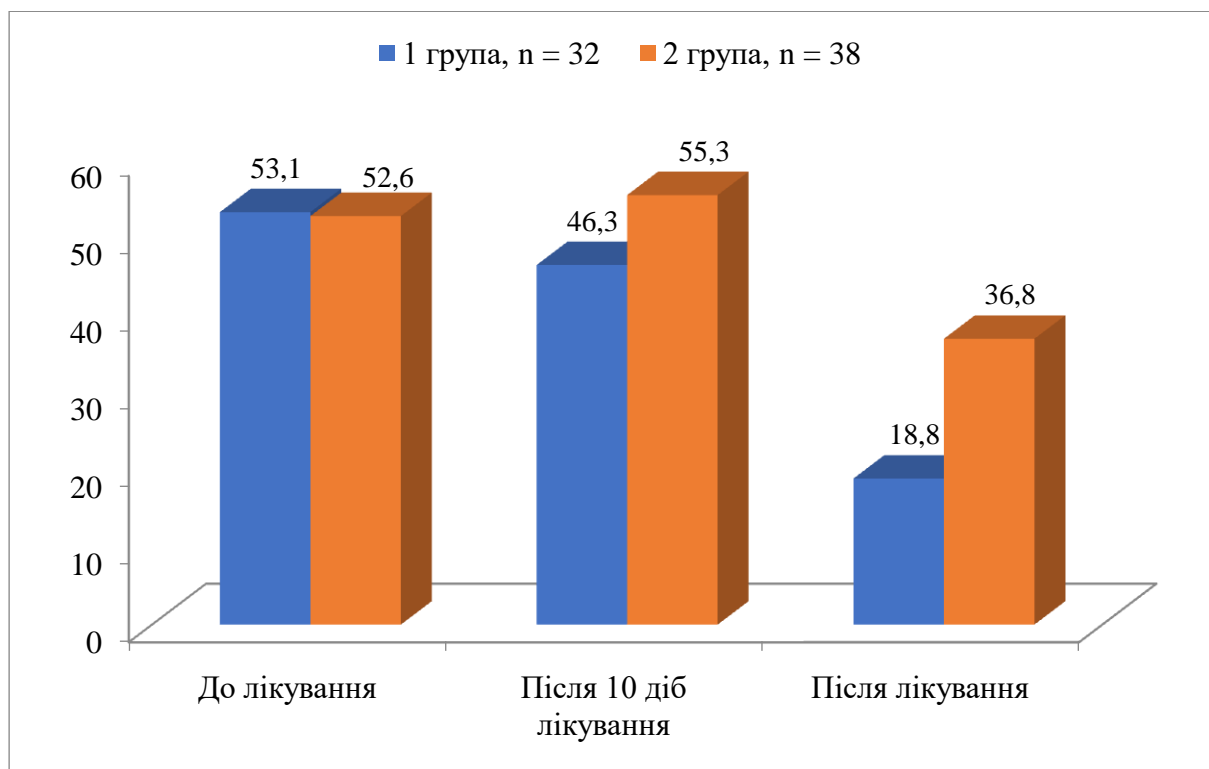


Рис. 6.16. Динаміка кількості пацієнтів з помірним свербіжем у процесі лікування, %.

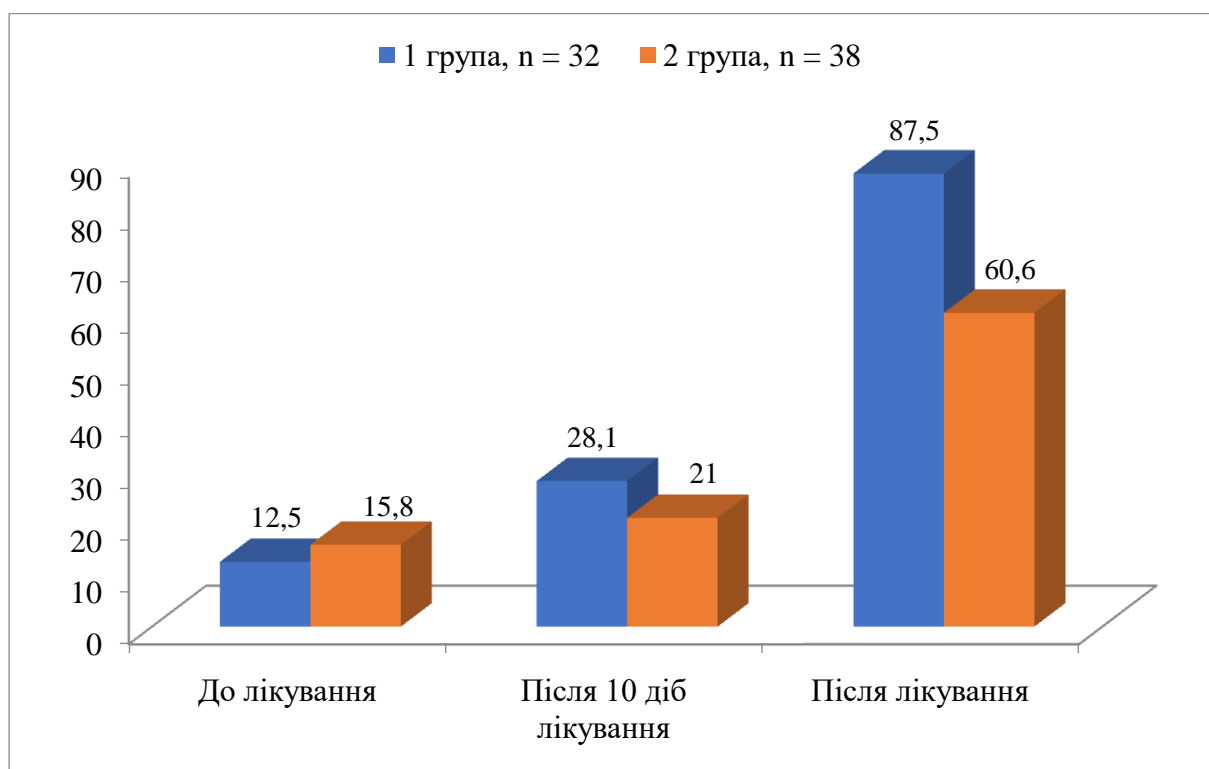


Рис. 6.17 – Динаміка кількості пацієнтів з відсутністю свербіжу у процесі лікування

Решта хворих скарг щодо свербіжу не висувала: 1 група – 4 особи (12,5 %), 2 група – 6 (15,8 %). Різниці за кількістю хворих з певним рівнем цієї патологічної ознаки між групами не було ($p > 0,05$).

Після 10-тої доби лікування значно зменшилася кількість хворих з вираженим свербіжем, але найбільш виразним ці зміни були у 1 групі, в якій призначалися запропоновані фізіотерапевтичні процедури (5 осіб, 15,6 %), ніж у 2 групі (9 осіб, 23,7 %). Також відбулося зростання частки хворих з відсутністю свербіжу, причому більше у пацієнтів 1 групи (9 осіб, 28,1 %), ніж у 2 групі (8 осіб, 21,0 %). У цей термін питома вага хворих з помірним свербіжем майже не змінилася в обох групах.

Після лікування не залишилося хворих з вираженим свербіжем у 1 групі, тоді як у одного пацієнта (2,6 %) 2 групи все ще спостерігався свербіж інтенсивністю понад 5 балів. Частка пацієнтів з відсутністю свербіжу була значно більшою у 1 групі (87,5 %), ніж у 2 групі (60,6 %), натомість відсоток хворих з помірним свербіжем був меншим у 1 групі (18,8 %), ніж у 2 групі (36,8 %), що засвідчує більшу ефективність приєднання UVB терапії до базової.

Наводимо клінічний випадок.

Хворий Ж., 43 роки, надійшов у клініку зі скаргами на розповсюджені висипання на шкірі тулуба та верхніх кінцівок, що супроводжуються сильним свербіжем.

З анамнестичних даних відомо, що погіршення стану шкіри у вигляді сухості шкіри з'явилися в дитинстві. Висипання локалізувалися в ділянці обличчя, на шкірі волосистої частини голови, що супроводжувалися свербіжем. Загострення відмічає щорічно, 2-3 рази на рік, зазвичай восени-взимку, а також після порушення дієти, перенесених гострих респіраторних захворювань, контакту з кішками. Лікувався самостійно народними засобами (ванни з відварами ромашки, череди та ін.), тривалим застосуванням топічних кортикостероїдів. Неодноразово лікувалися у алерголога із застосуванням антигістамінних препаратів, сорбентів, топічних

кортикостероїдів, проте без суттєвої динаміки. Стан шкіри з кожним роком погіршувався.

Спадковий анамнез обтяжений – мати та тітка хворіють atopічним дерматитом.

Алергологічний анамнез: відмічає алергічні реакції на прийом сульфаніламідних препаратів, вживання морепродуктів, холодну погоду, після контакту з кішками.

Анамнез життя: цукровий діабет, хворобу Боткіна, венеричні хвороби в минулому заперечує. Відзначає психоемоційну лабільність.

При об'єктивному обстеженні встановлено, що загальний стан хворого задовільний. Шкірні покриви і видимі слизові навіть поза вогнищами ураження, рожевого кольору, множинні екскоріації. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, не зрощені з навколишніми тканинами, безболісні при пальпації. Межі легень у нормі; дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця не розширені; діяльність серця ритмічна, тони чисті; ЧСС – 94 уд. за хв.; АТ – 120/80 мм рт. ст.; пульс – 90 уд. за хв. Язик вологий, чистий. Зів не гіперемований. Мигдалини не збільшені. Живіт при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації відрізки кишківника звичайних пальпаторних властивостей. Печінка пальпується на 1 см нижче країв реберної дуги. Селезінка не збільшена. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний. Випорожнення не порушене. Неврологічної симптоматики немає.

Локальний статус: патологічний процес носив розповсюджений характер і локалізувався на шкірі згинальних поверхонь верхніх та нижніх кінцівок, задній поверхні шиї, в заушній ділянці. Висипання були представлені еритематозно-сквамозними вогнищами запального характеру, фолікулярними папулами, що мали тенденцію до злиття з утворенням вогнищ інфільтрації, дрібнопластинчатим лущенням, численними лінійними екскоріаціями. В ділянці ліктювих згинів та підколінних ямок – вогнища ліхеніфікації з гіперпігментацією та посиленням шкірного малюнку. В місцях

тривало існуючих висипань – ділянки гіпо- та гіперпигментації. Шкіра на всій протяжності суха, з явищами ксерозу. Дермографізм змішаний. Свербіж – 8 балів (за 10-ти бальною шкалою). Індекс SCORAD - 46 балів. З додаткових ознак були відмічені симптоми «атопічного обличчя».

При обстеженні: загальний аналіз крові: Нв – 164 г/л, ер. – $4,5 \times 10^{12}$ /л. цв. п. – 1,09, лейкоц. – $4,3 \times 10^9$ /л, п/я – 1%, с/я – 52 %, э – 3 %, лимф. – 43%, м – 1 %, ШОЭ – 3 мм/ч. Загальний аналіз сечі - без патології. Глюкоза- 4,8 ммоль/л, загальний білок- 69,1г/л, білірубін загальний – 9,60 мкмоль/л, білірубін кон'югований- 2,16 мкмоль/л, АсАТ- 0,48 ммоль/ч*л, АлАТ- 0,40 ммоль/ч*л. Серологічні реакції крові на сифіліс – негативні.

При мікробіологічному обстеженні з уражених ділянок перед проводимою терапією (шкіра правої кисті) виявили ріст *S.xylosus* $<10^3$ мк/мл, на шкірі правого зап'ястя виявили ріст *S.xylosus* $<10^5$ мк/мл, слизової носа- ріст *S.xylosus* 10^5 мк/мл та глотки- ріст *Strept. гр. mitis* в асоціації з *Neisseria spp.* 10^6 мк/мл.

При мікробіологічному обстеженні після лікування на шкірі виявлений ріст $<10^3$ мк/мл КН *Staphyl.spp.* На слизовій носа виявили ріст *S.epiderm.* в асоц. з *S.aureus* 5×10^4 мк/мл, глотки *Strept. гр. mutans* в асоціації з *Neisseria spp.* 5×10^5 мк/мл.

У хворого методом ПЛР була виявлена мутація в гені FLG 2282 del 14.

На підставі аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторно-інструментальних досліджень було встановлено діагноз: Атопічний дерматит, еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією, розповсюджений, середньої тяжкості перебіг, період загострення.

Особливостями даного випадку була генетична детермінація хвороби та торпідна терапевтична динаміка. Враховуючи анамнестичні, клініко-лабораторні та данні обстеження хворому була призначена вузькоспектрово фототерапія курсом 15 процедур через день на фоні базисної терапії.

Звертає на себе увагу, що вже після 10 дня лікування у хворого спостерігався значний регрес висипань та зменшення свербіжу (до 5 балів). А

після 15 процедур еритема знизилась до 0 балів, а лущення - до 1 балу, свербіж - до 0 балів. Індекс SCORAD на 30 добу лікування становив 7,1 бали.



Рис. 6.18. Хворий Ж., 43 роки, діагноз АД до лікування, після 10 доби терапії та після 30 доби терапії.

Особливість данного випадку полягає в обтяженому спадковому анамнезі, тривалому перебігу захворювання та торпідності до базисних методів терапії. Запропонований фізіотерапевтичний алгоритм, дозволив підвищити терапевтичну ефективність АД, враховуючи генетичну детермінацію хвороби .

Таким чином, динаміка клінічних проявів алергодерматозів свідчить про підвищення терапевтичної ефективності завдяки поєднанню вузькоспектрової UVB терапії з базисним лікуванням.

6.2. Обґрунтування застосування топічного нефторованого ГКС з керамідами у хворих на алергодерматози

Дисфункція шкірного бар'єру відіграє ключову роль у патофізіології алергодерматозів. Внаслідок порушення процесів кератинізації, підвищеної трансепідермальної втрати рідини, пошкодження структурних білків відбувається зниження бар'єрної функції шкіри, що сприяє розвитку імунного запалення, продукції прозапальних цитокінів, які інгібують вироблення протимікробних факторів, індукують гіперплазію та апоптоз кератиноцитів

[167, 169, 172]. Змінений склад керамідів вважається основною причиною дисфункції шкірного бар'єру [162].

Кераміди сприяють відновленню епідермального бар'єру та виконують роль провідників активних біологічних речовин у дерму, відповідають за транскутанне регулювання втрати води, контроль темпу десквамації, диференціювання кератиноцитів [155, 158].

Результати проведенного експериментального дослідження морфології шкіри морських свинок на моделі атрофії, що спричинена тривалою (14 днів) аплікацією топічних стероїдів різного складу, показали, що нанесення нефторованого кортикостероїду практично не спричиняло розвитку атрофічних процесів в епідермісі шкіри морських свинок. Рівний майже на всьому проміжку епідермальний пласт переривався рідкісними ділянками стоншування або, навпаки, акантозу, у цілому ж по групі товщина шару не відрізнялася від інтактних показників (табл. 6.1). Дистрофічні процеси розвивалися як в епідермісі, так і в дермі, але не у значній мірі. Сосочковий шар дерми був осередково інфільтрований лейкоцитами, здебільшого перифолікулярно, набряклий (рис. 6.19).

Таблиця 6.1

Ефективність дії досліджуваних препаратів при додаванні до них керамідів

Препарат/показник	Стоншення епідермісу на	Кераміди потовщують епідерміс на	
		відносно позитивного контролю	відносно інтактного контролю
Метилпреднізолон	37% *	146% *	54% *
Мазь мометазон	12%	29% *	13%
Крем мометазон	8%	14% *	5%

Примітка. * – достовірні зміни.

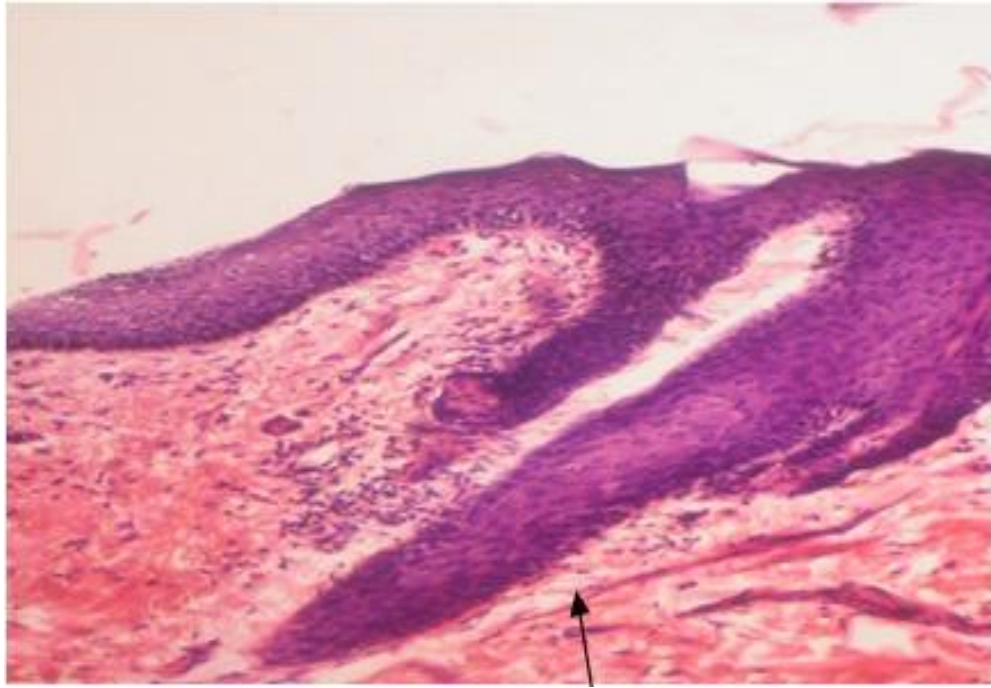


Рис. 6.19. Шкіра морської свинки, група НфСи/кр. Нормальної товщини пласт межує з акантозними «язиками» (стрілка), клітинна інфільтрація дерми. Гематоксилін і еозин, x 150.

Враховуючи те що кераміди, додані до нефторованого кортикостероїду сильної дії, практично запобігли розвитку дистрофічних процесів у шкірі тварин є доцільним у використанні на шкірі хворих з алергодерматозами особливо генетично детермінованими. Нанесення нефторованого кортикостероїду практично не спричиняло розвитку атрофічних процесів в епідермісі шкіри морських свинок. Дистрофічні процеси розвивалися як в епідермісі, так і в дермі, але не у значній мірі. Кераміди, додані до нефторованого кортикостероїду сильної дії, практично запобігли розвитку дистрофічних процесів у шкірі тварин. Нанесення метилпреднізолону призвело до розвитку значної атрофії епідермісу шкіри морських свинок. Паралельно розвивалися запально-дистрофічні процеси. Додавання же керамідів запобігло розвитку запальних явищ. Мазь мометазон практично не призводила до атрофії, але спостерігалися дистрофічні процеси у вигляді вакуолізації кератиноцитів шипуватого і зернистого шарів, а також акантоліз. За ступенем впливу на товщину епідермісу препарати можна

розподілити таким чином: метилпреднізолон (епідерміс стоншується на 37 % порівняно з інтактним контролем) – мазь мометазон (на 12 %) – крем мометазон (на 8 %).

Атрофія супроводжувалася розвитком дистрофічних процесів неспецифічного характеру як в епідермісі, так і в дермі. Інтенсивність патологічних процесів була вищою після впливу метилпреднізолону. Мазь мометазон порушувала структуру шкіри більшою мірою, ніж аналогічний препарат у формі крему. Кераміди при додаванні до досліджуваних препаратів робили селективну дію: чим істотніша атрофія, тим відчутніше кераміди підсилювали проліферацію кератиноцитів та тим сильніше потовщувався епідерміс.

Таким чином, для зовнішнього лікування хронічних алергодерматозів у хворих, що мають мутацію гену FLG, тобто вже до лікування мають характерні для цих станів зрушення з боку шкіри (атрофію, сухість, зневоднення, лущення тощо), доцільно застосовувати нефторовані топічні стероїди, зокрема мометазону фуруат, до основи яких додані кераміди. Розробка та застосування цього класу препаратів дозволить запобігти побічних ефектів, що їх спричиняють чи поглиблюють топічні стероїди.

Результати експериментального дослідження впливу топічних стероїдів різного складу на шкіру морських свинок свідчать про наявність відмінностей між препаратами за ступенем їх дії на інтенсивність та розвиток патологічних процесів експериментальних тварин. Додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів запобігає травмуючого впливу гормонів, що особливо важливо для хворих на atopічний дерматит із мутацією гену FLG.

6.3. Динаміка змін фізіологічних показників стану шкіри в процесі введення емолієнту шляхом фонофорезу

Враховуючи генетично детерміновану тривалість регресу клінічних проявів алергодерматозів у хворих з мутаціями гену FLG, актуальним є вдосконалення методики застосування емолієнтів. Одним з шляхів вирішення цієї проблеми ми розглядали можливість використання введення емолієнту шляхом фонофорезу, що сприяє посиленню мікроциркуляції у пошкоджених тканинах підвищуючи функціональну активність клітин в зоні впливу.

Ультразвуковий вплив під час проведення фонофорезу підвищує судинну та епітеліальну проникність та сприяє депонуванню введених топічних засобів. Здатність ультразвукової хвилі пошкоджувати клітинну оболонку патогенних мікроорганізмів дозволяє стверджувати про його бактерицидну дію. Вплив ультразвуку під час фонофорезу підвищує неспецифічну резистентність тканин та сприяє підвищенню бар'єрної функції шкіри [126, 134].

Враховуючи терапевтичну дію методу, хворі на алергодерматози, що мали мутацію гену FLG, були поділені на дві групи. 1 група (25 осіб) – хворі, що отримували емолієнти шляхом зовнішнього застосування, 2 група (24 особи) – хворі, що отримували емолієнт шляхом фонофорезу. Базисна терапія в обох групах не відрізнялася.

Фонофорез топічного засобу, що містить емолієнт, проводився курсом 15 процедур через день потужністю 0,4 Вт/см². Загальний курс терапії становив 30 днів. Застосування запропонованого методу терапії сприяло також кращому відновленню функціональних параметрів шкіри.

До лікування за рівнем вологості шкіра хворих обох груп характеризувалась як зневоднена (1 група – $16,5 \pm 1,8$ у.о., 2 група – $16,9 \pm 1,9$ у.о.). За цим показником групи не відрізнялися між собою (рис. 6.20).

Після 10-тої доби відбулися позитивні зрушення в обох групах. У 1

групі рівень вологості став $22,3 \pm 2,4$ у.о., тобто залишився у межах зневодненої шкіри. У пацієнтів 2 групи цей показник майже досяг нижньої границі норми - $29,2 \pm 2,6$ у.о., достовірно перевищуючи результат у 2 групі ($p < 0,05$). Рівень вологості у 1 та 2 групах залишався значно нижчим за цей показник у групі контролю ($42,1 \pm 3,9$ у.о.).

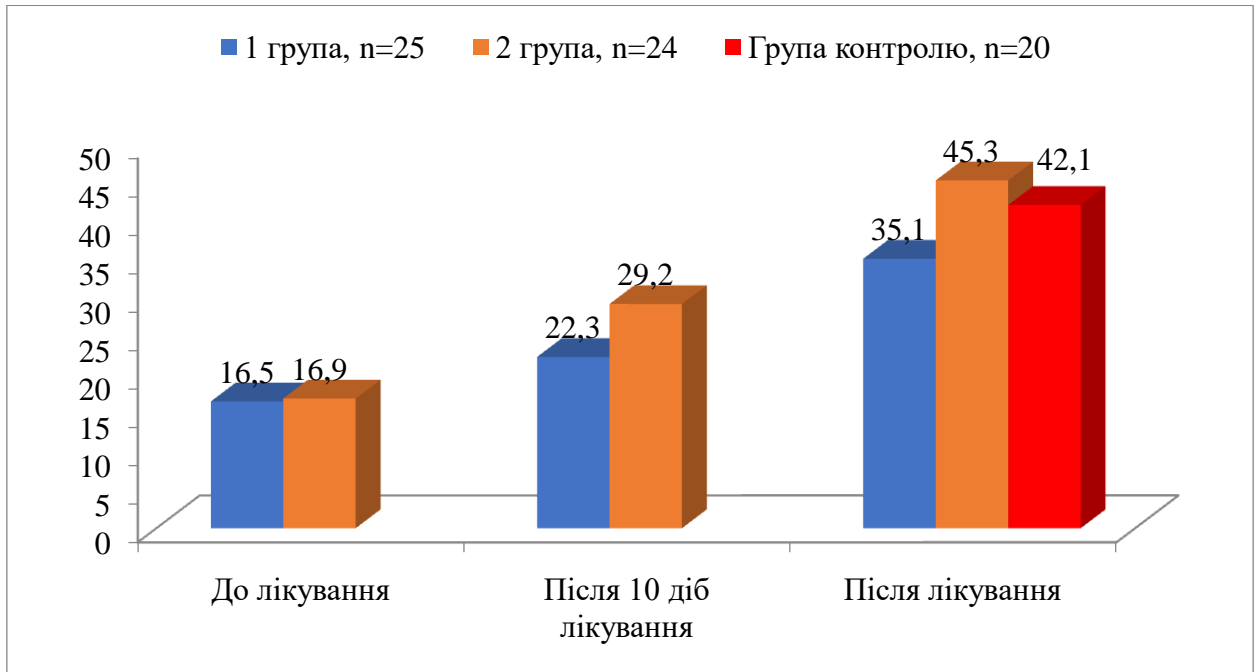


Рис. 6.20. Динаміка рівня вологості у процесі лікування, у.о.

Після лікування також спостерігалось істотне підвищення рівня вологості як у 1, так і у 2 групах, але найбільшим воно відбулося у 2 групі ($45,3 \pm 2,4$ у.о.), досягнувши значень групи контролю і межі зволоженої шкіри. У 1 групі цей параметр ($35,1 \pm 2,2$ у.о.) був достовірно меншим, ніж у 2 групі та групі контролю, що свідчить про ефективність застосування фонофорезу.

До лікування еластичність була майже однаковою в обох групах і перебувала у межах слабкої еластичності (1 група – $18,3 \pm 1,3$ у.о., 2 група – $18,5 \pm 1,3$ у.о., $p > 0,05$), поступаючи за цим показником особам групи контролю ($38,6 \pm 4,1$ у.о.) у 2,1 раза (рис. 6.18).

Після 10-тої доби лікування, незважаючи на позитивні зрушення, еластичність як у 1 групі ($22,7 \pm 1,5$ у.о.), так і у 2 групі ($27,6 \pm 2,1$ у.о.) залишилася на рівні слабкої, все ще достовірно відрізняючись від цього

показника у групі контролю. Причому рівень еластичності у 2 групі був достовірно вищим, ніж у 1 групі.

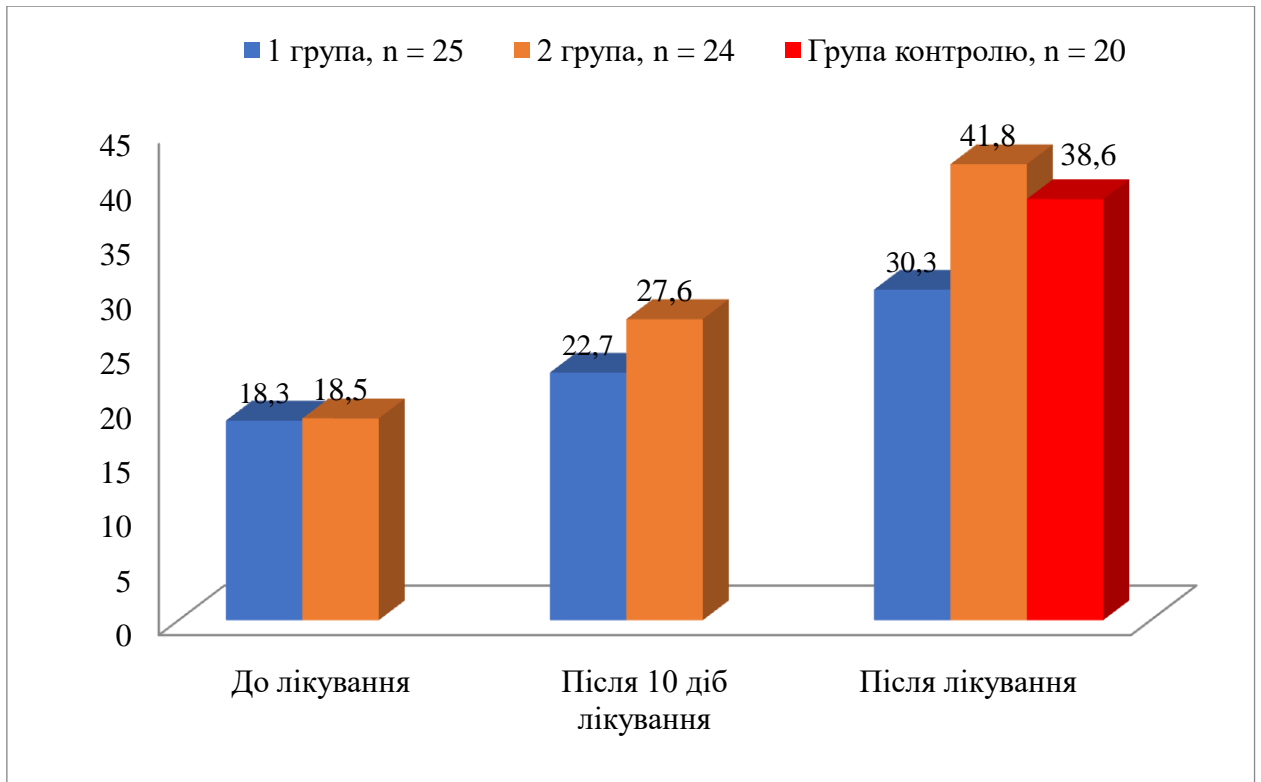


Рис. 6.21. Динаміка рівня еластичності у процесі лікування, у.о.

Після лікування рівень еластичності також достовірно покращився в обох групах, але, якщо цей показник у хворих 2 групи ($41,8 \pm 2,7$ у.о.) досяг значень осіб групи контролю, то у пацієнтів 1 групи ($30,3 \pm 2,2$ у.о.) він лише наблизився до нижньої границі нормальної еластичності. Отже, еластичність у хворих 2 групи стала нормальною, тоді як у пацієнтів 1 групи вона залишилася у межах слабкої, що свідчить про переваги застосування фонофорезу.

Гладкість до лікування в обох групах була зниженою на однаковому рівні (1 група – $21,8 \pm 1,5$ у.о.; 2 група – $21,6 \pm 1,5$ у.о.) і була меншою в 1,8 разу, ніж у осіб групи контролю ($38,3 \pm 3,4$ у.о.) (рис. 6.19).

Після 10-тої доби лікування відбулося достовірне підвищення гладкості шкіри в обох групах, але рівень цього параметра у 2 групі ($31,1 \pm 1,9$ у.о.) достовірно перевищував значення в осіб 1 групи ($26,5 \pm 1,8$ у.о.).

Слід зазначити, що гладкість у 2 групі навіть досягла нижньої границі норми, залишаючись достовірно нижчою, ніж у осіб групи контролю, тоді як у 1 групі цей показник залишився у межах зниженої гладкості.

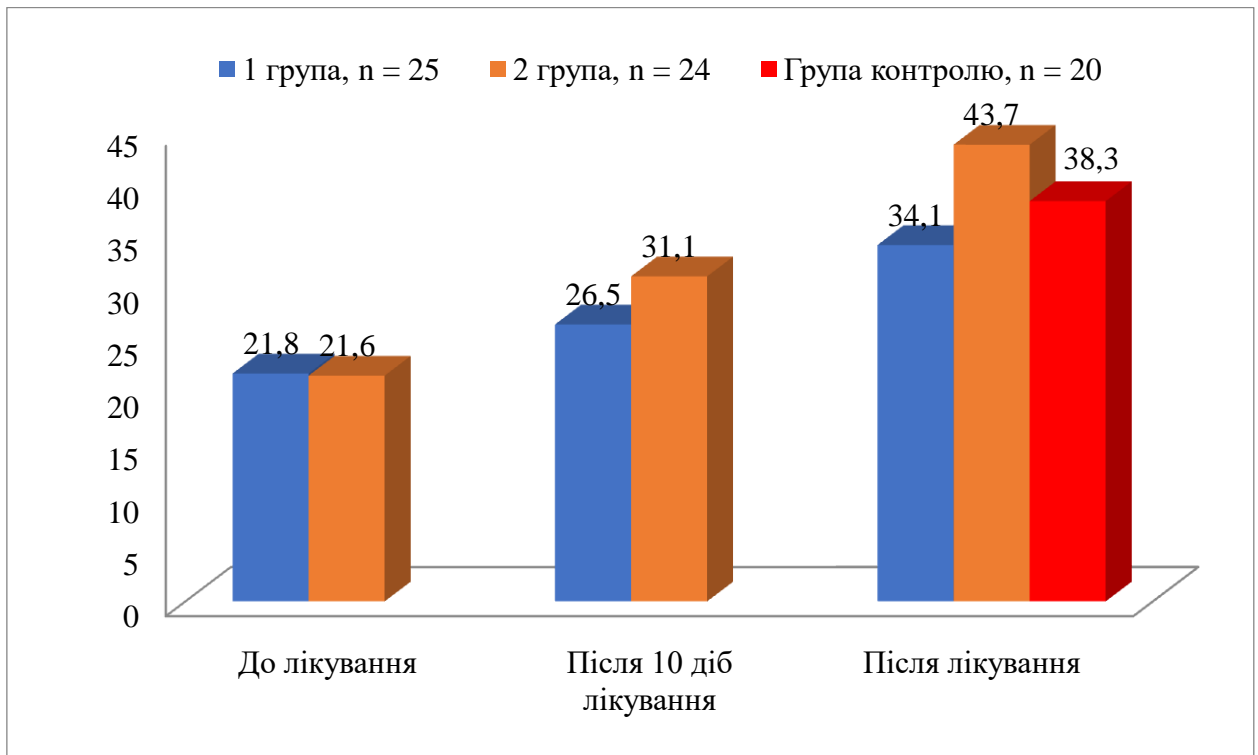


Рис. 6.22. Динаміка рівня гладкості у процесі лікування, у.о.

Після лікування гладкість шкіри в обох групах нормалізувалася і досягла значення осіб контрольної групи, але у хворих 1 групи ($34,1 \pm 2,1$ у.о.) цей показник був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів 2 групи ($43,7 \pm 2,2$ у.о.), що доводить доцільність приєднання фонофорезу до базисної терапії.

До лікування ознаки гіперпигментації спостерігалися в однаковому ступені як у 1 групі ($52,3 \pm 3,5$ у.о.), так і 2 групі ($52,5 \pm 3,5$ у.о.) (рис. 6.20). Після 10-тої доби лікування інтенсивність пігментації достовірно зменшилася в обох групах, але найбільше у хворих 2 групи ($38,9 \pm 2,7$ у.о.).

Наприкінці лікування спостерігалось подальше достовірне зниження пігментації в обох групах, але, якщо у 2 групі ($29,0 \pm 2,1$ у.о.) цей показник досяг значень осіб контрольної групи ($31,2 \pm 2,9$ у.о.), то у 1 групі рівень пігментації залишався достовірно більшим ($39,2 \pm 2,9$ у.о.), хоча і в межах нормальних величин.

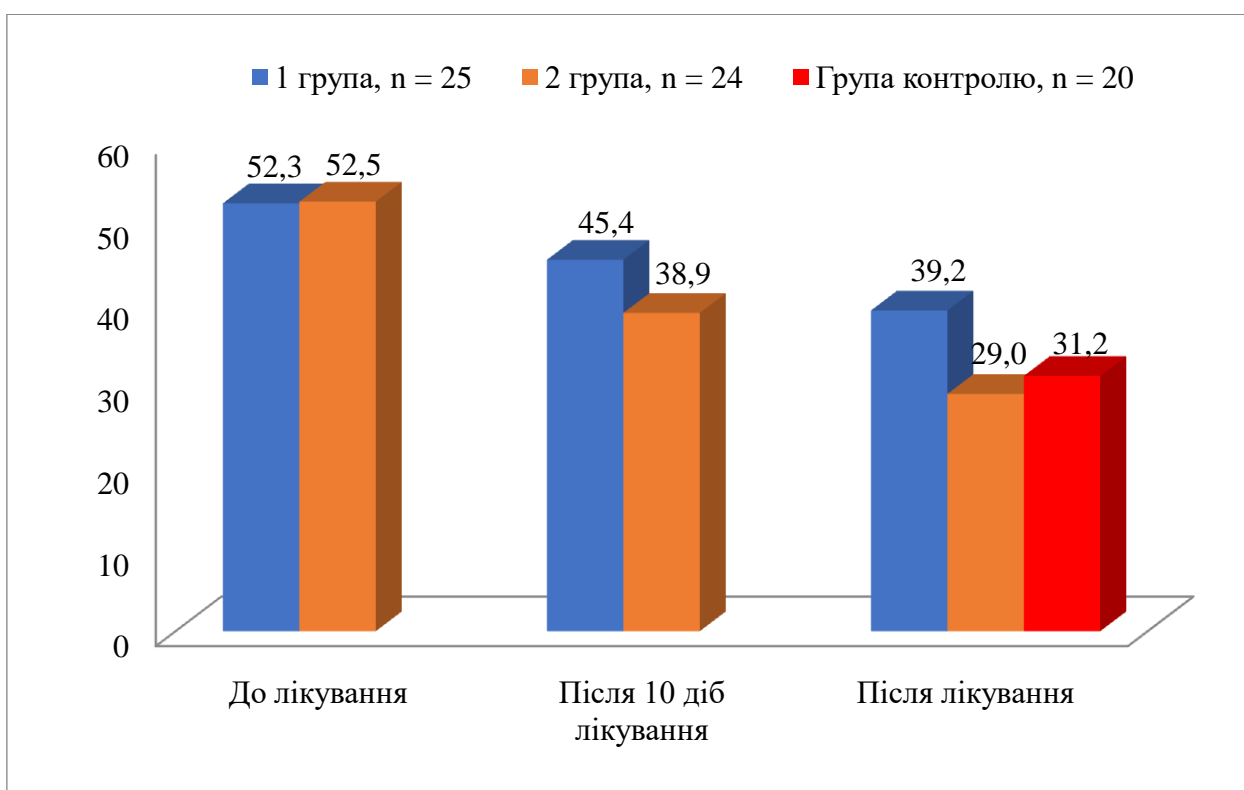


Рис. 6.23. Динаміка зниження гіперпігментації у процесі лікування, у.о.

Таким чином, використання фонофорезу для введення емоліенту сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості, еластичності, гладкості та пігментації) у хворих на АлД навіть із наявністю мутації гену FLG.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Інцидентність алергодерматозів (АлД) в Україні збільшилась з 160,1 у 2000 році до 208,1 на 100 тис. населення у 2016 році. У Харківському регіоні інтенсивний показник розповсюдженості АлД практично кожного року перевищував середньореспубліканський: 2002 р. - 182,9 проти 151,7; 2012 р. – 252,8 проти 199,1; 2017 рік - 254,2 проти 210,6 на 100 тис. населення [35]. Інтенсивний показник на 100 тис. населення та питома вага первинно виявлених випадків дерматозів в Україні також продемонстрували зростання захворюваності на АлД з 74,1 (1,83 %) у 2002 році до 89,8 (2,4 %) у 2017 році.

Саме тому, АлД – це не лише медична, але й економічна проблема, оскільки дебютуючи у ранньому дитинстві з тенденцією до розвитку більш тяжких форм захворювання, частими рецидивами та фармакорезистентністю у дорослих, призводить до порушення працездатності і, як наслідок, до значних економічних втрат [46, 52].

В останні роки багато наукових праць свідчать про суттєвість генетичної складової в розвитку АлД. Згідно з літературними даними, спадковість здійснюється за полігенним типом, при якому передається сукупність генетичних факторів, що призводять до формування клінічних маніфестацій (схильність).

Останніми роками активно обговорюється нова концепція патогенезу АД, в основі якої лежить, зокрема, уявлення про важливу роль підвищення проникності шкірного епітеліального бар'єру, пов'язану з мутаціями гена FLG (білку, необхідного для диференціювання клітин епідермісу і формування) – одного з ключових білків, присутніх в епідермісі шкіри вже на третьому місяці життя дитини і що перешкоджають втраті води через роговий шар. Мутації гена FLG розглядаються як основний чинник ризику розвитку АД [53, 106], особливо у пацієнтів з раннім його початком (до 2 років життя).

У наше дослідження було залучено 42 хворих на atopічний дерматит

(АД) та 40 пацієнтів з істиною екземою (ІЕ), які перебували під спостереженням у клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». З метою одержання більш достовірних результатів оцінки особливостей клінічних проявів та анамнезу захворювання, ретроспективно було проаналізовано історії хвороб 26 хворих на атопічний дерматит та 22 – на екзему, які лікувалися у зазначеному закладі за період 2013–2023 рр. Отже, усього досліджувалося 130 осіб (68 хворих на АД та 62 – ІЕ). Серед пацієнтів з екземою в дослідження увійшли здебільшого хворі з проявами посиленої ліхеніфікації, інфільтрації та інтенсивним свербіжем.

Серед 68 хворих на атопічний дерматит жінок було 37 (54,4 %), чоловіків – 31 (45,6 %). Із 62 пацієнтів з екземою жінок було 35 (56,5 %), чоловіків – 27 (43,5 %). Вік пацієнтів коливався від 18 до 73 років, у середньому - $48,2 \pm 6,7$ року.

У хворих ретельно проводився збір анамнезу: вік початку захворювання; етнічна належність; сезонність; наявність супутньої патології, спадковість, встановлення провокуючих факторів. У разі необхідності пацієнти були консультовані лікарями інших спеціальностей.

Із 130 осіб, що були залучені у дослідження, 49 хворих на АлД мали мутації 2282del14 у гені FLG. Після проведеного генотипування наявність мутацій 2282del14 у гені FLG було виявлено у 34 хворих на АД (26,2 %), з них 10 жінок (29,4 %) та 24 чоловіки (70,6 %) віком від 19 до 72 років. Серед пацієнтів з ІЕ таких виявилось 15 осіб (11,5 %), з яких жінок було 5 (33,3 %), чоловіків – 10 (66,7 %). Ці дані підтверджують світову статистику щодо схильності осіб чоловічої статі превалювати серед хворих на АД.

Для проведення аналізу клініко-анамнестичних даних усі пацієнти були поділені на дві групи. Пацієнти 1 групи мали мутації в гені FLG 2282del14 при АлД (49 осіб). Пацієнтами 2 групи стали хворі на АлД без мутацій (81 особа).

У виборці пацієнтів з АлД мутації в гені FLG було відзначено різні генотипічні варіанти: гетерозиготи (40 пацієнтів) та гомозиготи (9 пацієнтів)

за делецією 2282del14. Порівняння частоти зустрічальності не виявило розбіжностей між хворими на atopічний дерматит та екзему.

Вплив спадкової схильності у формуванні АД безсумнівний. У сучасній літературі зібрано велику кількість даних, що вказують на наявність АД у батьків чи родичів хворих [120, 131, 157]. При вивченні сімейного анамнезу хворих, що знаходилися під спостереженням, було встановлено, що у пацієнтів 1 групи спостерігалася більш виражена тенденція до спадкової схильності: по лінії матері – у 17 (34,7%) пацієнтів, батька – у 7(14,3%) пацієнтів, сестер (братів) – 13 (26,5%) пацієнтів, спадковість була відсутня – у 12 (24,5%) пацієнтів, тоді як у пацієнтів 2 групи: по лінії матері – у 19 (23,5%) пацієнтів, батька – у 5 (6,2%) пацієнтів, сестер (братів) – у 18 (22,2%) пацієнтів, відсутня – у 39 (48,1%) пацієнтів. Близнюків серед досліджених хворих не було.

Визначаючи стан ураження шкіри у хворих на atopічний дерматит за індексом SCORAD серед пацієнтів 1 групи встановлено, що у 1 (2,9%) пацієнта захворювання перебігало у легкому ступені (від 12,0 до 19,8 бала), у 23 (46,9%) пацієнтів – у середньотяжкому (показник коливався від 20,2 до 39,5 бала), а у 24 (48,9 %) хворих – у тяжкому (з коливаннями від 42,3 до 76 балів). У пацієнтів 2 групи діагностовано легкий ступінь у 4 (11,8 %) пацієнтів, середньо тяжкий – у 17 (50,0 %), тяжкий – у 13 (38,2 %).

За показником EASI легкий ступінь перебігу істинної екземи виявлено у 1 (6,7%) хворих 1 групи та у 8 (17,0%) - 2 групи, середній ступінь – у 7 (46,7%) хворих 1 групи та у 22 (46,8%) - 2 групи, тяжкий – у 7 (46,7%) хворих 1 групи та у 17 (36,2%) - 2 групи. Таким чином, в обох групах переважали хворі із середньотяжким ступенем тяжкості (1 група – 23 особи (46,9 %), 2 група – 39 (48,2 %)).

У групах хворих із мутацією FLG 2282del14 чи без неї оцінка ступеня важкості перебігу АД статистично значущих відмінностей не виявила. У кожній з них превалював середній ступінь тяжкості захворювання, проте слід зазначити що у хворих з мутацією 2282del14 дещо частіше зустрічалися тяжкі

випадки захворювання порівняно з хворими без даної мутації. Таким чином, наведені дані співпадають з літературними, в яких не знайдено чіткого взаємозв'язку мутації 2282del4 гену FLG з тяжкістю перебігу захворювання [107]

Аналіз об'єктивних клінічних симптомів у хворих на АлД доводить, що, основними об'єктивними симптомами захворювання були сухість шкіри (1 група – 37 осіб (75,5 %), 2 група – 44 (54,3 %) та ліхеніфікація (1 група – 29 осіб (59,2 %), 2 група – 45 (55,6 %)). Також доволі часто відзначалися еритема та екскоріації. Проте частка визначення жодного з об'єктивних симптомів захворювання крім сухості статистично значимо не відрізнялася між групами. Отже, серед хворих 1 групи сухість визначалася у 1,4 разу частіше, ніж у пацієнтів 2 групи. Причому цей симптом був більш вираженим навіть на неуражених ділянках шкіри хворих 1 групи, що відповідає літературним даним, згідно з якими мутації у гені FLG асоційовані з сухістю шкіри [118].

Таким чином, аналіз клініко-анамнестичних даних хворих на АлД дозволили виявити певні відмінності даних у разі наявності мутації 2282del14 у гені FLG та без мутації. Зазначені мутації сприяли більш ранньому дебюту захворювання (у ранньому дитинстві (51,0%) та юності – 30,6%), більшій спадковій схильності, підвищеній частоті виникнення сенсibilізації до алергенів побутового пилу (61,2% та 40,7%), харчових алергенів, пухово-пір'яних виробів (83,7% та 66,7%) і тварин (85,7% та 66,7%, відповідно). Також у хворих з мутацією гену FLG відзначено більшу відносну кількість випадків бронхіальної астми (14,3% та 2,5%), алергічного риніту (16,3% та 6,2%) та алергічного кон'юнктивіту (20,4% та 6,2%, відповідно), а також приєднання вторинної інфекції.

Серед об'єктивних клінічних симптомів привертало увагу переважання в 1,4 разу сухості у хворих з мутацією FLG, навіть на неуражених ділянках шкіри. У таких пацієнтів спостерігалось виражене дрібнопластинчасте лущення не лише в осередках ураження, але й на всій поверхні шкіри. Крім того, зазначена мутація спричиняли порушення сну навіть у періоди ремісії

Відомо, що функція шкірного бар'єру полягає в захисті організму від зовнішніх факторів, попереджує трансепідермальну втрату води, підтримує гідrataцію шкіри та осмотичний баланс внутрішніх тканин. Роль шкірного бар'єру виконує епідерміс (зокрема його роговий шар). Він складається з корнеоцитів, що вбудовані в матрицю з пластинчастих ліпідних шарів. За хімічним складом ці шари є комбінацією керамідів, насичених жирних кислот та холестерину (у співвідношенні 1:1:1). Навіть незначні дефекти у їх синтезі призводять до порушень процесів кератинізації. Збільшення сухості та трансепідермальна втрата води створюють умови для трансдермального надходження алергенів, що в результаті призводить до пошкоджень шкіри запального характеру.

FLG необхідний для контролю за трансепідермальною втратою води і підтримки гідrataції, а також для культивування і організації епідермісу [8, 119].

Для з'ясування впливу мутації гену FLG у хворих на АлД було проведено порівняльний аналіз функціональних параметрів шкіри, зокрема вологості, еластичності, гладкості та пігментації безпосередньо в осередках ураженої шкіри у пацієнтів з мутацією (1 група, 49 осіб) та без неї (2 група, 81 особа). До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб. Для дослідження зазначених параметрів було застосовано багатофункціональний портативний аналізатор для дерматоскопічної діагностики поверхні шкіри Aramo TS.

Рівень вологості у хворих 1 та 2 груп ($16,7 \pm 1,3$ і $24,1 \pm 1,4$ у.о., відповідно) виявився значно нижчим, ніж у групі контролю - $42,1 \pm 3,9$ у.о. Отже, шкіру в обох дослідних групах було розцінено як зневоднену. Слід зазначити, що цей показник у 1 групі був меншим у 1,4 рази, ніж у пацієнтів 2 групи, що свідчить про більшу сухість шкіри у хворих з мутацією.

Також для діагностики стану шкіри визначався рівень еластичності. Аналіз еластичності базується на фіксуванні змін положення шкіри і відновлення за рахунок вакуумного всмоктування. Еластичність у хворих як

1, так і 2 груп була оцінена як слабка ($18,4 \pm 1,2$ у.о. і $21,6 \pm 1,4$ у.о., відповідно) і була значно нижчою, ніж у групі контролю - $38,6 \pm 4,1$ у.о. Привертає увагу, що цей показник був достовірно гіршим у хворих з мутацією FLG.

У хворих також визначено гладкість шкіри. Вимірювання глибини та ширини тріщин, складок і зморшок дозволило оцінити стан шкіри в осередку. У хворих 1 групи цей показник становив $21,7 \pm 1,5$ у.о., а у хворих 2 групи – $25,4 \pm 1,6$ у.о., що вказувало на змінений рельєф шкіри зі зниженим показником гладкості, складчастість і зморшкуватість. Гладкість у осіб групи контролю була у межах норми - $38,3 \pm 3,4$ у.о., перевищуючи вказаний показник у хворих 1 та 2 груп відповідно у 1,8 і 1,6 рази. Також слід зазначити, що цей параметр був найгіршим у 1 групі, що вказувало на негативний вплив мутації FLG на нього.

Крім того, був визначений показник пігментації. Ступінь пігментації у хворих 1 групи становив $52,4 \pm 1,5$ у.о., достовірно не відрізняючись від цього параметра у 2 групі – $54,0 \pm 3,4$ у.о. Отже, у пацієнтів обох груп пігментація була посиленою (понад 50 у.о.) на відміну від осіб групи контролю - $31,2 \pm 2,9$ у.о., що може бути наслідком постзапальної реакції шкіри.

Таким чином, у хворих на АлД виявлено зниження показників вологості, еластичності, гладкості та пігментації шкіри, причому патологічні зміни перших трьох параметрів були більш вираженими у разі наявності мутації гену FLG. Отримані результати інструментальних досліджень структурно-функціональних параметрів шкіри вказують на необхідність врахування зазначених змін при обґрунтуванні призначення лікувально-профілактичних методів у хворих на АлД з мутацією гену FLG.

Багато дослідників вважають, що перебіг АлД часто супроводжується зміною мікробного пейзажу з появою транзиторних та переважанням окремих видів індигенних мікроорганізмів [68, 103], ускладнюється приєднанням вторинної інфекції через порушення протиінфекційного захисту [61]. Це найчастіше ускладнення перебігає у вигляді стрепто- і / або стафілодермії з характерними шкірними проявами на фоні загострення АД.

Для підтвердження цих даних нами було проведено вивчення якісного та кількісного складу уражених ділянок та інтактної шкіри 79 хворих на алергодерматози (37 пацієнтів з АД та 48 хворих на ІЕ), а також контрольних ділянок 20 практично здорових осіб репрезентативного віку і статі.

У процесі проведення досліджень вилучено 256 клінічних штамів мікроорганізмів від пацієнтів та 20 штамів від здорових волонтерів – представників 3 родів: *Corynebacterium* (непатогенні представники роду), *Micrococcus* та найбільш чисельна група - *Staphylococcus*. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від 10^4 до 10^7 КУО / см².

У результаті проведення мікробіологічних досліджень клінічного матеріалу, отриманого як з уражених та інтактних ділянок шкіри хворих, так і практично здорових осіб, встановлено домінування представників роду *Staphylococcus* (спільний відсоток вилучення сягав 90,3 % – 231 клінічний штам від хворих та 88,0 % – 22 штами від практично здорових осіб. При аналізі видового складу стафілокової компоненти мікробіоти шкіри, у структурі ізольованих клінічних штамів були виявлені *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. saprophyticus*, та ін., з переважанням трьох видів - *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, як в осередках ураження шкіри хворих, так і на шкірі практично здорових осіб. Різниця виявлялася у видовому складі стафілококів: відмічене переважання частоти вилучень *S. aureus* зі шкіри пацієнтів у порівнянні зі шкірою практично здорових осіб, де переважаючим (за кількістю вилучень) видом виявився *S. epidermidis*. Поява некоменсальних різновидів стафілококів з наявним патогенним потенціалом було відмітною особливістю шкіри більшості хворих.

Отримані у результаті дослідження дані, вказують, що у хворих на АД показники рівнів обсіменіння осередків ураження достовірно відрізнялись від показників контрольної групи та збільшувались паралельно збільшенню ступеня тяжкості дерматозу: так, у хворих на АД з помірним та важким ступенем тяжкості захворювань цей показник дорівнював $6,5 \pm 0,2$ lg КУО / см²

та $6,9 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$, відповідно, а у хворих на ІЕ - $5,8 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$ та $6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$, проти $4,1 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ у контрольній групі здорових осіб.

При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження у хворих з помірним та важком ступенем тяжкості АД та ІЕ показники достовірно відрізнялись: $6,5 \pm 0,2 \lg \text{ КУО / см}^2$ і $5,8 \pm 0,1 \lg \text{ КУО / см}^2$ та $6,9 \pm 0,2 \lg \text{ КУО / см}^2$ і $6,1 \pm 0,1 \lg \text{ КУО / см}^2$ відповідно. Особливо високі показники щільності колонізації визначались у групі хворих з важким АД – середній показник склав $6,9 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ від 5×10^5 до 10^8 КУО / см^2 , аналогічний показник у групі з важкою ІЕ склав $6,01 \pm 0,1 \lg \text{ КУО/см}^2$ від 5×10^5 до $5 \times 10^6 \text{ КУО / см}^2$, тобто у максимальних значеннях показники різнилися на два порядки.

Аналогічні значення були і при дослідженні інтактних ділянок шкіри хворих, особливо у осіб з важким ступенем захворювання АД.

Отримані нами дані, вказують, що по мірі збільшення ступеню тяжкості перебігу АлД збільшувались рівні мікробного обсіменіння інтактних ділянок шкіри хворих у порівнянні зі шкірою здорових осіб: так, у хворих з помірним та важким ступенем тяжкості цей показник склав $6,4 \pm 0,2 \lg \text{ КУО / см}^2$ та $6,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО / см}^2$ у хворих на АД та $5,7 \pm 0,2 \lg \text{ КУО / см}^2$ та $5,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ на ІЕ відповідно проти $4,3 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ у контрольній групі здорових осіб. При порівнянні означених показників у хворих з помірним та важким ступенем тяжкості АД та ІЕ показники достовірно відрізнялись: $6,4 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $5,7 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ та $6,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ і $5,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ відповідно. Також, як і при дослідженні рівнів обсіменіння ураженої шкіри, особливо високі показники щільності колонізації інтактних ділянок шкіри визначались у групі хворих з важким АД – середній показник склав $6,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ від 5×10^5 до 10^8 КУО / см^2 та з важкою ІЕ склав $5,8 \pm 0,2 \lg \text{ КУО/см}^2$ від 5×10^5 до $5 \times 10^6 \text{ КУО/см}^2$, хоча у максимальних значеннях показники різнилися на два порядки.

При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження та інтактною шкіри хворих як при АД, так і при ІЕ не було виявлено достовірної різниці у

рівнях мікробної колонізації при порівнянні однакових ступенів тяжкості дерматозів: $6,5 \pm 0,2 \lg \text{КУО}/\text{см}^2$ і $6,4 \pm 0,2 \lg \text{КУО} / \text{см}^2$ при помірному та $6,9 \pm 0,2 \lg \text{КУО} / \text{см}^2$ і $6,8 \pm 0,2 \lg \text{КУО} \text{ см}^2$ - при важкому ступеню тяжкості АД та $5,8 \pm 0,1 \lg \text{КУО}/\text{см}^2$ та $5,7 \pm 0,2 \lg \text{КУО}/\text{см}^2$ при помірному та $6,1 \pm 0,1 \lg \text{КУО}/\text{см}^2$ та $5,8 \pm 0,2 \lg \text{КУО}/ \text{см}^2$ - при важкому ступеню тяжкості ІЕ.

У результаті аналізу отриманих результатів одержано порівняльні дані відносно якісного та кількісного складу мікробіоценозу шкіри хворих на АД та практично здорових осіб. Отримані дані показали високу концентрацію золотистого стафілокока не лише у вогнищах ураження алергічним процесом, але й поза їх межами на шкірі осіб з atopічними проявами, у порівнянні з обсіменінням шкіри при екземі і у здорових осіб, а завдяки наявності суперантигенів може чинити алергізуючу дію як на організм людини взагалі, так і на шкірні покриви, а отже призводити до дебюту та прогресування алергодерматозів.

В останні роки надзвичайно велика увага приділяється дослідженню мікробіоценозу та penetрації мікроорганізмів у шкіру хворих на хронічні алергічні захворювання [114]. Значний перерозподіл співвідношення кількості та різноманітності бактерій нормофлори, що формують мікробіоту шкіри, та *S. aureus*, з переважанням останнього, призводить до підтримки імунного запалення та зниженню чутливості клітин імунної системи до дії гормонів з розвитком стероїдної резистентності [87].

Нами проведено вивчення розподілу домінуючих видів стафілококів у мікробіоценозах уражених та інтактних ділянок шкіри в залежності від ступеню тяжкості АД.

До групи з важким ступенем тяжкості захворювання було включено 16 осіб з АД, у яких за даними молекулярно-генетичних досліджень виявлена мутація гену FLG 2282, від котрих вилучено 58 клінічних штамів стафілококів (38 – з уражених ділянок шкіри та 20 – з інтактних). У двох хворих була визначена асоціація *S. aureus* з *S. epidermidis* та *S. aureus* з *S. haemolyticus*. Групу порівняння склало 20 практично здорових осіб

відповідного віку та статі, зі шкіри яких було ізолювано 25 штамів стафілококів.

У структурі мікробіоценозу шкіри, як в осередках ураження, так і на інтактній шкірі, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 73,4 % та 65,0 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 18 разів з уражених ділянок та у 16 разів з інтактних.

Кількість вилучень *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 10,7 % на уражених ділянках та 20,0 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Кількість вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри не відрізнялась з контрольною групою: 14,2 % та 15,0 % проти 16,0 % відповідно.

До групи з помірно-важким ступенем тяжкості АД була включена 21 особа, у котрих за даними молекулярно-генетичних досліджень не виявлено мутації гену FLG 2282, та яких сукупно вилучено 84 клінічних штами стафілококів (46 – з уражених ділянок шкіри та 38 – з інтактних). У двох хворих була визначена асоціація *S. aureus* з *S. epidermidis*.

У структурі мікробіоценозу шкіри хворих з помірно-важким АД, як в осередках ураження, так і на інтактній шкірі, також переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 58,7 % та 52,6 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 14,7 разів з уражених ділянок та у 13,2 разів з інтактних. Як і у хворих з важким АД кількість ізоляцій *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 15,2 % на уражених ділянках та 13,2 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Кількість вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри не відрізнялась з контрольною групою: 19,6 % та 21,1 % проти 16,0 % відповідно.

За результатами проведених досліджень встановлено, що кількість ізоляцій *S. aureus* зросла з 58,7 % (від хворих з помірно-важким ступенем тяжкості АД) до 73,4% з уражених ділянок та з 52,6 % до 65,0 % з інтактних, що свідчить про посилення дисбіотичних змін у структурі шкірної

мікробіоти хворих. У той же час кількість вилучень *S. epidermidis* знизилась з 15,2 % до 10,7 % з уражених ділянок та з 20,0 % до 13,2 % з інтактних, при цьому збільшення кількості вилучень штамів *S. aureus* сталося за рахунок зменшення кількості ізоляцій *S. epidermidis*, тобто більш агресивний мікроорганізм витискував інші види.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що при наявності мутацій гену FLG 2282 у хворих на АД, зростали дисбіотичні зміни у шкірному мікробіоценозі (хворі з важким ступенем тяжкості АД), так кількість вилучень штамів *S. aureus* у даної групи хворих перевищували показники контрольної групи більш ніж у 18 разів при дослідженні уражених ділянок (73,4 % проти 4,0 %) та у 16 разів при дослідженні інтактних (65,0 % проти 4,0 %), кількість ізоляцій *S. epidermidis* мала зворотну залежність—кількість вилучень зменшилась у 7,5 разів при дослідженні уражених ділянок (10,7 % проти 80,0 %) та у 4 рази при дослідженні інтактних (20,0 % проти 80,0 %).

До групи з помірно-важким та важким ступенем тяжкості ІЕ було включено 48 осіб, від яких вилучено 114 клінічних штамів стафілококів (76 – з уражених ділянок шкіри та 38 – з інтактних).

У структурі мікробіоценозу шкіри хворих на ІЕ, як в осередках ураження, так і на інтактній шкіри, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 42,1 % та 30,0 %, відповідно та перевищувала аналогічний показник в контрольній групі у 10,5 разів з уражених ділянок та у 7,5 разів з інтактних. Кількість вилучень *S. epidermidis* мала зворотну залежність: 18,4 % на уражених ділянках та 25,0 % на інтактних проти 80,0 % у контрольній групі здорових осіб. Звертає на себе увагу збільшення кількості вилучень *S. haemolyticus* з уражених та інтактних ділянок шкіри у порівнянні з контрольною групою: 28,9 % та 35,0 % проти 16,0 % відповідно. Отримані дані свідчать про наявні, але менш виражені у порівнянні з АД дисбіотичні порушення у мікробіоценозі хворих на ІЕ.

Можливості корекції ускладнень застосування топічних стероїдів

(розвиток атрофії шкіри, посилення ксерозу тощо) вивчено в експерименті шляхом застосування топічних стероїдів різного складу та модифікації (введення керамідів).

Було обрано наступні комбінації препаратів і відповідно морські свинки, що були розділені наступним чином (причому тваринам на обидва боки могли наноситися різні препарати, тому вони одночасно залучалися у дві групи): ІК – інтактний контроль (15 тварин); НфСи/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) (15); НфСиК/кр – нефторований кортикостероїд сильної дії (мометазон) + кераміди (15); НфСер/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) (14); НфСерК/кр – нефторований кортикостероїд середньої сили дії (метилпреднізолон) + кераміди (15); НфСи/м – нефторований кортикостероїд сильної дії (13); НфСиК/м – нефторований кортикостероїд сильної дії + кераміди (15).

Для досягнення поставленої мети було проведено експериментальне дослідження морфології шкіри морських свинок на моделі атрофії, що спричинена тривалою (14 днів) аплікацією топічних стероїдів різного складу.

Нанесення нефторованого кортикостероїду не спричиняло розвитку клінічно значущих атрофічних процесів в епідермісі шкіри морських свинок. Рівний майже на всьому проміжку епідермальний пласт переривався рідкісними ділянками стоншування або, навпаки, акантозу, у цілому ж по групі товщина шару не відрізнялася від інтактних показників. Дистрофічні процеси розвивалися як в епідермісі, так і в дермі, але не у значній мірі. Сосочковий шар дерми був осередково інфільтрований лейкоцитами, здебільшого перифолікулярно, набряклий.

Кераміди, додані до нефторованого кортикостероїду сильної дії, практично запобігли розвитку дистрофічних процесів у шкірі тварин. Простежувалися лише залишкові явища у вигляді гідропічної дистрофії окремих клітин шипуватого і зернистого шарів і набряки сосочкового шару дерми. Товщина епітеліального пласта деякою мірою була збільшеною

порівняно з групою НфСи/кр. Пласти на зрізах були досить рівні, без ділянок особливого стоншування або потовщення.

Нанесення метилпреднізолону у групі НфСер/кр призвело до розвитку значної атрофії епідермісу шкіри морських свинок.

Товщина епідермісу у цих тварин становила лише 63 % від контрольних величин. Паралельно розвивалися запально-дистрофічні процеси: набряки сосочкового шару дерми, значна лімфоїдна інфільтрація цих же зон, спонгіоз, вакуольна дистрофія кератиноцитів шипуватого і зернистого шарів, акантоліз.

Додавання керамідів запобігло розвитку запальних явищ, але набряки сосочкового шару як і раніше зустрічалися, кератиноцити з гідропічною дистрофією були поодинокими, так само, як і акантолітичні клітини в епідермісі. Звертає на себе увагу велика кількість мітотичних клітин, що ділилися, причому не тільки в базальному шарі епідермісу, а й у шипуватому, що відбувалося, як правило, лише при пошкодженні епідермального пласта. Результатом такого активного мітотичного поділу була зміна товщини епідермісу: потовщення на 146 % порівняно з групою НфСер/кр і на 54 % – з інтактним контролем.

Мазь мометазон (група НфСи/м) при нанесенні практично не призводила до атрофії (навіть локальної) шкіри тварин. Епідермальний пласт мав рівномірну на всьому проміжку товщину. З дистрофічних процесів, які можуть індукувати кортикостероїди, можна відзначити вакуолізацію кератиноцитів шипуватого і зернистого шарів, а також акантоліз – розплавлення міжклітинних містків і поява кулястих, окремо лежачих клітин.

Таким чином, досліджені кортикостероїди різною мірою призводять до розвитку атрофії шкіри експериментальних тварин. За ступенем впливу на такий показник, як товщина епідермісу препарати можна розподілити таким чином: метилпреднізолон (епідерміс стоншується на 37 % порівняно з інтактним контролем) – мазь мометазон (на 12 %) – крем мометазон (на 8 %).

Кераміди при додаванні до досліджуваних препаратів робили

селективну дію: чим істотніша атрофія, що індукована кортикостероїдами, тим відчутніше кераміди підсилювали проліферацію кератиноцитів та тим сильніше потовщувався епідерміс не тільки відносно позитивного, але й інтактного контролю. Якщо ж витончення було незначним, то і ефект від додавання керамідів не такий показовий.

Таким чином, для зовнішнього лікування хронічних дерматозів у хворих, що мають мутацію гену FLG, тобто вже до лікування мають характерні для цих станів зрушення з боку шкіри (атрофію, сухість, зневоднення, лущення тощо), доцільно застосовувати нефторовані топічні стероїди, зокрема мометазону фуроат, з додаванням керамідів. Препарати цього класу дозволяють уникнути побічних ефектів, що їх спричиняють чи поглиблюють топічні стероїди.

Результати експериментального дослідження впливу топічних стероїдів різного складу на шкіру морських свинок свідчать про наявність відмінностей між препаратами за ступенем їх дії на інтенсивність та розвиток патологічних процесів експериментальних тварин. Додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів запобігає травмуючого впливу гормонів, що особливо важливо для хворих на алергодерматози, особливо із мутацією гену FLG.

Удосконалення методів лікування хронічних поширених дерматозів є одним з найважливіших питань дерматології. Дослідження будови та функцій епідермального бар'єру спонукає до вдосконалення методів, що забезпечують корекцію його порушень при АД [165].

Одним з ефективних фізіотерапевтичних методів є метод вузькоспектрової фототерапії. Еритемогенна складова таких ламп невелика порівняно з широкосмуговою фототерапією, тому виражений терапевтичний ефект настає ще до виникнення еритеми на шкірі. Багато авторів вважають, що вузькоспектрова фототерапія UVB 311 нм надає більш виражену системну імунну відповідь порівняно з широкосмуговою фототерапією. Це виражається в активації натуральних кілерів,

лімфопроліферації та цитокинової відповіді [165].

Механічний фактор фонофорезу, зумовлений застосуванням ультразвукового тиску, значно підвищує проникність клітинних мембран, змінюється мікроциркуляція та колагенова структура тканин (виникає їх розпущення). У результаті підвищується функціональна активність клітин крові. Тепловий ефект під час фонофорезу призводить до зміни активності ферментів, покращення мікроциркуляції та підвищення еластичності тканин [134].

Оскільки стан більшості пацієнтів, які страждають на АД, поліпшується в сонячний (літній) період року, в лікуванні АД часто використовується штучне ультрафіолетове (УФ) випромінювання [136, 144].

Як показали останні дослідження науковців, вузькоспектрова фототерапія УФ-В-променями спектру 311 нм має виражену терапевтичну ефективність і є не менш результативною, ніж псорален у поєднанні з УФ-променями спектра А [76]. Цей метод передбачає випромінювання ультрафіолету спектру В таким чином, що виробляється тільки та довжина хвиль, яка оптимально підходить для лікування АД. Завдяки більшому фокусуванню променів зменшується й кількість лікувальних сеансів. До того ж, експерти вважають, що рівень потенційного ризику ускладнень при лікуванні вузькоспектровими УФ-В-променями значно нижчий, ніж при стандартній процедурі УФ-В-терапії, отож, саме цей метод може стати більш безпечним у складі комплексної терапії алергодерматозів. Він чинить імунорегуляторну дію, нормалізуючи баланс запальних і протизапальних факторів в ураженій шкірі. При цьому гальмується надмірний поділ клітин, висипання поступово бліднішають, стають менш щільними, зникає лущення, стихає свербіж [51, 66, 126].

На даний час, динаміка клінічних проявів алергодерматозів під впливом UVB-терапії вивчена ще недостатньо. Тому, для визначення терапевтичної ефективності запропонованого методу лікування, хворі на АД були поділені на дві клініко-терапевтичні групи: 1 група - 32 хворих (20

з АД та 12 з ІЕ) отримували UVB-311 нм терапію на фоні базисної терапії; до 2 групи увійшли 38 пацієнтів (24 з АД та 14 з ІЕ), які отримували лише базисну терапію [29].

Оцінювання за шкалою SCORAD (у хворих з АД) та за шкалою EASI (у хворих на ІЕ) виконано на початку дослідження (до призначення лікування), після 10 процедур, що включали 5 процедур фонофорезу топічного ГКС та керамідів та 5 процедур вузькоспектрової фототерапії (на 10-ту добу від початку терапії) та наприкінці лікування (після 15 процедур UVB та фонофорезу, тобто на 30-ту добу від початку лікування). Оцінювання перебігу захворювання здійснювали за динамікою загальної оцінки за шкалою SCORAD або EASI.

На початку лікування тяжкість атопічного дерматиту за шкалою SCORAD у хворих 1 групи становила $58,8 \pm 6,2$ бала; у хворих 2 групи – $54,7 \pm 6,3$. Тобто вихідний рівень тяжкості захворювання у хворих 2 групи був дещо нижчим, ніж у 1 групі, але статистично не достовірним ($p > 0,05$ за t-критерієм).

На 10-ту добу лікування величина SCORAD в 1 групі знизилась у середньому на $31,4 \pm 4,7\%$, складаючи $27,4 \pm 3,0$ бала. У 2 групі також зареєстровано позитивну динаміку, але величина SCORAD знизилась у меншому ступені – у середньому на $20,5 \pm 2,7\%$ до $34,2 \pm 2,9$ бала. Причому зазначений параметр у 1 групі був достовірно меншим, ніж у 2 групі.

На 30-ту добу лікування тяжкість захворювання за шкалою SCORAD у 1 групі значно знизилася до $7,1 \pm 1,2$ бала, тоді як у 2 групі цей показник становив $12,3 \pm 1,4$ бала. Тобто після лікування хворі, які отримували UVB-терапію, мали достовірно менші показники зазначеного параметра.

Отже, застосування запропонованих фізіотерапевтичних процедур призвело до більш значного зменшення тяжкості атопічного дерматиту за шкалою SCORAD. Тяжкість захворювання у хворих на екзему за шкалою EASI на початку дослідження в обох групах була майже однаковою ($p > 0,05$): у 1 групі – $32,3 \pm 3,1$ бала, у 2 групі – $31,9 \pm 3,1$ бала.

Після 10 процедур відбулося достовірне зниження показника EASI як у 1, так і 2 групі ($16,1 \pm 1,8$ і $20,3 \pm 2,1$ бала відповідно). Але слід зазначити, що динаміка цього показника була достовірно ліпшою у 1 групі ($p < 0,05$).

Наприкінці лікування показник EASI також достовірно знизився в обох групах. Привертало увагу, що цей показник у 1 групі - $6,3 \pm 0,9$ бала був у 1,9 разу меншим, ніж у хворих 2 групи - $11,8 \pm 1,3$ бала, що є свідченням позитивного впливу запропонованої UVB терапії.

До лікування еритема різного ступеня вираженості спостерігалася в усіх хворих. Причому розбіжність між групами за кількістю хворих з певним ступенем цього показника була незначною. Найбільше було хворих з максимальним ступенем вираженості (3 бали): 1 група – 13 осіб (40,6 %), 2 – 16 (42,1 %). На другому місці за чисельністю були пацієнти з помірним ступенем еритеми, що відповідав 2 балам: 1 група – 11 осіб (34,4 %), 2 – 12 (31,6 %). Решта хворих мала слабкий ступінь вираженості еритеми (1 бал): 1 група – 8 пацієнтів (25,0 %), 2 група – 10 (26,3 %).

Після 10-тої доби лікування відбулося зниження кількості хворих з максимальним ступенем вираженості еритеми, але найменше таких хворих залишилося у 1 групі (7 осіб, 21,9 %), яка отримувала запропоновану UVB терапію. Разом з тим, відбулося значне збільшення кількості хворих зі слабким ступенем еритеми за рахунок зниження вираженості цієї ознаки: 1 група – 12 осіб (37,5 %), 2 група – 14 (36,8 %). Під впливом UVB терапії еритема стала відсутньою у 3 (9,4 %) хворих 1 групи, тоді як у 2 групі такий хворий був лише 1 (2,6 %).

Після лікування еритема максимального ступеня вираженості не спостерігалася в жодного хворого. Під впливом запропонованого фізіотерапевтичного алгоритму, еритема помірною ступеня також не визначалася у пацієнтів 1 групи, на відміну від 2 груп, пацієнти якої отримували лише базисну терапію, де таких хворих залишилося 3 (7,9 %).

Наприкінці лікування відсутність еритеми спостерігалася у більшості хворих в обох групах, але найбільшим відсотком таких пацієнтів був у 1 групі

(27 осіб, 84,4 %). У 2 групі таких хворих було 27 (71,1 %). Крім того, пацієнтів з легким ступенем вираженості цієї ознаки також було менше у 1 групі (5 осіб, 15,6 %) порівняно з 2 групою (8 осіб, 21,1 %).

На початку лікування переважну більшість хворих турбував свербіж різної інтенсивності. Близько половини пацієнтів скаржилися на помірний свербіж: 1 група – 17 осіб (53,1 %), 2 група – 20 (52,6 %). На другому місці за чисельністю були хворі з вираженим свербіжем: 1 група – 11 осіб (34,4 %), 2 група – 12 (31,6 %). Решта хворих скарж щодо свербіжу не висувала: 1 група – 4 особи (12,5 %), 2 група – 6 (15,8 %). Різниці за кількістю хворих з певним рівнем цієї патологічної ознаки між групами не було ($p > 0,05$).

Після 10-тої доби лікування значно зменшилася кількість хворих з вираженим свербіжем, але найбільш виразними ці зміни були у 1 групі, в якій призначався запропонований фізіотерапевтичний алгоритм (5 осіб, 15,6 %), ніж у 2 групі (9 осіб, 23,7 %). Також відбулося зростання частки хворих з відсутністю свербіжу, причому більше у пацієнтів 1 групи (9 осіб, 28,1 %), ніж у 2 групі (8 осіб, 21,0 %). У цей термін питома вага хворих з помірним свербіжем майже не змінилася в обох групах.

Після лікування не залишилося хворих з вираженим свербіжем у 1 групі, тоді як у одного пацієнта (2,6 %) 2 групи все ще спостерігався свербіж інтенсивністю понад 5 балів. Частка пацієнтів з відсутністю свербіжу була значно більшою у 1 групі (87,5 %), ніж у 2 групі (60,6 %), натомість відсоток хворих з помірним свербіжем був меншим у 1 групі (18,8 %), ніж у 2 групі (36,8 %), що засвідчує більшу ефективність приєднання UVB терапії до базової.

Таким чином, динаміка клінічних проявів алергодерматозів свідчить про підвищення терапевтичної ефективності завдяки поєднанню вузькоспектрової UVB терапії з базисним лікуванням.

Хворі на АЛД вимагають постійного догляду за шкірою, навіть у періоди ремісії хвороби. Велике значення приділяється корекції сухості шкіри, яка зумовлена структурними змінами ліпідів епідермального шару. Дослідження епідермального бар'єру призвело до створення такого

терапевтичного напрямку в дерматології, як корнеотерапія [152]. Особливістю цього методу є здатність шкіри засвоювати жири, масла та кераміди, що нанесені на її поверхню та використовувати їх для відновлення власних ліпідів. Саме тому найбільш важливим у терапії АлД є використання спеціальних зволожуючих та відновлюючих шкіру засобів – емолієнтів.

Застосування емолієнтів у хворих на АлД, особливо АД, у період лікування є обов'язковою додатковою складовою терапії і значно впливає на регрес об'єктивних і суб'єктивних ознак захворювання, а в міжрецидивний період емолієнти є основною базовою зовнішньою терапією [7, 27].

Враховуючи генетично детерміновану тривалість регресу клінічних проявів алергодерматозів у хворих з мутаціями гену FLG, актуальним є вдосконалення методики застосування емолієнтів. Одним з шляхів вирішення цієї проблеми ми розглядали можливість використання введення емолієнту шляхом фонофорезу, що сприяє посиленню мікроциркуляції у пошкоджених тканинах підвищуючи функціональну активність клітин в зоні впливу.

Ультразвуковий вплив під час проведення фонофорезу підвищує судинну та епітеліальну проникність та сприяє депонуванню введених топічних засобів (фонофорез емолієнтів). Здатність ультразвукової хвилі пошкоджувати клітинну оболонку патогенних мікроорганізмів, дозволяє стверджувати о його бактерицидній дії. Вплив ультразвуку під час фонофорезу підвищує неспецифічну резистентність тканин та сприяю підвищенню бар'єрної функції шкір [126, 134].

Враховуючи терапевтичну дію методу, хворі на алергодерматози, що мали мутацію гену FLG (49 осіб), були поділені на дві групи: 1 група (25 осіб) – хворі, що отримували емолієнти шляхом зовнішнього застосування без фонофорезу; 2 група (24 особи) – хворі, що отримували емолієнт шляхом фонофорезу. Базисна терапія в обох групах не відрізнялася.

Фонофорез топічного засобу, що містить емолієнт, проводився курсом 15 процедур через день потужністю $0,4 \text{ Вт/см}^2$. Загальний курс терапії

становив 30 днів. Застосування запропонованого методу терапії сприяло кращому відновленню функціональних параметрів шкіри.

До лікування за рівнем вологості шкіра хворих обох груп характеризувалась як зневоднена (1 група – $16,5 \pm 1,8$ у.о., 2 група – $16,9 \pm 1,9$ у.о.). За цим показником групи не відрізнялися між собою.

Після 10-тої доби відбулися позитивні зрушення в обох групах. У 1 групі рівень вологості став $22,3 \pm 2,4$ у.о., тобто залишився у межах зневодненої шкіри. У пацієнтів 2 групи цей показник майже досяг нижньої границі норми – $29,2 \pm 2,6$ у.о., достовірно перевищуючи результат у 2 групі ($p < 0,05$). Рівень вологості у 1 та 2 групах залишався значно нижчим за цей показник у групі контролю – $42,1 \pm 3,9$ у.о.

Після лікування також спостерігалось істотне підвищення рівня вологості у всіх пацієнтів, але найбільшим воно відбулося у 2 групі – $45,3 \pm 2,4$ у.о., досягши значень групи контролю і межі зволоженої шкіри. У 1 групі цей параметр – $35,1 \pm 2,2$ у.о. був достовірно меншим, ніж у 2 групі та групі контролю, що свідчить про ефективність застосування фонофорезу.

До лікування еластичність була майже однаковою в обох групах і перебувала у межах слабкої еластичності : 1 група – $18,3 \pm 1,3$ у.о., 2 група – $18,5 \pm 1,3$ у.о. ($p > 0,05$), поступаючись за цим показником особам групи контролю – $38,6 \pm 4,1$ у.о. у 2,1 разу.

Після 10-тої доби лікування, незважаючи на позитивні зрушення, еластичність як у 1 групі – $22,7 \pm 1,5$ у.о., так і у 2 групі – $27,6 \pm 2,1$ у.о. залишилася на рівні слабкої, все ще достовірно відрізняючись від цього показника у групі контролю. Причому рівень еластичності у 2 групі був достовірно вищим, ніж у 1 групі.

Після лікування рівень еластичності також достовірно покращився в обох групах, але, якщо цей показник у хворих 2 групи ($41,8 \pm 2,7$ у.о.) досяг значень осіб групи контролю, то у пацієнтів 1 групи ($30,3 \pm 2,2$ у.о.) він лише наблизився до нижньої границі нормальної еластичності. Отже, еластичність у хворих 2 групи стала нормальною, тоді як у пацієнтів 1 групи вона

залишилася у межах слабкої, що свідчить про переваги застосування фонофорезу.

Гладкість до лікування в обох групах була зниженою на однаковому рівні (1 група – $21,8 \pm 1,5$ у.о.; 2 група – $21,6 \pm 1,5$ у.о.) і була меншою в 1,8 разу, ніж у осіб групи контролю ($38,3 \pm 3,4$ у.о.).

Після 10-тої доби лікування відбулося достовірне підвищення гладкості шкіри в обох групах, але рівень цього параметра у 2 групі ($31,1 \pm 1,9$ у.о.) достовірно перевищував значення в осіб 1 групи ($26,5 \pm 1,8$ у.о.). Слід зазначити, що гладкість у 2 групі навіть досягла нижньої границі норми, залишаючись достовірно нижчою, ніж у осіб групи контролю, тоді як у 1 групі цей показник залишився у межах зниженої гладкості.

Після лікування гладкість шкіри в обох групах нормалізувалася і досягла значення осіб контрольної групи, але у хворих 1 групи ($34,1 \pm 2,1$ у.о.) цей показник був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів 2 групи ($43,7 \pm 2,2$ у.о.), що доводить доцільність приєднання фонофорезу до базисної терапії. До лікування ознаки гіперпігментації спостерігалися в однаковому ступені як у 1 групі ($52,3 \pm 3,5$ у.о.), так і 2 групі ($52,5 \pm 3,5$ у.о.).

Після 10-тої доби лікування інтенсивність пігментації достовірно зменшилася в обох групах, але найбільше у хворих 2 групи ($38,9 \pm 2,7$ у.о.).

Наприкінці лікування спостерігалось подальше достовірне зниження пігментації в обох групах, але, якщо у 2 групі ($29,0 \pm 2,1$ у.о.) цей показник досяг значень осіб контрольної групи ($31,2 \pm 2,9$ у.о.), то у 1 групі рівень пігментації залишався достовірно більшим ($39,2 \pm 2,9$ у.о.), хоча і в межах нормальних величин.

Таким чином, використання фонофорезу для введення емоліенту сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості - $45,3 \pm 2,4$ у.о, еластичності - $27,6 \pm 2,1$ у.о., гладкості - $31,1 \pm 1,9$ у.о та пігментації - $29,0 \pm 2,1$ у.о) у хворих на АлД навіть із наявністю мутації гену FLG.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено науково-практичне завдання дерматовенерології з диференційованого підходу до обстеження та лікування хворих на алергодерматози з урахуванням особливостей клініки та патогенезу захворювання у носіїв мутації гену FLG.

1. У виборці хворих на алергодерматози з мутацією в гені FLG було відзначено різні генотипічні варіанти: гетерозиготи (81,6%) та гомозиготи (18,4%) за делецією 2282del14. При цьому загальна кількість хворих на atopічний дерматит з мутацією FLG досягала 26,2%, хворих на істинну екзему – 11,5%.
2. Клінічні дослідження хворих на алергодерматози дозволили виявити певні відмінності у клініко-анамнестичних даних у разі наявності мутації 2282del14 у гені FLG. Зокрема, більш ранній дебют захворювання (у ранньому дитинстві (51,0%) та юності – 30,6%), більшій спадковій схильності, підвищеній частоті виникнення у хворих на atopічний дерматит та істинну екзему сенсibiliзації до алергенів побутового пилу (61,2% та 40,7%), харчових алергенів, пухово-пір'яних виробів (83,7% та 66,7%) і тварин (85,7% та 66,7%, відповідно). Також у хворих з мутацією гену FLG (у порівнянні з хворими без мутацій) відзначено більшу відносну кількість випадків бронхіальної астми (14,3% та 2,5%), алергічного риніту (16,3% та 6,2%) та алергічного кон'юнктивіту (20,4% та 6,2%, відповідно), а також частіше приєднання вторинної інфекції. У хворих на АД з мутацією в гені FLG та без неї за індексом SCORAD важкий перебіг відзначався в 50% та 38,2% відповідно. У хворих на істинну екзему за індексом EASI тяжкий перебіг був у 46,7% з мутацією в гені FLG і 36,2%, відповідно, без мутацій.
3. При порівнянні рівнів обсіменіння осередків ураження у хворих на atopічний дерматит та істинну екзему з мутаціями у гені FLG та без мутацій, встановлені достовірні відмінності у рівнях колонізації шкіри:

6,5±0,2 lg КУО/см² і 5,8±0,1 lg КУО см² та 6,9±0,2 lg КУО см² і 6,1±0,1 lg КУО/см² відповідно. Особливо високі показники щільності колонізації визначались у групі хворих на алергодерматозами з мутаціями у гені FLG – середній показник дорівнював 6,9±0,2 lg КУО/см² (від 5x10⁵ до 10⁸ КУО/см²), проти 6,01±0,1 lg КУО/см² у групі з важкою істинною екземою (від 5x10⁵ до 5x10⁶ КУО/см²).

4. При вивченні особливостей фізіологічних змін шкіри хворих із мутаціями гену FLG та без них було з'ясовано, що у хворих з алергодерматозами виявлено зниження показників вологості (16,7±1,3 і 24,1±1,4 у.о., відповідно АД та ІЕ), еластичності (18,4±1,2 у.о. і 21,6±1,4 у.о., відповідно), гладкості (21,7± 1,5 у.о. та 25,4±1,6 у.о) та пігментації шкіри (понад 50 у.о. на відміну від осіб групи контролю - 31,2±2,9 у.о.), причому патологічні зміни перших трьох параметрів були більш вираженими у разі наявності мутації гену FLG.
5. Визначено, що топічні кортикостероїди різною мірою призводять до розвитку атрофії шкіри експериментальних тварин. За ступенем впливу на такий показник як товщина епідермісу препарати можна розподілити таким чином: метилпреднізолон (епідерміс стоншується на 37 % порівняно з інтактним контролем) – мазь мометазон (на 12 %) – крем мометазон (на 8 %). Для лікування хворих на алергодерматози доцільно використовувати мометазону фуруат з додаванням керамідів у формі крему чи мазі в залежності від гостроти запалення.
6. У групі хворих, що одержували UVB-терапію наприкінці лікування, зазначено достовірне зниження показника за шкалою SCORAD у середньому на 31,4±4,7%, досягаючи 27,4±3,0 балів. У групі базисної терапії також зареєстровано позитивну динаміку, але у меншому ступені – у середньому на 20,5±2,7% - до 34,2±2,9 балів.
7. Доведено достовірне підвищення гладкості шкіри хворих, що отримували емолієнти шляхом фонофорезу - 31,1±1,9 у.о. порівняно із застосуванням шляхом аплікації - 26,5±1,8 у.о. Використання

фонофорезу для введення емолієнту сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості - $45,3 \pm 2,4$ у.о, еластичності - $27,6 \pm 2,1$ у.о., гладкості - $31,1 \pm 1,9$ у.о та пігментації - $29,0 \pm 2,1$ у.о) у хворих на алергодерматози навіть із наявністю мутації гену FLG.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на алергодерматози рекомендується проводити обстеження на виявлення генетичної детермінації хвороби, а саме на визначення мутацій у гені FLG за делецією 2282del14, що дозволить прогнозувати особливості перебігу дерматозу та підвищити ефективність терапії.
2. Аналіз фізіологічних показників шкіри (вологість, еластичність, гладкість, вторинна гіперпігментація) дозволяє прогнозувати перебіг алергодерматозів та здійснювати диференційний підхід до призначення комплексного лікування хворим.
3. Хворим на алергодерматози у складі комплексної терапії є доцільним використання вузькоспектрової UVB-терапії 311 нм дозою $0,05-0,1$ Дж/см², курсом до 15 процедур через день (загальний курс терапії становить 30 днів).
4. Додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів запобігає травмуючому впливу гормонів, що особливо важливо для хворих із мутацією гену FLG.
5. Хворим на алергодерматози, особливо з генетичною детермінацією хвороби (наявністю мутації гену FLG 2282del14), є доцільним використання методу фонофорезу для введення емолієнту потужністю $0,4$ Вт/см², що сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості, еластичності, гладкості та пігментації), курсом до 15 процедур через день (загальний курс терапії становить 30 днів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айзятулов РФ, Полях ЯО, Бовтюк БА, Марченко АС. Атопічний дерматит: сучасний погляд на проблему. Дерматол. та венерол. 2018;3:80-1.
2. Александрук ОД Особливості CD-фенотипу лімфоцитів периферичної крові у дорослих хворих на атопічний дерматит під час загострення. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2021;4:16-22. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2021-4-16>
3. Александрук ОД. Вплив лікування на поверхневу мікробіому шкіри хворих на атопічний дерматит та хронічну істинну екзему. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2019;4(75):24-8. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-4-24>
4. Александрук ОД. Патогенетичні особливості атопічного дерматиту в дорослих. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2019;2(73):31-4. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-2-31>
5. Андрашко ЮВ, Пастушин БВ. Пробіотики як засіб профілактики атопічного дерматиту в розрізі доказової медицини. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2015;3(58):63-8.
6. Андрійчук ВБ. Досвід комбінованої зовнішньої терапії атопічного дерматиту, ускладненого вторинним інфікуванням. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2019;3:88-92. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-3-88>
7. Бардова КО. Атопічний дерматит у дорослих: принципи місцевого лікування і косметологічного догляду. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2016;4:59-64.
8. Білозоров ОП, Зуєва МІ, Частій ТВ. Показники сенсibiliзації до антигенів умовно-патогених грибів *malassezia* і *candida* у хворих на алергодерматози з мутаціями гену філагрину. Дерматол. та венерол. 2011;4:27-32.

9. Бойко ПІ. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (ВНЗ I–III р. а.). 2-е вид., переробл. і допов. К.: Медицина, 2015. 352 с.
10. Галникіна СО. Інноваційні аспекти догляду за шкірою у хворих на atopічний дерматит. Сімейна медицина. 2014;4:50-2.
11. Гарібех Е. Поліморфізм гена VDR (BsmI) у хворих на atopічний дерматит. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2022;3-4:5-11. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2022-3-4-5>
12. Деркач НВ. Алергоанамнез та шкірні прик-тести у дорослих, хворих на atopічний дерматит. Дерматол. та венерол. 2017;4(78):42-6.
13. Дитятковський ВО. Atopічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми Частина 1. Генотип-асоційовані механізми хвороб atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2017;12(4):498-504.
14. Дитятковський ВО. Atopічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми Частина 2. Перспективні генотип-асоційовані механізми та маркери хвороб atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2017;12(5):604-10.
15. Запольський МЕ, Лебедюк ММ, Маринюк ГС, Запольська ДМ, Тимофєєва ЛМ. Характеристика інфекційних ускладнень при середньотяжких та тяжких формах atopічного дерматиту. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2024;1:4-9. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2024-1-4>
16. Калюжна ЛД. Топічна фіксована комбінація в лікуванні алергодерматозів з бактеріальним та мікотичним ускладненням. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2014;4(55):85-8.
17. Калюжна ЛД, Гречанська ЛВ. Обґрунтування застосування імунобіотиків при алергійних захворюваннях шкіри. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2015;3(58):95-8.
18. Калюжна ЛД, Паппа ІВ. Особливості алергологічного статусу пацієнтів хворих на atopічний дерматит з урахуванням сімейної схильності. Дерматол. та венерол. 2015;2(68):49-60.

- 19.Калюжна ЛД, Петренко АВ. Обґрунтування антибактеріальної терапії атопічного дерматиту. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2019;3:83-7. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-3-83>
- 20.Керівництво з лікування атопічного дерматиту Європейського дерматологічного форуму, 2018. Дерматол. та венерол. 2018;2(80): 87-8.
- 21.Клінічна біохімія: підручник у 3-х т. Редактор Луньова ГГ. Львів: «Магнолія 2006», 2021. 316 с.
- 22.Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ. Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних особливостей перебігу атопічного дерматиту та справжньої екземи, обтяжених стафілококовою інфекцією. Дерматол. та венерол. 2020;1(87):8-16. <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-1-8-16>
- 23.Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Джораєва СК. Аналіз структури та антибіотикорезистентності шкірної біоти хворих на алергодерматози. Дерматол. та венерол. 2017;2(76):37-41.
- 24.Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Матюшенко ВП. Вивчення показників якості життя у хворих на алергодерматози у взаємозв'язку з психосоматичними порушеннями. Дерматол. та венерол. 2020;2(88):19-23. <http://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-2-19-23>
- 25.Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Маштакова ІО. Психосоматичні розлади у хворих на алергодерматози та їх корекція. Дерматол. та венерол. 2019;1(83):28-32. <http://doi.org/10.33743/2308-1066-2019-1-28-32>
- 26.Ляховська НВ, Куценко НЛ, Микитюк МВ, Кайдашев ІП. Клініко-анамнестичні особливості атопічної бронхіальної астми та їх зв'язок з показниками Т-регуляторних клітин і загального імуноглобуліну Е. Лікарська справа. 2014;3-4:26-30.
- 27.Маштакова ІО. Обґрунтування необхідності базової терапії у хворих на атопічний дерматит. Дерматол. та венерол. 2014;2(64):53-7.

- 28.Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Київ: МОЗ України. 69 с.
- 29.Наказ МОЗ України № 670 від 04.07.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Атопічний дерматит». Київ: МОЗ України. 36 с.
- 30.Охотнікова ОМ, Дуда ЛВ, Яковлева НЮ. Атопічний дерматит у дітей: диференційна діагностика (частина 1). Астма та алергія. 2021;2:49-59. <http://doi.org/10.31655/2307-3373-2021-2-49-59>
- 31.Охотнікова ОМ, Дуда ЛВ, Яковлева НЮ. Атопічний дерматит у дітей: диференційна діагностика (частина 2). Астма та алергія. 2022;1-2:59-72. <http://doi.org/10.31655/2307-3373-2022-1-2-59-72>
- 32.Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. Частина 1. Ліки України. 2018;1(217):39–46.
- 33.Резніченко НЮ, Дюдюн АД, Резніченко ГІ. Атопічний дерматит і екзема: екстрена допомога та ефективне лікування. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2019;3(74):58-68. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2019-3-58>
- 34.Руденко ВМ. Математична статистика: навч. посіб. К.: Центр учбової літератури, 2022. 304 с.
- 35.Солошенко ЕМ, Стулій ОМ, Рощенюк ЛВ. Захворюваність на поширені дерматози за даними звертання в лікувальні заклади шкірно-венерологічного та алергологічного профілю м. Харкова. Журн. дерматовенерол. та косметол. 2014;1-2(34):36-41.
- 36.Федорців ОЄ, Мочульська ОМ, Олійник ЯВ. Стан клітинного та гуморального імунітету, цитокиновий статус і медіатори запалення при атопічному дерматиті в дітей. Акт. питан. педіатр, акушер та гінекол. 2016;2:26-8.

37. Фоміна ЛВ, Дашук АМ, Добржанська ЄІ. Вивчення клінічних особливостей у хворих на хронічну екзему Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2021;4:23-7. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2021-4-23>
38. Хобзей КМ, Тимків ОБ. Ефективність лікування алергодерматозів оригінальним препаратом топічного мометазону фууроату в рутинній клінічній практиці. Укр. журн. дерматол, венерол, косметол. 2023;4:51-7. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2023-4-51>
39. Agrawal R, Hu A, Bollag WB. The Skin and Inflamm-Aging. *Biology (Basel)*. 2023 Nov 2;12(11):1396. doi: 10.3390/biology12111396
40. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):472-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x.
41. Alenazi SD. Atopic dermatitis: a brief review of recent advances in its management. *Dermatol Reports*. 2023 May 23;15(3):9678. doi: 10.4081/dr.2023.9678
42. Andersen HH, Elberling J, Sølvsten H, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L. Nonhistaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis. *Pain*. 2017 Sep;158(9):1780-91. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000980.
43. Andrade RDS, de Souza FIS, Aranda CS, Mallozi MC, Ferreira AC, Barreto TLN, et al. Antioxidant defense of children and adolescents with atopic dermatitis: Association with disease severity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024 Jan 1;52(1):65-70. doi: 10.15586/aei.v52i1.933.
44. Asiniwasis R, Merati N, Roesler J, Simpson EL, Aubry R, McMullen E, et al. The Social and Home Environment: Impacts of Determinants of Health on Atopic Dermatitis, Pathways Toward Solutions, and Unique Considerations for Rural and Remote North American Indigenous Populations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Feb;12(2):290-9. doi: 10.1016/j.jaip.2023.11.034.

45. Askin O, Altunkalem RN, Uzuncakmak TK, Toplu FŞ, Engin B. Erythroderma: A clinicopathological study of 47 cases from 2018 to 2020. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14342. doi: 10.1111/dth.14342
46. Augustin M, Misery L, von Kobyletzki L, Armario-Hita JC, Mealing S, Redding M. Unveiling the true costs and societal impacts of moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jul;36 (Suppl 7):3-16. doi: 10.1111/jdv.18168.
47. Baker P, Huang C, Radi R, Moll SB, Jules E, Arbiser JL. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties. *Cells.* 2023 Nov 30;12(23):2745. doi: 10.3390/cells12232745.
48. Bandier J, Johansen JD, Petersen LJ, Carlsen BC. Skin pH, atopic dermatitis, and filaggrin mutations. *Dermatitis.* 2014 May-Jun;25(3):127-9. doi: 10.1097/DER.0000000000000045.
49. Baumann R, Untersmayr E, Zissler UM, Eyerich S, Adcock IM, Brockow K, et al. Noninvasive and minimally invasive techniques for the diagnosis and management of allergic diseases. *Allergy.* 2021 Apr;76(4):1010-23. doi: 10.1111/all.14645
50. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* 2014 Nov 21;346(6212):954-9. doi: 10.1126/science.1260144.
51. Ben Mordehai Y, Barzilai A, Dalal A, Pavlotsky F. Long-Term Narrowband UV-B Efficacy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* 2022 Jul-Aug 01;33(4):282-6. doi: 10.1097/DER.00000000000000810
52. Beretzky Z, Koszorú K, Rencz F, Hajdu K, Borza J, Bodai K, et al. Societal costs and health related quality of life in adult atopic dermatitis. *BMC Health Serv Res.* 2023 Aug 14;23(1):859. doi: 10.1186/s12913-023-09840-7.
53. Bhatia R, Gupta V. Exploring filaggrin gene polymorphisms in Indian children with atopic dermatitis: Hitherto an uncharted territory. *Indian J*

- Dermatol Venereol Leprol. 2023 Nov-Dec;89(6):795-6. doi: 10.25259/IJDVL_1055_2023.
54. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5.
55. Bouwstra JA, Nădăban A, Bras W, McCabe C, Bunge A, Gooris GS. The skin barrier: An extraordinary interface with an exceptional lipid organization. *Prog Lipid Res*. 2023 Nov;92:101252. doi: 10.1016/j.plipres.2023.101252.
56. Braschi É, Moe SS. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis. *Can Fam Physician*. 2023 Nov;69(11):773-4. doi: 10.46747/cfp.6911773.
57. Breuer K, Werfel T. Atopic Dermatitis. In: John S, Johansen J, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach H (eds). *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer, Cham. 1-17 p. http://doi.org/10.1007/978-3-319-40221-5_20-2.
58. Brüssow H. Turning the inside out: the microbiology of atopic dermatitis. *Environ Microbiol*. 2016 Jul;18(7):2089-102. doi: 10.1111/1462-2920.13050.
59. Celebi Sözener Z, Cevhertas L, Nadeau K, Akdis M, Akdis CA. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun;145(6):1517-28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024.
60. Chan A, Terry W, Zhang H, Karmaus W, Ewart S, Holloway JW, et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2018 Feb;48(2):147-55. doi: 10.1111/cea.13077.
61. Chaudhary PP, Myles IA, Zeldin J, Dabdoub S, Deopujari V, Baveja R, et al. Shotgun metagenomic sequencing on skin microbiome indicates dysbiosis exists prior to the onset of atopic dermatitis. *Allergy*. 2023 Oct;78(10):2724-31. doi: 10.1111/all.15806.

62. Chawla HS, Kosta S, Namdeo C, Kataria R, Bhatia K, Sahu R, et al. Genotype Study of Filaggrin Gene Loss-of-Function Mutations in Central India Population with Atopic Dermatitis and Ichthyosis Vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 2023 Aug 29;14(5):611-5. doi: 10.4103/idoj.idoj_636_22.
63. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, Boyle J, Fonacier L, Gelfand JM, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J Invest Dermatol.* 2019 Mar;139(3):583-90. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028.
64. Chittock J, Kay L, Brown K, Cooke A, Lavender T, Cork MJ, Danby SG. Association between skin barrier development and early-onset atopic dermatitis: A longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Mar;153(3):732-41.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.017.
65. Danby SG, Andrew PV, Brown K, Chittock J, Kay LJ, Cork MJ. An Investigation of the Skin Barrier Restoring Effects of a Cream and Lotion Containing Ceramides in a Multi-vesicular Emulsion in People with Dry, Eczema-Prone, Skin: The RESTORE Study Phase 1. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020 Oct;10(5):1031-41. doi: 10.1007/s13555-020-00426-3.
66. Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol.* 2017 Nov-Dec;92(6):801-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175958.
67. Dębińska A, Danielewicz H, Sozańska B. Genetic Variants in Epidermal Differentiation Complex Genes as Predictive Biomarkers for Atopic Eczema, Allergic Sensitization, and Eczema-Associated Asthma in a 6-Year Follow-Up Case-Control Study in Children. *J Clin Med.* 2022 Aug 19;11(16):4865. doi: 10.3390/jcm11164865.
68. Dewi DAR, Perdiyana A, Wiliantari NM, Nadhira F, Arkania N, Salsabila CA, et al. Managing the Skin Microbiome as a New Bacteriotherapy for

- Inflammatory Atopic Dermatitis. *Cureus*. 2023 Nov 14;15(11):e48803. doi: 10.7759/cureus.48803.
- 69.Dhar S, De A, Saha A, Chitnis KR, Mane A, Dhoot D, et al. Intermittent or Sequential Topical Tacrolimus in Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Dec 16;15(12):e50640. doi: 10.7759/cureus.50640.
- 70.Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1337-43. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
- 71.Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018 Aug;27(8):847-51. doi: 10.1111/exd.13693.
- 72.Engebretsen KA, Kezic S, Jakasa I, Hedengran A, Linneberg A, Skov L, et al. Effect of atopic skin stressors on natural moisturizing factors and cytokines in healthy adult epidermis. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):679-88. doi: 10.1111/bjd.16487.
- 73.Eyerich K, Ring J. Epidemiology of Atopic Eczema. In: *Atopic Dermatitis - Eczema*. Springer, Cham. http://doi.org/10.1007/978-3-031-12499-0_2.
- 74.Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023 May;20(5):448-74. doi: 10.1038/s41423-023-00992-4.
- 75.Fania L, Moretta G, Antonelli F, Scala E, Abeni D, Albanesi C, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2684. doi: 10.3390/ijms23052684.
- 76.Fernández-Guarino M, Aboin-Gonzalez S, Barchino L, Velazquez D, Arsuaga C, Lázaro P. Treatment of moderate and severe adult chronic atopic dermatitis with narrow-band UVB and the combination of narrow-

- band UVB/UVA phototherapy. *Dermatol Ther.* 2016 Jan-Feb;29(1):19-23. doi: 10.1111/dth.12273.
- 77.Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020 May 15;101(10):590-8.
- 78.Fu S, Gong M, Xing G. Relationship between chemical industrial environment and allergic skin diseases. *Acta Biochim Pol.* 2023 Dec 3;70(4):899-904. doi: 10.18388/abp.2020_6797.
- 79.Furue K, Ito T, Tsuji G, Esaki H, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Does mechanical scratching cause the recruitment of T-helper 17 cells in atopic dermatitis? *J Dermatol.* 2019 Nov;46(11):e436-7. doi: 10.1111/1346-8138.15011.
- 80.Gan C, Mahil S, Pink A, Rodrigues M. Atopic dermatitis in skin of colour. Part 1: new discoveries in epidemiology and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2023 Jun 5;48(6):609-16. doi: 10.1093/ced/llad111.
- 81.González-Tarancón R, Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Rupérez E, Hernández-Martín A, Rello L, et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jan;37(1):98-102. doi: 10.1111/pde.14025.
- 82.Gu C, Yao X, Li W. Burden of Disease; the Current Status of the Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis in China. *J Clin Med.* 2023 Aug 18;12(16):5370. doi: 10.3390/jcm12165370.
- 83.Haider S, Granell R, Curtin JA, Holloway JW, Fontanella S, Hasan Arshad S, et al. Identification of eczema clusters and their association with filaggrin and atopic comorbidities: analysis of five birth cohorts. *Br J Dermatol.* 2023 Dec 20;190(1):45-54. doi: 10.1093/bjd/ljad326.
- 84.Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92:44-7. doi:10.2340/00015555924447
- 85.Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic

- dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001 Feb;10(1):11-8. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x
- 86.Harkins CP, Pettigrew KA, Oravcová K, Gardner J, Hearn RMR, Rice D, et al. The Microevolution and Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Colonization during Atopic Eczema Disease Flare. *J Invest Dermatol*. 2018 Feb;138(2):336-43. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.023.
- 87.Harvey J, Lax SJ, Lowe A, Santer M, Lawton S, Langan SM, et al. The long-term safety of topical corticosteroids in atopic dermatitis: A systematic review. *Skin Health Dis*. 2023 Aug 16;3(5):e268. doi: 10.1002/ski2.268.
- 88.Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, Jahanbani-Ardakani H, Abtahi SH. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*. 2017 Apr 26;22:53. doi: 10.4103/jrms.JRMS_1050_16.
- 89.Hausmann C, Hertz-Kleptow D, Zoschke C, Wanjiku B, Wentzien-Odenthal A, Kerscher M, et al. Reconstructed Human Epidermis Predicts Barrier-Improving Effects of *Lactococcus lactis* Emulsion in Humans. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(2):72-80. doi: 10.1159/000495255.
- 90.Heo WI, Park KY, Jin T, Lee MK, Kim M, Choi EH, et al. Identification of novel candidate variants including COL6A6 polymorphisms in early-onset atopic dermatitis using whole-exome sequencing. *BMC Med Genet*. 2017 Jan 26;18(1):8. doi: 10.1186/s12881-017-0368-9.
- 91.Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, Radbruch M, Mundhenk L, Schäfer-Korting M, et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and β -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*. 2016 Mar;136(3):631-9. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.007.
- 92.Hoover JK, Eggink LL. The Discovery and Function of Filaggrin. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1455. doi: 10.3390/ijms23031455.

- 93.Hoyer A, Rehbinder EM, Färdig M, Asad S, Lødrup Carlsen KC, Endre KMA, et al. Filaggrin mutations in relation to skin barrier and atopic dermatitis in early infancy. *Br J Dermatol*. 2022 Mar;186(3):544-52. doi: 10.1111/bjd.20831.
- 94.Imokawa G. Cutting Edge of the Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Sphingomyelin Deacylase, the Enzyme Involved in Its Ceramide Deficiency, Plays a Pivotal Role. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 5;22(4):1613. doi: 10.3390/ijms22041613.
- 95.Jang H, Matsuda A, Jung K, Karasawa K, Matsuda K, Oida K, et al. Skin pH Is the Master Switch of Kallikrein 5-Mediated Skin Barrier Destruction in a Murine Atopic Dermatitis Model. *J Invest Dermatol*. 2016 Jan;136(1):127-35. doi: 10.1038/JID.2015.363.
- 96.Janmohamed SR, Grosber M, Eichenfield LF, Ring J, Gutermuth J. Medical algorithm: Diagnosis of atopic dermatitis in early childhood (part I). *Allergy*. 2021 Jan;76(1):403-6. doi: 10.1111/all.14638.
- 97.Janmohamed SR, Ring J, Eichenfield LF, Gutermuth J. Medical algorithm: Treatment of atopic dermatitis in early childhood (part II). *Allergy*. 2021 Jan;76(1):407-10. doi: 10.1111/all.14512.
- 98.Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6.
- 99.Kemény L, Nagy N, Csoma Z, Szabó K, Eros G. Pharmacological Targeting of the Epidermal Barrier. *Curr Pharm Des*. 2016;22(35):5373-81. doi: 10.2174/1381612822666160726094947.
100. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):1031-9.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.989.

101. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 May;10(3):207-15. doi: 10.4168/aair.2018.10.3.207.
102. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
103. Kim K, Jang H, Kim E, Kim H, Sung GY. Recent advances in understanding the role of the skin microbiome in the treatment of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2023 Dec;32(12):2048-61. doi: 10.1111/exd.14940.
104. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res.* 2021 Jan;44(1):36-48. doi: 10.1007/s12272-021-01305-x.
105. Konya V, Mjösberg J. Lipid mediators as regulators of human ILC2 function in allergic diseases. *Immunol Lett.* 2016 Nov;179:36-42. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.006.
106. Laczynski CMM, Machado Filho CDS, Miot HA, Christofolini DM, Rodart IF, Criado PR. Prevalence of filaggrin gene polymorphisms (exon-3) in patients with atopic dermatitis in a multiracial Brazilian population. *An Bras Dermatol.* 2023 Mar-Apr;98(2):236-9. doi: 10.1016/j.abd.2022.04.005.
107. Landeck L, Visser M, Skudlik C, Brans R, Kezic S, John SM. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy. *Br J Dermatol.* 2012 Dec;167(6):1302-9. doi: 10.1111/bjd.12035.
108. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:769-79. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
109. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2020 Jan;97(1):2-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.002.

110. Lindsey M. LePoidevin, Dylan E. Lee, Vivian Y. Shi. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2019 Jan;36(1):36-65. <http://doi.org/10.1111/pde.13678>
111. Luger T, Adaskevich U, Anfilova M, Dou X, Murashkin NN, Namazova-Baranova L, et al. Practical algorithm to inform clinical decision-making in the topical treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Aug;48(8):1139-48. doi: 10.1111/1346-8138.15921.
112. Manti S, Chimenz R, Salpietro A, Colavita L, Pennisi P, Pidone C, et al. Atopic dermatitis: expression of immunological imbalance. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 Apr-Jun;29(2 Suppl 1):13-7.
113. Moar A, Bruni M, Schena D, Rigotti E, Colato C, Novelli A, et al. Netherton syndrome plus atopic dermatitis: Two new genetic mutations in the same patient. *Clin Case Rep.* 2021 Nov 25;9(11):e05108. doi: 10.1002/ccr3.5108.
114. Mohammad S, Karim MR, Iqbal S, Lee JH, Mathiyalagan R, Kim YJ, et al. Atopic dermatitis: Pathophysiology, microbiota, and metabolome - A comprehensive review. *Microbiol Res.* 2024 Apr;281:127595. doi: 10.1016/j.micres.2023.127595.
115. Mohammed D, Hirata K, Hadgraft J, Lane ME. Influence of skin penetration enhancers on skin barrier function and skin protease activity. *Eur J Pharm Sci.* 2014 Jan 23;51:118-22. doi: 10.1016/j.ejps.2013.09.009.
116. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022 May 10;23(10):5318. doi: 10.3390/ijms23105318.
117. Mosam A, Todd G. Global epidemiology and disparities in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2023 May 24;188(6):726-37. doi: 10.1093/bjd/ljad042
118. Mu Z, Zhang J. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:107-40. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_4.

119. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 (Suppl 1):8-16. doi: 10.1159/000370220.
120. O'Connor C, Livingstone V, Hourihane JOB, Irvine AD, Boylan G, Murray D. Parental atopy and risk of atopic dermatitis in the first two years of life in the BASELINE birth cohort study. *Pediatr Dermatol.* 2022 Nov;39(6):896-902. doi: 10.1111/pde.15090.
121. Ogonowska P, Gilaberte Y, Barańska-Rybak W, Nakonieczna J. Colonization With *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis Patients: Attempts to Reveal the Unknown. *Front Microbiol.* 2021 Jan 11;11:567090. doi: 10.3389/fmicb.2020.567090.
122. Ota M, Sasaki T, Ebihara T, Yokosawa E, Murakami Y, Matsunaka H, et al. Filaggrin-gene mutation has minimal effect on the disease severity in the lesions of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Nov;48(11):1688-99. doi: 10.1111/1346-8138.16087.
123. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441-6. doi: 10.1038/ng1767.
124. Pandey R, Jangid A, Vinjamuri RG, Ramaswamy R. Modelling of indirect cell-cell interaction networks mediated by IFN γ /IL-4 cytokine involved in atopic dermatitis. *J Theor Biol.* 2023 Jan 7;556:111291. doi: 10.1016/j.jtbi.2022.111291.
125. Pavel AB, Song T, Kim HJ, Del Duca E, Krueger JG, Dubin C, et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Oct;144(4):1011-24. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013.
126. Pérez Feal P, Estany Gestal A, Rodríguez-Tubío Dapena S, Rodríguez Granados MT. Narrowband UV-B Phototherapy in Patients With Atopic Dermatitis: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Hospital.

- Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2020 Oct;111(8):700-2. doi: 10.1016/j.ad.2019.10.005.
127. Peters N, Peters AT. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Nov 1;40(6):433-6. doi: 10.2500/aap.2019.40.4265.
128. Rafei-Shamsabadi DA, Klose CSN, Halim TYF, Tanriver Y, Jakob T. Context Dependent Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Skin Inflammation. *Front Immunol.* 2019 Nov 6;10:2591. doi: 10.3389/fimmu.2019.02591.
129. Rajeshwari KA, Thomas MM, Nagaraj G. Filaggrin Gene Mutation in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis: A Look into Indian Gene Pool, a Pilot Study. *Indian J Dermatol.* 2023 Mar-Apr;68(2):135-40. doi: 10.4103/ijd.ijd_403_22.
130. Rasool R, Shafi T, Bhat IA, Khursheed S, Manzoor S, Qadri Q, et al. Association of epidermal differentiation complex (EDC) genetic variants with House Dust Mite sensitization in Atopic Dermatitis Patients. *Immunobiology.* 2022 May;227(3):152214. doi: 10.1016/j.imbio.2022.152214.
131. Ravn NH, Halling AS, Berkowitz AG, Rinnov MR, Silverberg JI, Egeberg A, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr;145(4):1182-93. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.899.
132. Redhu D, Franke K, Aparicio-Soto M, Kumari V, Pazur K, Illerhaus A, et al. Mast cells instruct keratinocytes to produce thymic stromal lymphopoietin: Relevance of the tryptase/protease-activated receptor 2 axis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):2053-61.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.029
133. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T, editors. *Handbook of Atopic Eczema* Springer Science & Business Media; 2006. 613 p.

134. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016 Sep-Oct;34(5):607-13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011.
135. Rojo A, Aguinaga A, Monecke S, Yuste JR, Gastaminza G, España A. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;33(4):651-8. doi: 10.1007/s10096-013-2000-z.
136. Rossi M, Damiani C, Arisi M, Tomasi C, Tonon F, Venturini M, et al. Definition of the Clinical Characteristics of Patients with Moderate and Severe Atopic Dermatitis for Whom Narrow-Band UVB (NB-UVB) and Medium-Dose UVA1 Phototherapies Are Still Valuable Treatment Options at the Age of Biologics. *J Clin Med.* 2023 May 5;12(9):3303. doi: 10.3390/jcm12093303.
137. Salava A, Salo V, Remitz A. Keratosis pilaris and filaggrin loss-of-function mutations in patients with atopic dermatitis - Results of a Finnish cross-sectional study. *J Dermatol.* 2022 Sep;49(9):928-32. doi: 10.1111/1346-8138.16477.
138. Salim F, Gunawan H, Suwarsa O, Sutedja E. Increased Expression of Toll-Like Receptor (TLR) 2 and TLR6 on Peripheral Blood Monocytes by Induction of Staphylococcal Enterotoxin B During Exacerbation of Atopic Dermatitis Patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Jan 31;16:301-7. doi: 10.2147/CCID.S401815.
139. Salimian J, Salehi Z, Ahmadi A, Emamvirdizadeh A, Davoudi SM, Karimi M, et al. Atopic dermatitis: molecular, cellular, and clinical aspects. *Mol Biol Rep.* 2022 Apr;49(4):3333-48. doi: 10.1007/s11033-021-07081-7.
140. Saulite I, Hoetzenecker W, Weidinger S, Cozzio A, Guenova E, Wehkamp U. Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9717530. doi: 10.1155/2016/9717530.

141. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Tesch F, Trikojat K, Stephan V, Abraham S, et al. Increased attention-deficit/hyperactivity symptoms in atopic dermatitis are associated with history of antihistamine use. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):615-26. doi: 10.1111/all.13326.
142. Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1145-54. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.023.
143. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):357-67. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1906.
144. Situm M, Bulat V, Majcen K, Dzapo A, Jezovita J. Benefits of controlled ultraviolet radiation in the treatment of dermatological diseases. *Coll Antropol*. 2014 Dec;38(4):1249-53.
145. Srivastava M, Cohen D. Axillary granular parakeratosis. *Dermatol Online J*. 2004 Nov 30;10(3):20.
146. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130.
147. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024 Feb;132(2):187-95. doi: 10.1016/j.anai.2023.09.009.
148. Strafella C, Caputo V, Minozzi G, et al. Atopic Eczema: Genetic Analysis of COL6A5, COL8A1, and COL10A1 in Mediterranean Populations. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 4: 2019:3457898. <http://doi.org/10.1155/2019/3457898>.
149. Su YC, Xie JS, Jan RH, Hsieh CJ. Association between a maternal vegetarian diet during pregnancy and the occurrence of atopic dermatitis in

- children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023 Dec;34(12):e14052. doi: 10.1111/pai.14052.
150. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.015.
151. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Feb;32(1):1-10. doi: 10.5114/pdia.2014.40935.
152. Tabata N, O'Goshi K, Zhen YX, Kligman AM, Tagami H. Biophysical assessment of persistent effects of moisturizers after their daily applications: evaluation of corneotherapy. *Dermatology.* 2000;200(4):308-13. doi: 10.1159/000018393.
153. Tamagawa-Mineoka R. Toll-like receptors: their roles in pathomechanisms of atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2023 Sep 5;14:1239244. doi: 10.3389/fimmu.2023.1239244.
154. Tancredi V, Buononato D, Caccavale S, Di Brizzi EV, Di Caprio R, Argenziano G, et al. New Perspectives in the Management of Chronic Hand Eczema: Lessons from Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 27;25(1):362. doi: 10.3390/ijms25010362
155. Tessema EN, Gebre-Mariam T, Neubert RHH, Wohlrab J. Potential Applications of Phyto-Derived Ceramides in Improving Epidermal Barrier Function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;30(3):115-38. doi: 10.1159/000464337.
156. Thomas BR, Tan XL, Van Duijvenboden S, Hogan SC, Hughes AJ, Tawfik SS, et al. Deep palmar phenotyping in atopic eczema: patterns associated with filaggrin variants, disease severity and barrier function in a South Asian population. *Br J Dermatol.* 2023 May 24;188(6):785-92. doi: 10.1093/bjd/ljad036.

157. Thorsteinsdottir S, Stokholm J, Thyssen JP, Nørgaard S, Thorsen J, Chawes BL, et al. Genetic, Clinical, and Environmental Factors Associated With Persistent Atopic Dermatitis in Childhood. *JAMA Dermatol.* 2019 Jan 1;155(1):50-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4061.
158. Toncic RJ, Jakasa I, Hadzavdic SL, Goorden SM, Vlugt KJG, Stet FS, et al. Altered Levels of Sphingosine, Sphinganine and Their Ceramides in Atopic Dermatitis Are Related to Skin Barrier Function, Disease Severity and Local Cytokine Milieu. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 13;21(6):1958. doi: 10.3390/ijms21061958.
159. Trincianti C, Tosca MA, Ciprandi G. Updates in the diagnosis and practical management of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023 Jul-Dec;16(7):669-76. doi: 10.1080/17512433.2023.2225770.
160. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180:464-74. doi: 10.1111/bjd.16934.
161. Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Biomedicines.* 2023 Apr 27;11(5):1303. doi: 10.3390/biomedicines11051303.
162. Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Nov;22(6):853-66. doi: 10.1007/s40257-021-00619-2.
163. Upadhyay PR, Seminario-Vidal L, Abe B, Ghobadi C, Sims JT. Cytokines and Epidermal Lipid Abnormalities in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Cells.* 2023 Dec 8;12(24):2793. doi: 10.3390/cells12242793.
164. Valdés-Rodríguez R, Saavedra-Alanís VM, Islas-Aguilar MA, Torres-Álvarez B. Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis, carrying r501x and 2282del4 filaggrin null mutations. *Gac Med Mex.* 2015 Mar-Apr;151(2):252-5.

165. van den Bogaard EH, Elias PM, Goleva E, Berdyshev E, Smits JPH, Danby SG, Cork MJ, Leung DYM. Targeting Skin Barrier Function in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 May;11(5):1335-46. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.005.
166. Visscher MO, Carr AN, Narendran V. Epidermal Immunity and Function: Origin in Neonatal Skin. *Front Mol Biosci*. 2022 Jun 8;9:894496. doi: 10.3389/fmolb.2022.894496.
167. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorová M, Gruber AD, Kleuser B, Vávrová K, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Sci Rep*. 2017 Apr 4;7(1):774. doi: 10.1038/s41598-017-00670-2.
168. Wan J. Changes in the epidemiology of atopic dermatitis: putting them into context. *Br J Dermatol*. 2024 Jan 23;190(2):143-4. doi: 10.1093/bjd/ljad443.
169. Wang XW, Wang JJ, Gutowska-Owsiak D, Salimi M, Selvakumar TA, Gwela A, et al. Deficiency of filaggrin regulates endogenous cysteine protease activity, leading to impaired skin barrier function. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Aug;42(6):622-31. doi: 10.1111/ced.13113.
170. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):336-49. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
171. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis: Part 1 - General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024 Jan;22(1):137-53. doi: 10.1111/ddg.15230.
172. Williams SF, Wan H, Chittock J, Brown K, Wigley A, Cork MJ, et al. Characterization of skin barrier defects using infrared spectroscopy in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2024 Apr 23;49(5):466-77. doi: 10.1093/ced/llad416.

173. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-82. doi: 10.1111/jdv.14891.
174. Xue W, Han W, Zhou ZS. ADAM33 polymorphisms are associated with asthma and a distinctive palm dermatoglyphic pattern. *Mol Med Rep*. 2013 Dec;8(6):1795-800. doi: 10.3892/mmr.2013.1733
175. Yamaguchi HL, Yamaguchi Y, Peeva E. Role of Innate Immunity in Allergic Contact Dermatitis: An Update. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 19;24(16):12975. doi: 10.3390/ijms241612975.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

7. Кутасевич ЯФ, Іщейкін КЄ, Олійник ІО, Джораєва СК, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Особливості клінічних проявів атопічного дерматиту у пацієнтів з мутацією 2282del14 в гені філагрину. Дерматологія та венерологія. 2018;2(80):19-25. *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, підготовлено статтю до друку).*
8. Маштакова ІО, Джораєва СК, Білоторов ОП, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Розширення діагностичного алгоритму при атопічному дерматиті. Дерматологія та венерологія. 2018;3(81):40-4. *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті, оформлено статтю до друку)*
9. Кутасевич ЯФ, Олійник ІО, Стулій ОМ, Зюбан ІВ. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на атопічний дерматит і екзему з використанням фонофорезу з емолієнтом. Дерматологія та венерологія. 2019;4:18–22.<http://doi.org/10.33743/2308-1066-2019-4-18-22>
(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованих лікувальних методів, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
10. Ziuban IV, Kutasevych YF, Belozorov AP, Shcherbakova YV, Dzhoraeva SK. Disorders of the skin's barrier function in patients with atopic dermatitis with mutations of the filaggrin gene. Wiad Lek. 2019;72(12 cz 1):2293-9. *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

11. Кутасевич ЯФ, Зюбан ІВ, Джораєва СК Оцінка ефективності використання UVB терапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням стану мікробіоценозу шкіри. *Дерматологія та венерологія.* 2023;1(99):14-19. <http://doi.org/10.33743/2308-1066-2023-1-14-19> (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті, оформлено статтю до друку*)
12. Зюбан ІВ. Динаміка показників вологості шкіри в результаті використання фототерапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматит. *Дерматологія та венерологія.* 2023;2(100):15-18. <http://doi.org/10.33743/2308-1066-2023-2-15-18>

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Кутасевич ЯФ, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Переваги етапної зовнішньої терапії у хворих на екзему. В: Тез. доп. VII Міжнар. мед. конгрес; 2018 Квіт 25; Київ. Київ: ДУ «Ін-т травматології та ортопедії НАМН України»; 2018. с. 136.
8. Кутасевич ЯФ, Білосоров ОП, Маштакова ІО, Зюбан ІВ, Джораєва СК. Динаміка показників вологості шкіри у хворих на atopічний дерматит з мутаціями гену філагрину 2282 del 14. В: Мат. VIII Міжнарод. мед. конгр. «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»; 2019 Квіт 17-19; Київ, 2019. с. 153.
9. Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Щоголева ОВ, Зюбан ІВ, Бабута АР. Вивчення антиінтерференової активності автофлори шкіри хворих на atopічний дерматит. В: Мат. наук.-практ. конф. з міжнарод. учас. «Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики»; 2019 Лист 21-22; Харків. *Дерматологія та венерологія.* 2019;3:57-8.

10. Dzhoraieva S, Shcherbakova Yu, Ziuban I, Melnyk B, Georgieva L. Study of the Phenopatotypes of Clinical Isolates of Dominant Species of Staphylococcus, Isolated from Patients with Atopic Dermatitis. In: 9th International Conference CIES-2021. 2021 Nov 10-13; Riga, Latvia – Kharkiv, Ukraine. p. 98-103. KRPOCH. <https://doi.org/10.26697/9786177089147.2021.12>

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

11. Kutasevych Y, Lyapunov M, Ziuban I, Mashtakova I. Characteristics of morphological changes in the skin of patients with allergodermatoses during long-term external application of fluorinated steroids. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2023;10(2):25-31.
12. Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Маштакова ІО, Щербакова ЮВ, Зюбан ІВ, винахідники; Державна установа "Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України", патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу алергодерматозів, обтяжених стафілококовою інфекцією. Патент України на корисну модель № 134330. 2019 Трав 10.

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з наукової
роботи ДУ «ІМІ НАМН»
К.мед.н., ст.н.с. Надія СКЛЯР(підпис)
2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування поглибленого діагностичного алгоритму у хворих на atopічний дерматит (АД).

2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057).
Автори: директор інституту, д.м.н., професор Кутасевич Я.Ф., аспірант Зюбан І.В.

3. **Джерела інформації:**

3.1 Особливості клінічних проявів atopічного дерматиту у пацієнтів з мутацією 2282del4 в гені філагрину / Олійник І.О., Джораєва С.К., Іщейкін К.Є., Зюбан І.В., Мангушева В.Ю. Дерматологія та венерологія. 2018. № 2 (80). С. 19-25.

3.2 Розширення діагностичного алгоритму при atopічному дерматиті / І.О.Маштакова, С.К.Джораєва, О.П.Білозоров, І.В.Зюбан, В.Ю.Мангушева. Дерматологія та венерологія. 2018. № 3 (81). С. 40-44.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» (вул. Пушкінська, 14-16, м. Харків, 61057).

5. **Строки впровадження:** 12.2023 р. - 09.2024 р.

6. **Форми впровадження:** у роботу профільних мікробіологічних лабораторій.

7. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності мікробіологічної та молекулярно-генетичної діагностики обтяження дерматозу.

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

« 3 » 09 2024

Завідувачка лабораторії загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», канд. мед. наук, ст.н.с Олена ПЕРЕТЯТКО

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
ДУ «Інститут дерматології та венерології
НАМН України»



Ю.В. Сметанін

« 5 » 07 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка ефективності використання UVB терапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматити
2. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Автори: директор інституту, професор, доктор медичних наук Кутасевич Я.Ф., аспірант Зюбан І.В.
3. **Джерело інформації:**
Кутасевич Я.Ф., Зюбан І.В., Джораєва С.К. Оцінка ефективності використання UVB терапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматити з урахуванням стану мікробіоценозу шкіри. *Дерматологія та венерологія*. 2023. №1(99). С. 14-18
Зюбан І.В. Динаміка показників вологості шкіри в результаті використання фототерапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматит. *Дерматологія та венерологія*. 2023. № 2 (100). С.15-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», відділення дерматології
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2023 по 01.06.2024
6. **Форма впровадження:** в лікувальний процес – використання UVB терапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматит.
7. **Ефективність впровадження:** 93,1 %
8. **Зауваження та пропозиції:** нема

« 4 » 07 2024 р.

 І.О. Маштакова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП ХОР «ХОКШВД № 1»
 К.мед.н., доцент Родченко Лариса Вадимівна

(підпис)
 2024 р.



АКТ
 ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування поглибленого терапевтичного алгоритму у хворих на алеродерматози (АлД).
2. **Установа-розробник:** Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057).
 Автори: директор інституту, д.м.н., професор Кутасевич Я.Ф., аспірант Зюбан І.В.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1 Кутасевич Я.Ф., Зюбан І.В., Джораєва С.К. Оцінка ефективності використання UVB терапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням стану мікробіоценозу шкіри. Дерматологія та венерологія. 2023;1(99):14-18
 - 3.2 Зюбан І.В. Динаміка показників вологості шкіри в результаті використання фототерапії у складі комплексного лікування хворих на atopічний дерматит. Дерматологія та венерологія. 2023;2(100):15-18.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ХОР «ХОКШВД № 1»
5. **Строки впровадження:** 12.2023 р. - 09.2024 р.
6. **Застосування вузькоспектрової фототерапії у складі комплексного лікування хворих на алергодерматози**
7. **Форми впровадження:** у практично-лікувальну роботу КНП ХОР «ХОКШВД № 1».
8. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності лікування алергодерматозів.
9. **Зауваження, пропозиції:** не має

Відповідальний за впровадження
 Міненко С.В.



« _____ » _____ 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ
 « 2 » _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Оцінка особливостей клінічних проявів захворювання та бар'єрних властивостей шкіри хворих на atopічний дерматит з мутацією гену філагрину».
 2. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (вул. Чернишевська, 7/9, м. Харків, 61057). Автори: директор інституту, професор, доктор медичних наук Кутасевич Я.Ф., аспірант Зюбан І.В.
 3. **Джерело інформації:**
 - 3.1. Кутасевич ЯФ, Іщейкін КЄ, Олійник ІО, Джораєва СК, Зюбан ІВ, Мангушева ВЮ. Особливості клінічних проявів atopічного дерматиту у пацієнтів з мутацією 2282del14 в гені філагрину. Дерматологія та венерологія. 2018;2(80):19-25.
 - 3.2. Ziuban IV, Kutasevych YF, Belozorov AP, Shcherbakova YV, Dzhoraeva SK. Disorders of the skin's barrier function in patients with atopic dermatitis with mutations of the filaggrin gene. Wiad Lek. 2019;72(12 cz 1):2293-9.
 4. **Де і коли впроваджено** кафедра дерматовенерології та хірургічної дерматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ХНМУ 01.01.2024 по 01.06.2024
 5. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять з дерматовенерології.
 6. **Ефективність впровадження** за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). особливості клінічних проявів захворювання та стан бар'єрних властивостей шкіри хворих на atopічний дерматит з мутацією гену філагрину.
 7. Зауваження, пропозиції немає
- Відповідальний(і) за впровадження:**

« 1 » 02 2024

В.о. зав. кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології ННПО ХНМУ д.мед.н., професор, Гліб БОНДАРЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП ХОР «ХОКШВД № 1»
 К.мед.н., доцент Родічкова Мариса Вадимівна

(підпис)
 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція: Застосування поглибленого терапевтичного алгоритму у хворих на алергодерматози (АлД) з мутацією гену філагрину

1. **Установа-розробник:** ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Автори: директор інституту, професор, доктор медичних наук Кутасевич Я.Ф., аспірант Зюбан І.В.
2. **Джерело інформації:**
 Кутасевич Я.Ф., Ішейкін К.Є., Олійник І.О., Джораєва С.К., Зюбан І.В., Мангушева В.Ю. Особливості клінічних проявів atopічного дерматиту у пацієнтів з мутацією 2282del14 в гені філагрину. Дерматологія та венерологія. 2018;2(80):19-25.
 Ziuban IV, Kutasevych YF, Belozorov AP, Shcherbakova YV, Dzhoraeva SK. Disorders of the skin's barrier function in patients with atopic dermatitis with mutations of the filaggrin gene. Wiad Lek. 2019;72(12 cz 1):2293-9.
 Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Стулій О.М., Зюбан І.В. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на atopічний дерматит і екзему з використанням фонофорезу з емолієнтом. Дерматологія та венерологія. 2019;4:18–22
3. **Впроваджено:** Введення емолієнтів шляхом фонофорезу для покращення бар'єрних властивостей шкіри хворих на алергодерматози з мутацією гену філагрину
4. **Термін впровадження:** з 08.2023 по 12.2023
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ХОР «ХОКШВД № 1»
6. **Форма впровадження:** в у практично - лікувальну роботу КНП ХОР «ХОКШВД № 1».
7. **Зауваження та пропозиції:** не має

Відповідальний за впровадження
 Міненко С.В.



«10» 01 2024 р.

