

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПІКА

БОЙКО ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 616.521-002.157-031.37/38:617.576.1:617.586.1]-07-085.262

**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ
ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ З УРАХУВАННЯМ ЇХ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ
ЧУТЛИВОСТІ ДО ТЕРАПІЇ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор,
ВОЗІАНОВА СВІТЛАНА ВІТАЛІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри
дерматовенерології, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України,
АЙЗЯТУЛОВ РУШАН ФАТІХОВИЧ,
Донецький національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри дерматовенерології та косметології, м. Лиман

доктор медичних наук, професор
БОЛОТНА ЛЮДМИЛА АНАТОЛІВНА,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ
України, завідувач кафедри дерматовенерології, м. Харків

Захист відбудеться " 04 " Вересня 2020 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.03 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий " 30 " листопада 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.03
кандидат медичних наук, доцент


К. О. Бардова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Дисгидротичні ураження долонь і підшов характеризуються пухирцями від малих до великих розмірів з гістологічною картиною спонгіотичних везикул (Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилквест Б., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., 2015). Серед дерматологічної патології екзема кистей рук (ЕКР) складає приблизно 10 % (Thyssen J.P., Carlsen B.C., Menne T., Johansen J.D., 2008). Згідно з даними різних авторів, везикулярна рецидивуюча дисгидротична екзема долонь серед екзема кистей становить від 20-25 % до 37,7 % (Mollerup A., Veien N.K., Johansen J.D., 2012; Хэбиф Т.П., 2007). Для дисгидротичної екзема долонь і підшов (ДЕДП) характерні тривалий клінічний перебіг, рефрактерність до терапії, виражений психологічний і фізичний дискомфорт, а також зниження якості життя пацієнтів і значні економічні витрати на лікування даної нозології. У хворих з важкими формами ЕКР, які складають 4-5 %, визначаються високий рівень неспокою та депресії, схильність до суїциду (Ruzicka T., Lynde C.W., Jemec G.B., Diepgen T., Berth-Jones J., Coenraads P.J. et al., 2008).

Етіологія та патогенез ДЕДП залишаються до кінця нез'ясованими. Захворювання відносять до групи ендогенних екзематозних дерматитів, проте дерматоз може загострюватися під впливом екзогенних факторів (Scotelaro-Alves H.G., Fernandes N.C., Ramos-e-Silva M., 2019; Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л., 2006).

Актуальним залишається вивчення патогенетичних механізмів хронічного перебігу екзема, серед яких важливе місце посідають генетичні та патоморфологічні особливості розвитку процесу (Brown S.J., McLean W.H., 2009; Abreu-Velez A.M., Pinto F.J. Jr., Howard M.S., 2009).

Нині не викликає сумніву той факт, що впровадження в клінічну практику досягнень в області фармакогенетики створює можливість для індивідуалізації фармакотерапії. Ідентифікація відповідного алельного варіанта, що зумовлює зміну фармакокінетики та/або фармакодинаміки лікарського засобу, дозволяє скорегувати терапію (дозу, кратність) і підвищити її ефективність і безпеку (Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., 2007). Згідно з даними різних авторів, у 10-40 % пацієнтів застосування лікарських засобів виявляється неефективним, водночас у 10 % розвиваються небажані лікарські реакції (Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г., 2005). Саме генетично обумовлені індивідуальні особливості хворого відіграють значну роль у виникненні та перебігу захворювання, впливають на ефективність терапії (Зуева М.И., 2011; Карунас А.С., 2012; Thyssen J.P., Kezic S., 2014).

Лікування пацієнтів з ДЕДП є складним завданням (Thyssen J.P., Johansen J.D., Linneberg A., Menne T., 2010; Diepgen T.L., Andersen K.E., Chosidow O., Coenraads P.J., Elsner P., English J. et al., 2014). Хронічні форми зазвичай персистують, важко піддаються лікуванню, що з часом часто вимагає призначення різних видів комбінованої терапії (Scalone L., Cortesi P.A., Mantovani L.G., Belisari A., Ayala F., Fortina A.B. et al., 2015).

Отже, пошук нових патогенетичних механізмів хронічного перебігу

дистідротичної екземи, розробка комплексного підходу до підвищення ефективності терапії хворих на цей дерматоз є одним з актуальних завдань сучасної дерматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему "Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ППСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля" (№ держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.).

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих на дистідротичну екзему долонь і підшов шляхом визначення індивідуальної чутливості до топічної кортикостероїдної терапії на основі оцінки клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання, молекулярно-генетичних показників і патогістологічних змін в ураженій шкірі.

Завдання дослідження:

1. Виявити клініко-епідеміологічні особливості хворих на дистідротичну екзему долонь і підшов, які чутливі та нечутливі до загальноприйнятої топічної кортикостероїдної терапії.

2. Оцінити молекулярно-генетичні показники індивідуальної чутливості до топічної кортикостероїдної терапії пацієнтів з дистідротичною екземою долонь і підшов.

3. Встановити патогістологічні особливості змін в ураженій шкірі хворих на дистідротичну екзему долонь і підшов, які чутливі та нечутливі до топічної кортикостероїдної терапії.

4. Визначити взаємозв'язок між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості до топічної кортикостероїдної терапії та патогістологічними змінами в шкірі пацієнтів з дистідротичною екземою долонь і підшов.

5. Розробити комплексне персоналізоване лікування хворих на дистідротичну екзему долонь і підшов та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: ДЕДП (L30.1).

Предмет дослідження: клінічні прояви й епідеміологічні особливості перебігу ДЕДП; молекулярно-генетичні показники (генотипи *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1*) індивідуальної чутливості хворих до топічної терапії; загальногістологічні, морфометричні й імуногістохімічні (*CD4*, *CD20*, *CD138*, *C3*, *C4d*, *S100*) особливості ураженої шкіри.

Методи дослідження: клінічні, патогістологічні (загальногістологічні, морфометричні, імуногістохімічні), молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлені клініко-анамнестичні особливості перебігу захворювання в осіб з ДЕДП, нечутливих до топічної терапії кортикостероїдами (наявність сімейного анамнезу екземи, тривалість захворювання більше року, перманентний перебіг захворювання протягом останнього року, тяжкий ступінь клінічних проявів хвороби на момент звернення, безконтрольне тривале використання топічних стероїдів), що можуть бути враховані при призначенні персоналізованої терапії таким пацієнтам.

Вперше визначений внесок поліморфного варіанта *C646G* гена *NR3C1* у формуванні індивідуальних особливостей відповіді на топічне лікування у хворих на ДЕДП. Наявність генотипу *646 CC* у пацієнтів сприяє отриманню позитивного результату при терапії топічним стероїдом. Генотипи *646 CG* і *646 GG* за геном *NR3C1* асоційовані зі зниженою чутливістю до лікування топічним глюкокортикостероїдним препаратом.

Вперше встановлений зв'язок кількісних показників *CD4+*-позитивних клітин (Т-хелперів), рівня експресії *C4d* і *C3* фракцій комплекменту з генетичним підтипом поліморфного варіанта *C646G* гена *NR3C1*. Показано, що пригнічення місцевого імунітету зумовлює рецидивуючий перебіг захворювання та недостатню ефективність терапії.

Дістало подальшого розвитку теоретичне обґрунтування персоналізованого комплексного підходу до обстеження та лікування хворих на ДЕДП з урахуванням клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання, молекулярно-генетичних показників і патогістологічних змін в ураженій шкірі.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений і впроваджений у практику новий спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ДЕДП з урахуванням патоморфологічних і генетичних особливостей (патент України № 127662 від 10.08.2018 р. "Спосіб вибору оптимальної терапії лікування дистідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів").

Запропонований алгоритм обстеження та лікування пацієнтів з ДЕДП дозволив досягти клінічного одужання та покращення стану в 64 (95,50 %) хворих, які дали згоду на проведення лікування: в 42 осіб після застосування топічної глюкокортикостероїдної терапії та в 22 з перманентним перебігом захворювання після прийому циклоспорину. Тривалість ремісії в пацієнтів, які вживали циклоспорин, протягом року спостереження склала (180,69±7,72) днів.

Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-дерматовенерологів і дерматопатологів, у підготовці лікарів різних спеціальностей як на рівні навчання в медичних університетах, так і в закладах післядипломної освіти.

Одержані результати досліджень впроваджені в практичну роботу лікарів КНП "Прикарпатський клінічний шкірно-венерологічний центр" (м. Івано-Франківськ, від 10 грудня 2019 р.), КНП "Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний диспансер" (м. Кропивницький, від 17 грудня 2019 р.), КП "Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер" (м. Рівне, від 04 грудня 2019 р.), КП "Полтавський обласний шкірно-венерологічний диспансер" (м. Полтава, від 12 грудня 2019 р.), КНП "Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня" (м. Київ, від 03 грудня 2019 р.).

Основні наукові та практичні положення впроваджені в навчальний процес закладів вищої освіти: на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ, від 17 грудня 2019 р.) та кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фізйотрії Ужгородського національного університету (м. Ужгород, від 16 грудня 2019 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною

науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно проведені патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасної наукової літератури з обраної нозології, розроблені основні завдання та напрями проведення досліджень. Самостійно здійснені відбір хворих, клінічне спостереження за ними, лікування, виконані біопсії шкіри, здійснена статистична обробка матеріалу. Патоморфологічні та молекулярно-генетичні дослідження проведені за безпосередньої участі здобувача. Автором проаналізовані отримані результати, представлені їх теоретичне узагальнення та практичне застосування. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації.

Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та результати досліджень доповідалися й обговорювалися на: 40-й ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій “Дню науки” “Інновації в медицині: досягнення молодих вчених” (м. Київ, 18 травня 2017 р.), науково-практичній конференції “Дерматовенерологія в розробках молодих науковців. Наукова школа” (м. Київ, 16 листопада 2017 р.), науково-практичній конференції “KDD 2018 13-ті Київські дерматологічні дні: Весняний симпозіум” (м. Київ, 12-13 квітня 2018 р.), X конгресі Асоціації патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (м. Яремче, 27-28 вересня 2018 р.), науково-практичній конференції “Дерматовенерологія в розробках молодих науковців” (м. Київ, 22 листопада 2018 р.), науково-практичній конференції “Сучасна дерматовенерологія в розробках молодих науковців” (м. Київ, 28 листопада 2019 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковані в 14 наукових працях, зокрема 8 статтях у наукових фахових виданнях України (2 одноосібні), 1 – у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus, 4 тезах доповідей наукових конференцій і симпозіумів. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 170 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 36 рисунками, 22 таблицями. Список використаної літератури містить 200 джерел, зокрема 60 – кирилицею, 140 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Під нашим спостереженням у КНП “Дерматовенерологія” (м. Київ) і КНП “Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня” (м. Київ) у період з 2015 по 2019 рр. перебували 111 хворих на хронічну ДЕДП у стадії загострення, які були проліковані за загальноприйнятою терапією. Протягом 10-14 днів у 29 пацієнтів було досягнуте клінічне одужання, у

82 – гострозапальні прояви хвороби регресували, але залишалися клінічні вияви хронізації процесу в шкірі.

Для наукового дослідження й аналізу були включені 82 хворих на хронічну ДЕДП без гострозапальних проявів. У всіх пацієнтів була отримана добровільна письмова згода на участь у науковому дослідженні, на яку є дозвіл комісії з біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. До початку лікування хворим були проведені загальноклінічні, біохімічні аналізи крові, виконані молекулярно-генетичне та комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри. Серед досліджуваних були 55 жінок віком від 18 до 73 років і 27 чоловіків віком від 18 до 80 років. Для оптимізації оцінки ефективності різних методів лікування був використаний валідизований показник DASI (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index), що характеризує ступінь тяжкості клінічного прояву захворювання на момент огляду. Легкий ступінь тяжкості (0-15) мали 16 пацієнтів, середній (16-30) – 25, тяжкий (31-60) – 41.

Молекулярно-генетичне визначення генотипів *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* було проведене 68 хворим, комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри – 57 пацієнтам, зокрема імуногістохімічне – 45.

Після вищезазначених обстежень 82 хворим на хронічну дисгідротичну екзему відповідно до міжнародного протоколу лікування був призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності – мазь клобетазолу пропіонату 0,05 % 1 раз на день протягом 6 тижнів з подальшою оцінкою ефективності терапії. За результатами лікування пацієнти були поділені на дві групи: I-ша група – 42 хворих, в яких настало клінічне одужання та покращення стану (чутливі до топічного лікування); II-га – 40, які не отримали клінічного одужання після проведеної терапії (нечутливі до топічного лікування). Був здійснений порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних особливостей, молекулярно-генетичних показників, даних морфометричних змін в ураженій шкірі, імуногістологічних параметрів у двох групах.

Молекулярно-генетичні дослідження поліморфного варіанта *C646G* за геном *GR (NR3C1, rs41423247)* у пацієнтів проводили в молекулярно-генетичній лабораторії Державного закладу “Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України” за участі дисертанта. Зразки периферійної крові хворих збирали в пробірки з етилендіамінтетраоцтовою кислотою та доставляли в лабораторію з дотриманням холодового ланцюга. Геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту для проведення молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “Quick-DNA™ Universal Kit” (Zymo Research, США) відповідно до інструкції виробника. Молекулярно-генетичне дослідження здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Для визначення поліморфного варіанта *C646G* за геном *GR (NR3C1)* проводили ПЛР за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними специфічними праймерами, синтезованими в компанії “Metabion” (Німеччина), з застосуванням комерційного набору “DreamTaq Green PCR Master Mix (2X)” (Thermo Scientific, США) в термоциклері FlexCycler (Analytik Jena, Німеччина). Аналіз

поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів здійснювали, застосовуючи ендонуклеазу рестрикції "FastDigest BclI" (Thermo Scientific, США) відповідно до інструкції виробника: в мікротермостаті при 37°C впродовж 15 хвилин, зупиняли підвищенням температури до 80°C протягом 20 хвилин. Отримані рестрикційні фрагменти аналізували в 3% агарозному гелі. Візуалізацію рестрикційних фрагментів, обробку та збереження зображень здійснювали в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми "Vitran". Залежно від молекулярної ваги отриманих після рестрикційного аналізу фрагментів визначали генотип пацієнта за геном *GR (NR3C1, rs41423247)*. При зникненні сайту рестрикції за наявності у хворого нуклеотидної заміни *C* на *G* у позиції 646 в обох алелях дослідженого гена встановлювали гомозиготний варіант – генотип *GG*. Амплікон без нуклеотидної заміни в обох алелях розщеплювався повністю, утворюючи 2 фрагменти з молекулярною вагою 120 п. н. та 86 п. н. – генотип *CC*. Три фрагменти створювалися при гетерозиготному варіанті (206 п. н., 120 п. н. та 86 п. н.), коли сайт рестрикції за наявності нуклеотидної заміни *C* на *G* у позиції 646 був відсутнім в одному алелі в обстеженого пацієнта – генотип *CG*.

Комплексне патоморфологічне дослідження з вогнища ураження шкіри за стандартними методиками було проведене 57 хворим на дисгидротичну екзему. Для здійснення імуногістохімічного дослідження (ІГХД) використовувалися моноклональні антитіла (МАТ) мишини до CD4+ (клон 4B12), CD138 (клон MI 15), CD68 (клон KP1), CD20 (клон L26), S100 (клон 4C49), C4d (Clone C4D204), поліклональні антитіла до фракцій комплементу C3 (полікомплементаційні). Для обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з pH6, EDTA буфер pH8, систему детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific, США). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили з використанням світлооптичних мікроскопів "ZEISS" (Німеччина) з системою обробки даних "AxioImager. A2" при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біокулярної насадці 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, "Carl Zeiss" Primo Star з камерою Axiosam 105 color. При патоморфологічному дослідженні в усіх випадках був підтверджений діагноз "хронічний спонгіозиформний дерматит". Під час виконання морфометричних досліджень керувалися основними принципами, викладеними в монографії Г.Г. Автанділова (2002).

При застосуванні МАТ до CD4+, CD138, CD68, CD20, S100 оцінювалася наявність їх експресії в епідермісі, дермі, запальному інфільтраті. Оцінка отриманих результатів проводилася згідно з напівкількісною методикою підрахунку позитивно прореагованих клітин. Експресію CD4+-позитивних клітин також оцінювали морфометрично – виконувалася підрахунок позитивних клітин при великому збільшенні ($\times 400$) в 10-ти полях зору для кожного окремого випадку з подальшим визначенням середньої кількості клітин в 1-му полі зору. Оцінка депозитів фракцій комплементу C3 та C4d проводилася за трьома показниками: рівнем розповсюдження депозитів у епідермальному компоненті (X), дермальному компоненті (Y) та інтенсивністю експресії (Z). Кожен із цих показників розцінювався від 1 до 3 балів.

Для обробки результатів досліджень були застосовані статистичні методи: для аналізу якісних параметрів дослідження проводився аналіз їх частотних характеристик, для параметрів, що були представлені кількісними ознаками, використовувалися методи описової статистики. Порівняльний аналіз між досліджуваними групами проводився з використанням параметричних і непараметричних статистичних методів залежно від розподілу досліджуваних показників. Для всіх розрахованих статистичних оцінок виконувалася перевірка їхньої статистичної значущості на рівні не нижче 95,0% ($P < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що середній вік початку захворювання на ДЕДП у пацієнтів I-ї групи (чутливих до топічного лікування) складав $(40,31 \pm 12,18)$ років, II-ї (нечутливих до топічної терапії) – $(37,8 \pm 13,55)$ років ($P > 0,05$). Основну частину хворих становили особи соціально-активного та працездатного віку (18-60 років) – 73 (89,02%). Найчастіше дисгидротична екзема реєструвалася у віці 26-40 років – 32 (39,03%).

До лікування пацієнти I-ї та II-ї груп пред'являли скарги на відчуття сухості, болю, свербіжу, печіння, лущення, наявність ерозій, везикул, тріщин у 100,0% випадків. Після лікування маззю клобетазолу пропіонату 0,05% протягом 6 тижнів у 12 (28,57%) хворих I-ї групи зберігалися скарги тільки на сухість шкіри, 37 (92,50%) пацієнтів II-ї групи продовжували скаржитися на сухість шкіри, свербіж, больові відчуття, наявність лущення та тріщин.

З анамнезу відомо, що 37 (92,50%) хворих II-ї групи тривалий час з моменту виникнення захворювання безконтрольно використовували різні топічні стероїдні засоби.

Встановлено, що в родичів I-го ступеня пацієнтів II-ї групи екзема реєструвалася в 6 разів частіше: 12 (30,0%) хворих II-ї групи проти 2 (4,76%) – I-ї ($P < 0,05$).

Аналіз супутньої патології виявив, що майже третина пацієнтів (11 (26,19%) осіб I-ї групи й 11 (27,50%) – II-ї) мали захворювання шлунково-кишкового тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, гастрит), що реєструвалися з близькою частотою в обох групах, достовірність різниці не підтверджена ($P = 0,894$). Гіпертонічна патологія (аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет) виявлялася в поодиноких випадках. З нашої точки зору, відсутність значущого впливу супутньої патології можна пояснити тим, що переважна більшість пацієнтів (52; 63,41%) знаходилася в молодому віці (18-40 років).

Хронічна дисгидротична екзема має переважно рецидивуючий перебіг, тому було важливо проаналізувати тривалість захворювання, кількість рецидивів за рік, тривалість ремісії протягом року в обох групах.

У чутливих до топічного лікування пацієнтів тривалість захворювання від 3 до 6 міс (найбільша) реєструвалася в 31 (73,81%) випадку, в II-ї групі – 8 (20,0%) ($P < 0,001$). У нечутливих до топічної терапії осіб захворювання було тривалішим – від 1 до 10 років: у 24 (60,00%) пацієнтів II-ї групи проти 5 (11,90%) – I-ї ($P < 0,05$). Відсутність ремісій протягом останнього року спостерігалася в 32 (80,0%) нечутливих до топічного лікування хворих проти 3 (7,14%) чутливих ($P < 0,05$). Ремісії виявилися найбільшими (тривалістю від 6 місяців до 1 року) в 16 чутливих

до топічної терапії пацієнтів (38,10 %) і були відсутніми в нечутливих ($P < 0,05$).

Використання побутових хімічних засобів в якості провокуючого фактора в 2 рази частіше спостерігалось у хворих II-ї групи (29 (72,50 %) проти 15 (35,71 %) у I-ї; $P < 0,001$).

У пацієнтів I-ї та II-ї груп був проаналізований ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду. У групі чутливих до топічної терапії осіб легкий ступінь клінічних проявів відмічався в 5,67 рази частіше, ніж у групі нечутливих (I-ша група – 17 (40,48 %), II-га – 3 (7,50 %); $P < 0,001$), тяжкий ступінь у 2,45 рази частіше зустрічався в групі нечутливих пацієнтів (II-га група – 27 (67,50 %), I-ша – 11 (26,19 %); $P < 0,01$).

Ген *NR3C1* кодує глюкокортикоїдний рецептор, що є особливо важливим елементом у топічному лікуванні та визначає певні реакції хворих на екзогенні глюкокортикостероїдні засоби. Було досліджене розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з ДЕДП залежно від відповіді на топічне лікування (табл. 1).

Генотип *646 CC* був встановлений у 60,71 % хворих I-ї групи (чутливих до топічного лікування), 27,50 % – II-ї (нечутливих до топічної терапії) ($\chi^2 = 7,502$; $P = 0,007$). Розподіл частот за генотипами *646 CG* ($\chi^2 = 1,628$; $P = 0,202$) не виявив достовірних відмінностей у I-ї і II-ї групах пацієнтів. Генотип *646 GG* спостерігався тільки в II-ї групі хворих.

Частота розповсюдження генотипу *646 CC* була значуще вищою серед пацієнтів з легкими клінічними проявами хвороби порівняно з показником осіб із середніми ($\chi^2 = 11,38$; $P < 0,001$) та тяжкими ($\chi^2 = 19,36$; $P < 0,001$) проявами.

Розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов залежно від відповіді на лікування

Таблиця 1

Генотип	I-ша група (N=28) 41,18 %		II група (N=40) 58,82 %		Загальна група (N=68) 100,00 %		P	χ^2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>646 CC</i>	17	60,71	11	27,50	28	41,18	0,007	7,502
<i>646 CG</i>	11	39,29	22	55,0	33	48,53	0,202	1,628
<i>646 GG</i>	0	0,0	7	17,50	7	10,29		

Була виявлена статистично значуща відмінність (значно вище) розповсюдження генотипу *646 CG* у пацієнтів із середнім ступенем порівняно з легким ($\chi^2 = 8,25$; $P < 0,01$). Частота розповсюдження генотипу *646 CG* також була значуще вищою у хворих з тяжким ступенем клінічних проявів порівняно з легким ($\chi^2 = 11,91$; $P < 0,001$). Достовірність різниці в частоті розповсюдження генотипу *646 CG* у пацієнтів із середніми та тяжкими проявами хвороби (між собою) виявлена не була. Отже, розповсюдженість гетерозиготного варіанта *646 CG* дослідженого гена була значуще меншою при легкому перебігу захворювання, а генотипу *646 GG* при легкому перебігу захворювання взагалі виявлено не було. Розповсюдження С-алеля дослідженого гена було значуще вищим, а G-алеля – значуще нижчим при легкому перебігу захворювання порівняно з середнім ($\chi^2 = 10,53$; $P < 0,01$) і тяжким

($\chi^2 = 15,75$; $P < 0,001$). Встановлено, що наявність генотипу *646 CC* у пацієнтів сприяє отриманню позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом (17 осіб (60,71 %) I-ї групи проти 11 (27,50 %) II-ї; $\chi^2 = 7,502$; $P = 0,007$).

Стандартне патоморфологічне дослідження (57 хворих) дозволило розділити всіх пацієнтів на дві підгрупи за ступенем виразності патологічних змін: А – з помірною виразністю патологічного процесу, В – з виразними морфологічними змінами в шкірі. Водночас обом основним (I-ша та II-га) групам дослідження були притаманні прояви “хронічного спонгіозіформного дерматиту”.

У I-ї групі спостерігалися 12 випадків з помірною виразністю патологічного процесу (підгрупа А), 16 – з виразними морфологічними змінами в шкірі (підгрупа В). У II-ї групі відмічались 10 випадків з помірною виразністю патологічного процесу (підгрупа А), 19 – з виразними морфологічними змінами в шкірі (підгрупа В). Достовірної різниці досліджуваних показників I-ї та II-ї груп не встановлено.

Для подальшої об'єктивізації патологічних змін в ураженій шкірі хворих на ДЕДП було проведено морфометричне дослідження гістологічних препаратів. У підгрупі пацієнтів з ДЕДП з виразними гістологічними змінами в шкірі порівняно з підгрупою осіб з помірними гістологічними змінами товщини гіперкератозу, акантозу та середня площа везикул збільшувалися в 1,08, 1,11 і 1,23 рази відповідно, але достовірної різниці статистично доведено не було ($P > 0,05$).

Стандартне патоморфологічне дослідження не встановило зв'язку патологічних змін у шкірі з генотипами поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)*.

ІГХД було виконане 20 (44,40 %) пацієнтам I-ї групи, 25 (55,60 %) – II-ї.

При проведенні ІГХД з МАТ до CD20, CD68, CD138 і S100 достовірної різниці між наведеними групами та генотипами встановлено не було. Натомість при застосуванні антитіл до CD4+, фракцій комплементу C3 та C4d спостерігали виразні кількісні й якісні зміни у вищезазначених групах залежно від генотипу (табл. 2).

Таблиця 2

Кількість CD4+-позитивних клітин залежно від чутливості до стандартної терапії та генотипу ($M \pm m$)

Підгрупи хворих за поліморфним варіантом <i>C646G</i> гена <i>NR3C1</i>	Групи хворих за результатом відповіді на лікування				P
	I-ша	II-га	I-ша	II-га	
	кількість пацієнтів (N)	кількість пацієнтів (N)	середня кількість CD4+-позитивних клітин	середня кількість CD4+-позитивних клітин	
<i>CC</i>	14	5	59,5±2,45	40,6±2,99	<0,001
<i>CG</i>	6	15	35,3±1,72	29,8±1,62	=0,011
<i>GG</i>	-	5	-	25,1±1,43	
Усього	20	25			

У хворих I-ї групи з генотипом *CC* при ІГХД CD4+ відмічалася вогнищева позитивна експресія в клітинах запального інфільтрату з локалізацією в епідермісі

навколо везикул і переважно в поверхневих відділах дерми, прилеглих до патологічно змінених ділянок епідермісу. Середня кількість CD4+-позитивних клітин складала ($59,5 \pm 2,45$) (рис. 1).

У пацієнтів II-ї групи з генотипом *CG* при ІГХД з МАТ до CD4+ виявлялася вогнищева експресія Т-хелперів у запальному інфільтраті у верхніх відділах дерми та ділянках везикулярних змін епідермісу. Порівняно з попереднім генотипом *CC* I-ї та II-ї груп інтенсивність забарвлення та щільність розташування клітин були зменшеними. Середня кількість CD4+-позитивних клітин складала ($29,8 \pm 1,62$) (рис. 2).

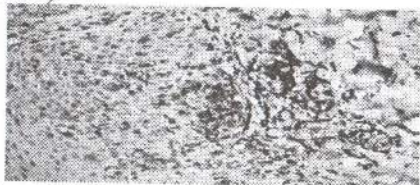


Рис. 1. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CC*. Вогнищева скупчення CD4+ клітин (Т-хелперів) на межі епідермісу та дерми. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 400$.

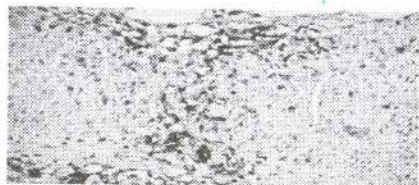


Рис. 2. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *CG*. Зниження кількості та компактності розташування Т-хелперів у запальному інфільтраті порівняно з попередніми групами. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 200$.

Здійснивши порівняльний аналіз між групами відповідного комплексу (достовірність відмінностей проводилася за непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні), можна стверджувати, що існує статистично достовірна різниця між групами чутливих і нечутливих до глюкокортикоїдної терапії пацієнтів за генотипами *CC* і *CG*.

При аналізі кількісних показників CD4+ клітин, виразності експресії депозитів C3 та C4d фракцій комплексу в ураженій шкірі відмічався зв'язок з генетичним підтипом хворого та тяжкістю перебігу хвороби.

Кількість CD4+-позитивних клітин в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,47 раза перевищувала цей показник у хворих II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* в 1,18 раза ($P = 0,011$).

Середня кількість балів експресії депозитів C3 фракції комплексу в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,77 раза достовірно перевищувала цей показник у хворих II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* в 1,94 раза ($P < 0,001$).

Середня кількість балів експресії депозитів C4d фракції комплексу в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,84 раза достовірно перевищувала цей показник у хворих II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* в 1,89 раза ($P < 0,001$).

Було встановлено, що кількість позитивних CD4+ клітин і виразність експресії C3 та C4d фракцій комплексу зменшувалися відповідно до тяжкості перебігу

дерматозу, особливо в пацієнтів з генотипом *GG*. Водночас всі хворі на ДЕДП з генотипом *GG* були нечутливими до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії.

За результатами проведеного дослідження була встановлена чітка асоціація між різними генотипами за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1*, імуногістохімічними особливостями та ступенем чутливості до глюкокортикоїдної терапії в пацієнтів з ДЕДП.

У хворих з генотипами *CC* і *CG*, які нечутливі до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії, відмічалася зниження рівня імунної відповіді організму, що проявлялося зменшенням кількості Т-хелперів у вогнищах патологічного ураження та пригніченням системи комплексу за участі фракцій комплексу C3 та C4d.

Після виконання комплексного обстеження пацієнтам з ДЕДП було проведено лікування в два етапи. На I-му етапі у 82 хворих на хронічну дисгідротичну екзему відповідно до міжнародного протоколу лікування була застосована перша лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності – мазь клобетазолу пропіонату 0,05 % 1 раз на день протягом 6 тижнів з подальшою оцінкою ефективності лікування. За результатами терапії пацієнти були розподілені на дві групи: I-ша – 42 хворих, в яких настало клінічне одужання та покращення стану (чутливі до топічного лікування), II-га – 40 осіб, які не отримали клінічного одужання після проведеної терапії (нечутливі до топічного лікування).

У 30 (71,42 %) із 42 хворих (I-ша група) через 6 тижнів використання топічної терапії було отримане клінічне одужання, в 12 (28,57 %) залишалися помірна еритема, сухість, відчуття стягнення шкіри. Останнім було запропоноване топічне використання мазі клобетазолу пропіонату 0,05 % двічі на тиждень, крему з сечовиною, емолієнтів. На 8-му тижні лікування у 8 з 12 хворих було досягнуто клінічне одужання, 4 (9,52 %) продовжували скаржитися на сухість шкіри.

У чутливих до топічної терапії пацієнтів виявлявся наступний зв'язок (відповідність) між генотипами *CC*, *CG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* індивідуальної чутливості до топічної терапії й імуногістохімічними показниками. У хворих за генотипом *646 CC*, чутливих до топічної кортикостероїдної терапії, визначалися CD4+-позитивні Т-лімфоцити хелпери ($59,5 \pm 2,45$), C3 ($7,79 \pm 0,16$) і C4d ($7,71 \pm 0,16$) фракції комплексу. У пацієнтів за генотипом *646 CG*, чутливих до топічної кортикостероїдної терапії, кількість CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів становила ($35,3 \pm 1,72$), C3 фракції комплексу – ($6,33 \pm 0,21$), C4d – ($6,17 \pm 0,17$).

У 40 (48,80 %) хворих (II-га група) через 6 тижнів топічного лікування кортикостероїдом не було отримано позитивного ефекту від терапії. Рефрактерність до топічного лікування пацієнтів II-ї групи могла бути обумовлена: обтяжливим сімейним анамнезом (екзема в родичів I-го ступеня виявлялася в кожного 3-го хворого), тривалістю захворювання (у 60,0 % пацієнтів вона сягала від 1 до 10 років), відсутністю ремісії протягом року (80,0 % хворих), тяжким ступенем клінічних проявів на момент звернення (67,50 % осіб), безконтрольним тривалим використанням топічних стероїдів (92,50 % хворих).

У нечутливих до топічної терапії пацієнтів був зареєстрований наступний зв'язок між генотипами *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1*

індивідуальної чутливості до топічної терапії й імуногістохімічними показниками. У хворих за генотипом *646 CC*, нечутливих до топічної кортикостероїдної терапії, виявлялися CD4+-позитивні Т-лімфоцити хелпери (40,6±2,99), С3 (4,40±0,25) і С4d (4,20±0,20) фракції комплементу. У пацієнтів за генотипом *646 CG*, нечутливих до топічної кортикостероїдної терапії, кількість CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів складала (29,8±1,62), С3 фракції комплементу – (3,27±0,12), С4d – (3,27±0,12). Хворі за генотипом *646 GG* мали (25,1±1,43) CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів, (2,67±0,61) С3 фракції комплементу, (3,20±0,20) С4d.

Пацієнтам, які були нечутливими до топічної терапії, було запропоноване лікування циклоспорином (II-й етап), що входить до протоколів з лікування дисгідротичної екземи. 15 хворих відмовилися від терапії з різних причин, 25 пацієнтів з перманентним перебігом захворювання пройшли курс лікування циклоспорином 100 мг на добу протягом від 4 до 12 тижнів (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна оцінка клінічного стану пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов (II-га група) протягом 8 тижнів лікування циклоспорином (з 4-го по 12-й тиждень)

Ефективність лікування	4 тижні		12 тижнів		χ^2	P
	N	%	N	%		
Клінічне одужання	2	8,0	16	64,0	13,018	<0,001
Покращення	5	20,0	6	24,0	0,250	=0,618
Без ефекту	18	72,0	3	12,0	14,017	<0,001
Усього	25	100,0	25	100,0		

Оцінка статистичної значущості зміни кількості пацієнтів, які мали поліпшення стану під час лікування циклоспорином, проводилася за критерієм χ^2 МакНемара.

Після закінчення лікування клінічне одужання спостерігалось в 16 (64,0 %) осіб, покращення – 6 (24,0 %). Збільшення частоти пацієнтів, які отримали клінічне одужання, виявилось статистично значущим (P=0,03), не одержали ефекту від терапії 3 (12,0 %) хворих.

За результатами спостереження протягом року наявність ремісій спостерігалася в 16 пацієнтів, які завершили прийом циклоспориноу й отримали клінічне одужання, цей показник становив (180,69±7,72) днів.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично обґрунтоване та надане науково-практичне вирішення актуального завдання сучасної дерматовенерології – підвищення ефективності лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов шляхом визначення індивідуальної чутливості до терапії на основі оцінки клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання, молекулярно-генетичних показників і патогістологічних змін в ураженій шкірі.

1. Встановлені наступні клініко-епідеміологічні особливості пацієнтів з

дисгідротичною екземою долонь і підшов, нечутливих до топічної стероїдної терапії: обтяжливий сімейний анамнез (наявність екземи в родичів I-го ступеня) в 30,0 %, значна тривалість захворювання (від 1 до 10 років) у 60,0 %, відсутність ремісій протягом останнього року у 80,0 %, тяжкий ступінь клінічних проявів дерматозу на момент звернення в 67,50 %, безконтрольне тривале використання топічних стероїдів у 92,50 % випадків.

2. Розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов залежно від відповіді на лікування показало, що наявність генотипу *646 CC* у хворих сприяє отриманню позитивного результату при терапії топічним стероїдом (17 осіб (60,71 %) I-ї групи проти 11 (27,50 %) II-ї; $\chi^2=7,502$; P=0,007). Генотипи *646 CG* і *646 GG* за геном *NR3C1* асоційовані зі зниженою чутливістю до лікування топічним глюкокортикостероїдним препаратом – маззю клобетазолу пропіонату 0,05%. Встановлена асоціація між різними варіантами гена та ступенем тяжкості дисгідротичних уражень долонь і підшов: генотип *646 CC* асоційований з легким ступенем тяжкості захворювання, *646 CG* і *646 GG* – із середнім і тяжким.

3. Стандартне патоморфологічне дослідження не виявило зв'язку патологічних змін у шкірі з поліморфним варіантом гена *NR3C1(C646G)* і чутливістю до топічної терапії глюкокортикоїдами. У підгрупі хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з виразними гістологічними змінами шкіри порівняно з підгрупою осіб з помірними гістологічними змінами товщини гіперкератозу й акантозу та середня площа везикул збільшуються в 1,08, 1,11 та 1,23 раза відповідно, але ця різниця не є статистично достовірною (P>0,05).

4. Встановлений взаємозв'язок між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов до топічної терапії та патогістологічними змінами шкіри. Кількість CD4+-позитивних клітин в ураженій шкірі пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов, чутливих до топічної терапії (I-ша група), з генотипом *CC* в 1,47 раза перевищувала цей показник у нечутливих хворих (II-га група) (P<0,001), а з генотипом *CG* в 1,18 раза (P=0,011). Середня чисельність балів експресії депозитів С3 фракції комплементу в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,77 раза достовірно перевищувала цей показник у хворих II-ї групи (P<0,001), а з генотипом *CG* в 1,94 раза (P<0,001). Середня кількість балів експресії депозитів С4d фракції комплементу в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,84 раза достовірно перевищувала цей показник у хворих II-ї групи (P<0,001), а з генотипом *CG* в 1,89 раза (P<0,001). Встановлено, що кількість позитивних CD4+ клітин і виразність експресії С3 та С4d фракцій комплементу зменшуються відповідно до тяжкості перебігу дерматозу.

5. Запропонований персоналізований комплексний підхід до обстеження та лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов дозволив досягти клінічного одужання та покращення стану в 64 (95,50 %) осіб, які дали згоду на проведення терапії: в 42 пацієнтів після застосування топічного глюкокортикостероїдного лікування та в 22 осіб з перманентним перебігом захворювання після призначення циклоспориноу. Тривалість ремісії в пацієнтів, які приймали циклоспорин, протягом року спостереження склала (180,69±7,72) днів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для розробки комплексного персоналізованого лікування хворих на хронічну дисгідротичну екзему долонь і підшов рекомендується наступне.

1. Враховувати клініко-епідеміологічні показники: сімейний анамнез екземи, тривалість захворювання більше року, перманентний перебіг захворювання протягом останнього року, тривале безконтрольне використання топічних стероїдів у анамнезі.

2. За наявності вищезазначених клініко-епідеміологічних показників визначати генотипи поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* і проводити імуногістологічне дослідження уражених ділянок шкіри для оцінки рівнів CD4+ клітин, C3 та C4d фракцій комплементу.

3. Нечутливими до топічної глюкокортикостероїдної терапії виявляються пацієнти за генотипом *646 CC* з кількістю CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів (40,6±2,99), C3 фракції комплементу (4,40±0,25), C4d – (4,20±0,20); хворі за генотипом *646 CG* із чисельністю CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів (29,8±1,62), C3 фракції комплементу (3,27±0,12), C4d – (3,27±0,12); пацієнти за генотипом *646 GG* з кількістю CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів (25,1±1,43), C3 фракції комплементу (2,67±0,61), C4d – (3,20±0,20).

4. Хворим на дисгідротичну екзему долонь і підшов, чутливим до топічної терапії кортикостероїдом IV-го класу потужності, доцільно застосовувати мазь клобетазолу пропіонату 0,05 % протягом 6 тижнів 1 раз на день; пацієнтам, нечутливим до топічного лікування кортикостероїдом IV-го класу потужності (в анамнезі), після проведення комплексного молекулярно-генетичного й імуногістохімічного досліджень рекомендовано призначати циклоспорин 100 мг на добу курсом від 4 до 12 тижнів.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротична екзема долоней та підшов: сучасний погляд на проблему. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип.25. Київ; 2016, с. 591-9.
2. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротичні ураження долоней та підшов. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;1-2(5):7-12.
3. Возіанова СВ, Горovenko НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27. Київ; 2017, с. 230-8.
4. Возіанова СВ, Горovenko НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASI, шкали оцінки HECSI та поліморфізму *C646G* за геном *NR3C1*. Дерматол. та венерол. 2017;78(4):21-5.

5. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Клініко-морфологічні кореляції у хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з різними генотипічними варіантами. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 30. Київ; 2018, с. 545-57.

6. Бойко ВВ. Можливість застосування топічних глюкокортикостероїдів у хворих з дисгідротичною екземою на підставі дослідження позитивних CD4+ лімфоцитів у біоптатах шкіри. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):54-8.

7. Vozianova S, Dyadyk O, Boyko V, Radkevich Y. Genetic-morphological peculiarities of response to standard therapy in patients with dyshidrotic eczema of alms and soles. Wiad. Lek. 2018;LXXI(9):1707-13.

8. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Визначення тактики лікування хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням клініко-імуногістохімічних показників тяжкості перебігу хвороби. Art of Medicine. 2019;(9):32-9.

9. Бойко ВВ. Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів із дисгідротичними ураженнями долоней та підшов. Дерматол. та венерол. 2019;83(1):20-6.

10. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Деякі клінічні та патоморфологічні особливості перебігу асоційованої патології дисгідротичної екземи долоней та підшов і псоріазу. В: Матеріали наук.-практ. конф. Спадкові та екологічні чинники в дерматовенерології; 2016 Берез 29-30; Київ. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2016;3-4(4):44-5.

11. Возіанова СВ, Горovenko НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. В: Матеріали 40-ї ювіл. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки Інновації в медицині: досягнення молодих вчених; 2017 Трав 18; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2017, с. 37-9.

12. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Особливості лікувального патоморфозу у хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов різних ступенів тяжкості з різними генотипічними варіантами. В: Матеріали X конгресу Асоціації патологів України. Перспективи розвитку сучасної патології; 2018 Верес 27-28; Івано-Франківськ: ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет; 2018, с. 35-6.

13. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Призначення циклоспорину хворим на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням імуногістохімічних молекулярно-генетичних показників. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики; 2019 Лист 21-22; Харків: ДУ Інститут дерматології та венерології НАМН України; 2019, с. 71.

14. Возіанова СВ, Бойко ВВ, винахідники. Возіанова СВ, Бойко ВВ, патентовласники. Спосіб вибору оптимальної терапії лікування дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. Патент України на корисну модель № 127662. 2018 Серп 10.

АНОТАЦІЯ

Бойко В.В. Удосконалення лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з урахуванням їх індивідуальної чутливості до терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 “Шкірні та венеричні хвороби” (222 – Медицина). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов (ДЕДП) шляхом визначення індивідуальної чутливості до терапії на основі оцінки клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання, молекулярно-генетичних показників і патогістологічних змін в ураженій шкірі.

Під спостереженням знаходилися 82 пацієнти з ДЕДП без гострозапальних проявів. Молекулярно-генетичне визначення генотипів *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* проведено 68 хворим, комплексне патоморфологічне дослідження – 57, імуногістохімічне – 45. Встановлені клініко-епідеміологічні особливості пацієнтів з ДЕДП, нечутливих до топичної кортикостероїдної терапії. Наявність генотипу *646 CC* гена *NR3C1* сприяє отриманню позитивного результату при лікуванні топичним стероїдом. Встановлено, що кількість CD4+ клітин і виразність експресії C3 та C4d фракцій комплементу зменшуються відповідно до тяжкості перебігу дерматозу. Запропоноване персоналізоване комплексне лікування хворих на ДЕДП; досягнуті клінічне одужання та покращення стану в 64 (95,50 %) пацієнтів.

Ключові слова: дисгідротична екзема долонь і підшов, поліморфний варіант *C646G* гена *NR3C1*, CD4+ клітини, C3 та C4d фракції комплементу, лікування.

АННОТАЦИЯ

Бойко В.В. Совершенствование лечения больных дисгидротической экземой ладоней и подошв с учетом их индивидуальной чувствительности к терапии. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 “Кожные и венерические болезни” (222 – Медицина). – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2020.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных дисгидротической экземой ладоней и подошв (ДЕДП) путем определения индивидуальной чувствительности к терапии на основе оценки клинико-эпидемиологических особенностей течения заболевания, молекулярно-генетических показателей и патогистологических изменений в пораженной коже.

Под наблюдением находились 82 пациента с ДЕДП без островоспалительных проявлений. Молекулярно-генетическое определение генотипов *CC*, *CG*, *GG* полиморфного варианта *C646G* гена *NR3C1* проведено 68 больным, комплексное

патоморфологическое исследование – 57, иммуногистохимическое – 45. Установлены клинико-эпидемиологические особенности пациентов с ДЕДП, нечувствительных к топической терапии кортикостероидами. Наличие генотипа *646 CC* гена *NR3C1* способствует получению положительного результата при лечении топическими стероидами. Установлено, что количество CD4+ клеток и выраженность экспрессии C3 и C4d фракций комплемента уменьшаются в соответствии с тяжестью течения дерматоза. Предложено персонализированное комплексное лечение больных ДЕДП; достигнуты клиническое излечение и улучшение состояния у 64 (95,50 %) пациентов.

Ключевые слова: дисгидротическая экзема ладоней и подошв, полиморфный вариант *C646G* гена *NR3C1*, CD4+ клетки, C3 и C4d фракции комплемента, лечение.

SUMMARY

Boiko V.V. Improving treatment for patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles taking into account their individual sensitivity to therapy. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.20 “Skin and venereal diseases” (222 – Medicine). – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Dyshidrotic eczema of the palms and soles (DEPS) is a dermatitis of the hands and feet, characterized by blisters of small to large size with a histological picture of spongy vesicles.

The thesis is devoted to solving an important scientific and practical task – increasing the effectiveness of treatment of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles by determining individual sensitivity to therapy based on assessment of clinical and epidemiological features of the disease, molecular genetic parameters and pathohistological changes in the affected skin.

82 patients with chronic form of dyshidrotic eczema of the palms and soles without symptoms of acute inflammation were included for scientific research and analysis. The genotypes *CC*, *CG*, *GG* according to the polymorphic variant *C646G* of the *NR3C1* gene were determined in 68 patients, a comprehensive pathomorphological study of the affected skin in – 57 patients, immunohistochemical study – in 45 patients.

After the above-mentioned examinations, 82 patients with chronic form of dyshidrotic eczema were treated according to the international treatment protocol and a topical corticosteroid drug of class IV power – clobetasol propionate 0,05 % ointment for 6 weeks was prescribed with subsequent evaluation of the effectiveness of therapy. According to the results of treatment after 6 weeks, patients were divided into two groups: Group I – 42 patients who were sensitive to topical therapy (clinical recovery or improvement), Group II – 40 patients who were insensitive to topical therapy, that is, did not receive clinical recovery.

The following clinical and epidemiological features of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles, insensitive to topical steroid therapy are established: aggravating family history (the presence of eczema in first-degree relatives in 30,0 % of

cases); significant duration of the disease (from 1 year to 10 years) – in 60,0 % of patients, lack of remission during the last year – 80,0 % of patients, severe clinical manifestations at the time of treatment – 67,50 % of patients, uncontrolled long-term use of topical steroids – 92,50 % of patients.

The severity of clinical manifestations of the disease at the time of examination was assessed by the DASI index. In the group of patients sensitive to topical therapy, mild degree of clinical manifestations was 5,67 times more frequent than in the group of insensitive patients: (Group I – 17 (40,48 %) patients, Group II – 3 (7,50 %) patients) ($P < 0,001$); a severe degree – 2,45 times more frequent in the group of insensitive patients (Group I – 11 (26,19 %), Group II – 27 (67,50 %) patients) ($P < 0,001$).

An important indicator of the effectiveness of topical treatment is the polymorphism of the *NR3C1* gene. The distribution of the polymorphic variant of the *NR3C1* gene (*C646G*) in patients with DEPS, depending on the response to treatment, showed that the presence of genotype *646 CC* in patients leads to a positive result with topical steroid treatment (17 patients (60,71 %) Group I against 11 patients (27,50 %) of Group II; $\chi^2 = 7,502$; $P = 0,007$).

The *C646G* polymorphism of the *NR3C1* gene had a significant impact on the features and severity of clinical manifestations of dyshidrotic lesions in patients. Genotype *646 CC* was associated with mild course of disease, genotypes *646 CG* and *646 GG* – with moderate and severe pathological process.

Comparative objective assessment of the morphofunctional state of the affected skin in both groups of patients does not give a reliable answer about the possible result of the applied therapy. Immunohistochemical study allowed to objectively evaluate changes in quantitative and qualitative indicators of the pathological process in the skin.

The use of monoclonal antibodies CD4 positive, C3 and C4d complement fractions is the most informative and reliable. The analysis of quantitative traits of CD4 positive, the expression of C3 and C4d deposits of complement fractions in the affected skin, shows a connection with the genetic subtype of the patient and the severity of the disease. It was found that the number of CD4 positive and the expression of C3 and C4d complement fractions decreases according to the severity of dermatosis, especially in patients with GG genotype.

During 6 weeks of treatment with topical steroids, 42 (51,20 %) patients of Group I had a positive effect on treatment (clinical recovery and improvement of clinical manifestations) ($\chi^2 = 5,042$; $P = 0,025$). 40 patients who were insensitive to topical treatment were offered systemic treatment with cyclosporine 50 mg twice a day. 15 patients refused treatment for various reasons, 25 patients with a permanent course of the disease were treated with cyclosporine. Within 12 weeks of treatment, 16 patients experienced clinical recovery and 6 patients experienced clinical improvement. The effect was not examined in 3 (12,0 %) patients.

The duration of remission within a year of observation after taking cyclosporine was (180,69 ± 7,72) days.

A method of personalized pathogenetic treatment of patients with DEPS is proposed, taking into account different genotypic variants of *C646G* of the *NR3C1* gene and features of immunohistochemical changes in the epidermis and dermis.

Key words: dyshidrotic eczema of the palms and soles, polymorphic variant *C646G*

of the *NR3C1* gene, CD4 positive, C3 and C4d complement fractions, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДЕДП	дисгідротична екзема долонь і підшов
ЕКР	екзема кистей рук
ІГХД	імуногістохімічне дослідження
Індекс DASI	Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index
МАТ	моноклональні антитіла
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
GR/NR3C1	ген глюкокортикостероїдного рецептора

Підписано до друку 27.07.2020 р. Формат 60x90¹/16.

Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9

Наклад 100 прим. Замовлення № 557.

Віддруковано на ризографі в видавничому центрі «Принт-центр»

04053, м.Київ, вул. Січових Стрільців, 26А

Тел./факс: 486-50-88, 332-41-10, 277-40-16

<http://www.printc.kiev.ua>; E-mail: printcentr@ukr.net