

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**  
**імені П. Л. ШУПИКА**

**ЛУЦЕНКО КРИСТІНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.5-003.826-02-085

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО**  
**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Свистунов Ігор Ваніфатійович**,  
Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
професор кафедри дерматовенерології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
**Айзятулов Рушан Фатіхович**,  
Донецький національний медичний університет МОЗ України  
(м. Лиман),  
завідувач кафедри дерматовенерології та косметології

доктор медичних наук, професор,  
**Бочаров Василій Андрійович**,  
ВДНЗ «Одеський національний медичний університет МОЗ  
України»,  
професор кафедри дерматовенерології

Захист відбудеться «13» 09 2019 року о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.03 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, за адресою: 03126, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «13» 09 2019 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.03,  
к.мед.н., доцент



**К. О. Бардова**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ліпоїдний некробіоз (ЛН) – хронічний дерматоз, в основі якого лежать мікроциркуляторні та метаболічні порушення, що призводять до деструкції сполучної тканини та відкладення ліпідів в місцях дегенерації колагену (Олейник І.А., Стулий О.Н., 2018; Elouarradi N., Ansari N.E., 2018). ЛН розвивається в будь-якому віці. Переважний вік хворих складає 40-60 років. На цей дерматоз хворіють здебільшого жінки – 65-90 % пацієнтів (Ткач В.Є. з співавт., 2010; Тихонова Т.М., 2019; Peckruhn M. et al., 2017).

Незважаючи на численні дослідження, етіопатогенетичний механізм розвитку ЛН до кінця не з'ясований, при цьому вважається, що провідними механізмами є порушення вуглеводного і ліпідного обмінів (Скрипкин Ю.К. с соавт., 2014; Elouarradi N., Ansari N.E., 2018). Вони призводять до розладу мікроциркуляції та проліферативного запаленням шкіри з наступними деструктивними змінами сполучної тканини шкіри і відкладенням в місцях дезорганізації колагену ліпідів, полісахаридів, імуноглобулінів, імуних комплексів і компонента С3 комплементу (Тихонова Т.М., 2019; Gonzalez-Saldivar G. et al., 2017; Prieto-Torres L. et al., 2017).

Деякі автори основою патогенезу ЛН розглядають порушення вуглеводного обміну діабетичного генезу (Олейник І.А., Стулий О.Н., 2018; Bustan R.S. et al., 2017). Поєднання дерматозу з цукровим діабетом (ЦД) відзначається у 26-67 % хворих, при цьому простежується деяка залежність між ступенем тяжкості ЦД і клінічними проявами дерматозу (Тихонова Т.М., 2019; Elouarradi N., Ansari N.E., 2018). ЛН без поєднання з ЦД зустрічається в 10-50 % випадків (Bustan R.S. et al., 2017). Вважається, що як ускладнення ЦД цей дерматоз зустрічається порівняно рідко і реєструється у 0,1-3 % хворих (Gonzalez-Saldivar G. et al., 2017). За даними літератури ЦД передує розвитку дерматозу в 30-62 % випадків; дерматоз з'являється одночасно з діабетом в 5-24 % випадків; у 14-25 % хворих на ЛН порушення вуглеводного обміну виявляються через декілька років (Тихонова Т.М., 2019; Gonzalez-Saldivar G. et al., 2017).

При великому різноманітті клінічних форм ЛН прояви класичної форми дерматозу достатньо характерні (Кацамбас А.Д., Лотти Т.М., 2014). У 75-85 % випадків зазначається попереднє ураження гомілок, де з'являються різного розміру запальні плями, вузлики, бляшки та інфільтрати рожево-червоного кольору з жовтуватим-коричневим відтінком, що схильні до периферичного росту. Для дерматозу характерний хронічний, торпідний перебіг, що обумовлює погані естетичні наслідки, страждання пацієнтів та погіршення якості їх життя (Тихонова Т.М., 2019; Yaşar Ş. et al., 2017). Більш того, з часом у деяких випадках в центральних ділянках висипки утворюються атрофія та/або виразки. Виразки з'являються в 25-30 % класичного ЛН (Pimenta R. et al., 2018), що призводить в більшості випадків до втрати працездатності (Тихонова Т.М., 2019; Ginocchio L. et al., 2017; Lee J.J., English J.C., 2018).

Патоморфологічну основу клінічних проявів ЛН складають зміни дрібних кровоносних судин шкіри у вигляді проліферативного васкуліту та сполучної тканини дерми у вигляді різного ступеня її дезорганізації (Кемпф В., 2015; Бург Г.

с соавт., 2017; Marangoni R.G., Lu T.T., 2017; Rosińska-Więckowicz A., Bowszyc-Dmochowska M., 2017).

Як зазначають багато дослідників, лікування хворих на ЛН є складним завданням і ефективною терапією дерматозу на даний час не існує (Кацамбас А.Д., Лотти Т.М., 2014; Тихонова Т.М., 2019). Різні засоби і методи лікування хворих на ЛН з використанням гіполіпідемічних, ангіопротекторів та мембраностабілізуючих препаратів не є задовільними і призводять лише до незначного або короточасного поліпшення перебігу дерматозу (Hassoun L.A. et al., 2017; Kuroda K. et al., 2017; Wee E., Kelly R., 2017; Kaae J. et al., 2018). В той же час, ми не зустріли в доступній нам літературі даних про лікування хворих на ЛН з застосуванням специфічних протиревматичних засобів, направлених на поліпшення стану сполучної тканини дерми. Таким препаратом можна розглядати D-пеніциламін, враховуючи його багатосторонній вплив на метаболізм колагену, перш за все, його антифіброзний вплив при захворюваннях сполучної тканини (Walshe J.M., 2003; Clements P.J. et al., 2004). На даний час терапія, що вибірково блокує фіброзоутворення, вважається найбільш багатообіцяючим підходом для лікування ЛН (Medsger T.A. et al., 2001; Marangoni R.G., Lu T.T., 2017; Prieto-Torres L. et al., 2017).

Отже, враховуючи вищенаведене, можна констатувати, що науковий пошук нових особливостей патогенетичних механізмів розвитку ЛН та розробка комплексного підходу для підвищення ефективності терапії хворих на цей дерматоз з урахуванням змін в сполучній тканині дерми є одним із актуальних завдань сучасної дерматології. На наш погляд, перспективним в питанні патогенетичного лікування даної патології є використання D-пеніциламіну.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом НДР 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» (державний реєстраційний № 0115U002359, строки виконання 2015-2019 р.р.).

**Мета роботи** – підвищення ефективності лікування хворих на ліпоїдний некробіоз шляхом використання в комплексній патогенетичній терапії D-пеніциламіну на основі оцінки епідеміологічних, клінічних, біохімічних і патогістологічних особливостей перебігу дерматозу.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати ефективність сучасних методів лікування хворих на ліпоїдний некробіоз та обґрунтувати призначення D-пеніциламіну з урахуванням ролі стану сполучної тканини шкіри в патогенезі дерматозу.

2. Встановити епідеміологічні та клінічні особливості перебігу захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз.

3. Встановити особливості змін вуглеводного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз.

4. Встановити особливості змін ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз.

5. Визначити особливості патогістологічних змін ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз до та після лікування з використанням D-пеніциламіну.

6. Визначити клінічну ефективність патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну.

**Об'єкт дослідження:** ліпоїдний некробіоз (L92.1).

**Предмет дослідження:** особливості епідеміології та клінічного перебігу захворювання у хворих на ЛН; показників вуглеводного та ліпідного обміну; а також особливості патогістологічних, зокрема, гістохімічних і морфометричних, змін ураженої шкіри; результати лікування хворих і оцінка їх ефективності.

**Методи дослідження:** клінічні (вивчення скарг, анамнезу життя та хвороби, оцінка і аналіз суб'єктивних і об'єктивних ознак ураження шкіри, локалізації і виразності патологічних змін), лабораторні загальноклінічні (кров, сеча), біохімічні (ліпідограма, глюкоза крові, білкові фракції, печінкові проби), патогістологічні (загальногістологічні, гістохімічні, морфометричні), статистичний (кількісні показники за t-критерієм Стьюдента та критерієм Вілкоксона).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше в Україні встановлені клініко-епідеміологічні особливості перебігу захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз. Характер висипань у хворих на типову форму ЛН фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі, починаючи з плямисто-папульозно-бляшкових елементів, що згодом формують склеродермоподібні інфільтрати. Наростання тяжкості патологічного процесу призводить до розвитку атрофії і ускладнення у вигляді виразки.

Вперше встановлена односпрямованість порушень ліпідного обміну у хворих на ЛН з ЦД I та II типів, що проявляється гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням рівня ЛПНЩ і зниженням рівня ЛПВЩ та може створювати умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини дерми.

Вперше на основі патогістологічних і морфометричних досліджень встановлено, що у хворих на ЛН найбільші зрушення в шкірі відбуваються з боку судин МГЦР шкіри та колагенової субстанції сполучної тканини дерми. При цьому більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні ЦД I типу.

Вперше науково обгрунтовано включення до комплексної патогенетичної терапії хворих на ліпоїдний некробіоз D-пеніциламіну.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну (Патент України № 124574 від 10.04.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу»).

Використання розробленого способу лікування дозволило значно поліпшити клінічні результати в більш короткі терміни.

Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів – дерматовенерологів та ендокринологів.

Результати дослідження можуть бути використані в підготовці лікарів різних спеціальностей як на рівні навчання в медичних університетах, так і на післядипломному рівнях.

**Впровадження в практику.** Отримані результати досліджень впроваджені в практичну роботу лікарів Закарпатського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Івано-Франківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Кіровоградського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, Рівненського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні.

Основні наукові і практичні положення впроваджені у навчальний процес на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фтізіатрії Ужгородського національного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно проведено аналіз наукової і патентної літератури з обраної проблеми, на підставі чого розроблені основні завдання та методологія дослідження. Самостійно проведено відбір хворих та клінічне спостереження за ними, здійснено статистичну обробку матеріалу, проаналізовані результати досліджень, їх теоретичне узагальнення та практичне застосування. Дисертантом систематизовано накопичений матеріал, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, мають оригінальний характер і авторські. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Конфлікту інтересів немає.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати досліджень доповідалися і обговорювалися на: науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика, присвяченій Дню науки «Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування новоутворень шкіри» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Місце дерматовенерології в міждисциплінарному вирішенні питань діагностики та лікування хронічних захворювань» (Київ, 2017), 40-вій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (Київ, 2017), науково-практичній конференції «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців. Наукова школа» (Київ, 2017), засіданні міського дерматовенерологічного співтовариства (Київ, 2017), засіданнях кафедри дерматовенерології НМАПО імені П. Л. Шупика у 2016-2018 р.р.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опублікована 10 робіт. З них 5 робіт – статті у спеціалізованих наукових виданнях, які відносяться до «Переліку наукових фахових видань України з медичних наук», (3 – у моноавторстві, 1 – у журналах, які включено до міжнародних наукометричних баз і 1 – у збірнику наукових праць); 4 роботи – тези доповідей у матеріалах науково-практичних

конференцій та з'їздів. Отримано Патент України № 124574 від 10.04.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу».

**Структура та обсяг роботи.** Робота складається із анотації, змісту, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власного дослідження, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури і трьох додатків. Загальний обсяг роботи становить 137 сторінок комп'ютерного тексту. Робота містить 21 таблицю, 12 рисунків. Список літератури складає 187 джерел (61 – кирилицею, 126 – латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Під нашим спостереженням в ТМО «Дерматовенерологія» (м. Київ), Київській міській клінічній шкірно-венерологічній лікарні та Універсальній дерматологічній клініці «ЕвроДерм» (м. Київ) в період з 2015 р. по 2018 р перебувало 62 хворих на різні форми ЛН, з яких 54 хворих безпосередньо знаходилися під нашим спостереженням, а у 8 хворих, що раніше лікувались у різних ЛПЗ м. Києва, був проведений ретроспективний аналіз медичної документації.

Відповідно до національної класифікації (Наказ МОЗ України від 22.05.2009 року № 356) з 54 хворих на ЛН у 48 діагностували типову форму захворювання (з них – всі жінки), а у 6 – атипову форму (з них 1 жінка і 5 чоловіків). Для подальшого дослідження відібрали хворих тільки на типову форму дерматозу – 48 хворих, з яких 15 (31,3 %) пацієнтів звернулися вперше, 33 (68,7 %) – повторно, після лікування загальноприйнятим методом, що не дав клінічного ефекту. У всіх хворих клінічний діагноз був верифікований за результатами патогістологічного дослідження. Для визначення площі осередків ураженої шкіри у хворих використовували правило «долоні» (1 % - це одна долоня хворого).

У всіх 48 хворих до лікування, окрім загально-клінічних аналізів крові та сечі, проводили біохімічне обстеження, яке включало визначення глюкози венозної крові натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, індексу НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ), а також ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА). Рівні показників вуглеводного та ліпідного спектру сироватки крові визначалися спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Всіх пацієнтів, у яких був встановлений діагноз ЦД або були виявлені порушення вуглеводного та/або ліпідного обмінів, консультували у ендокринолога та, за необхідності, у суміжних лікарів-спеціалістів. В результаті 48 хворих на ЛН для подальшого дослідження були поділені на 3 групи: I група – без поєднання з ЦД – 27 пацієнтів; II група – в поєднанні з ЦД II типу – 14 ; III група – в поєднанні з ЦД I типу – 7. Всі пацієнти з ЦД отримували гіпоглікемічні препарати, призначені ендокринологом.

Після комплексного обстеження 48 хворим на типову форму ЛН призначали комплексну терапію, яка включала такі препарати: еспа-ліпон - внутрішньо по 600

мг на добу, 30 діб, лідаза 64 ОД (0,1 г) - по 0,3-0,5 мл під шкіру плеча, через добу, № 15, ксантинолу нікотинату, 15% розчин - по 2 мл внутрішньом'язово, щодня, № 30, трентал - по 100 мг в 100 мл 0,9 % розчину NaCl, внутрішньовенно, крапельно протягом 1 год, через добу, № 10; зовнішньо – мазь клобетазолу пропіонату 0,05 %, щодня 20 діб.

З 48 хворих після 1 міс комплексної терапії у 9 (18,7 %) пацієнтів відмічали різного ступеня виразності поліпшення процесу на шкірі, а у 39 (81,3 %) хворих патологічний процес був або без позитивної динаміки, або відмічалось його погіршення. З 9 хворих на ЛН 6 пацієнтів відносилися до I групи, 2 – до II групи, 1- до III групи. Надалі 39 хворим на ЛН призначали запропоновану нами патогенетичну терапію (Патент України № 124574 від 10.04.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу») з використанням D-пеніциламіну всередину по 250 мг 1 раз на добу, за 1-2 год до їжі, запиваючи склянкою рідини, впродовж 1 міс, надалі 2 рази на добу, до досягнення регресу висипань (від 6 до 12 міс). Після вирішували питання про відміну препарату або перехід на підтримуючу дозу.

У 48 хворих до лікування і 39 хворих через 6 міс від початку лікування з використанням D-пеніциламіну було проведене комплексне гістологічне, гістохімічне, імуногістохімічне і морфометричне дослідження морфофункціонального стану шкіри. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus CX-41 із цифровою відеокамерою Olympus DP21 (Японія), з'єднаною із персональним комп'ютером. Під час виконання морфометричних досліджень керувались основними принципами, викладеними у монографії Г.Г. Автанділова (2002).

В гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, підраховували в умовних одиницях (ум. од.) питомий об'єм просвіту судин мікрогемоциркуляторного русла (МГЦР) ( $V_v$ ), питомий об'єм клітин дермальних інфільтратів ( $V_c$ ), питомий об'єм патологічно змінених колагенових волокон ( $V_{kv}$ ); на препаратах, забарвлених по Вергоффу - питомий об'єм еластичних волокон у верхній третині сітчастого шару дерми ( $V_{ev}$ ). За допомогою окулярмікрометра МОВ-1-15х вимірювали товщину епідермісу ( $H_e$ ). Також були обчислені середньогрупові значення індексів патологічних відхилень основних структурних компонентів шкіри хворих в порівнянні з аналогічними показниками шкіри практично здорових осіб ( $IpH_e$ ,  $IpV_v$ ,  $IpV_c$ ,  $IpV_{kv}$ ,  $IpV_{ev}$ ) та індекси регресу основних структурних компонентів патологічного процесу під впливом розробленого методу лікування ( $IrH_e$ ,  $IrV_v$ ,  $IrV_c$ ,  $IrV_{kv}$ ,  $IrV_{ev}$ ).

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики. Обчислені значення кількості спостережень ( $n$ ), середньої арифметичної ( $M$ ), середнього квадратичного відхилення  $\sigma$ , помилки визначення середньої арифметичної ( $m$ ), коефіцієнт варіації ( $W$ ), абсолютні та відносні (%) показники. Для показників, котрі характеризують якісні ознаки, вказувалося абсолютне число і відносна величина у відсотках ( $\% \pm m \%$ ). При порівнянні результатів у групах використовувалися як параметричні (t-критерій Стьюдента), так і непараметричні (критерій  $\chi^2$  Пірсона) критерії. В усіх процедурах статистичного аналізу розраховувався досягнутий рівень значущості ( $p$ ), при цьому критичний рівень значущості приймався  $\leq 0,05$ . Аналіз результатів дослідження проводився у



статистичних пакетах аналізу MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004-2014), MedCalc v.13.2.2.0 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що на момент розвитку захворювання 48 хворих на ЛН були у віці від 14 до 56 років (в середньому -  $36,4 \pm 0,2$  року). Основну частину хворих становили особи соціально-активного та працездатного віку (21-60 років) - 46 осіб (95,8 %), з них молодого віку (14-40 років) - 32 особи (66,7 %). Найбільш частіше ЛН розвивався у віці 31-40 років - 43,8 % всіх хворих. Серед хворих переважали жителі міста - 37 (77,1 %) осіб порівняно із хворими, які проживали в сільській місцевості - 11 (22,9 %) ( $p < 0,001$ ).

Давність захворювання у хворих на ЛН становила від 2 тижнів до 15 років (в середньому  $10,0 \pm 0,2$  міс). У переважній більшості випадків - 33 (68,8 %) пацієнтів давність захворювання була до 1 року. У 9 (18,8 %) хворих висипання з'явилися одночасно, у 27 (56,3 %) - поступово, а 12 (25 %) пацієнтів не змогли вказати динаміку появи висипань.

Провели ретроспективний аналіз результатів раніше проведеного (до початку дослідження) лікування 33 хворим на ЛН, що звернулися повторно. З них до початку лікувалися різними методами у інших лікарів амбулаторно 23 (69,7 %) пацієнтів, стаціонарно - 10 (30,3 %). При цьому повного регресу висипань дерматозу не було відзначено в жодному випадку. У 4 (12,1 %) всіх хворих було поліпшення патологічного процесу на шкірі, у 13 (39,4 %) - стан на шкірі було без змін і у 16 (48,5 %) - спостерігалось подальше погіршення дерматозу.

За результатами обстеження у 20 (41,7 %) хворих на ЛН із типовою формою захворювання дерматоз протікав на тлі ЦД або порушення толерантності до глюкози, а у 28 (58,3 %) хворих ЦД або порушення толерантності до глюкози не було встановлено. З 15 (31,3 %) хворих, які звернулися вперше порушення глюкози спостерігалось у 7 осіб, а з 33 (68,7 %) пацієнтів, які звернулися повторно, ці порушення були встановлені у 13 осіб ( $p < 0,05$ ). З 20 хворих на ЛН в поєднанні з ЦД у 6 (30 %) порушення вуглеводного обміну передували розвитку шкірного процесу, у 2 (10 %) - розвинулися одночасно з ним, у 6 (30 %) - ЦД вперше виявлений при зверненні до дерматолога з приводу висипань на шкірі.

З 20 хворих на ЛН в поєднанні з ЦД у 10 пацієнтів були такі ускладнення, як діабетична ретинопатія - у 5, діабетична полінейропатія - у 6, діабетична нефропатія - у 3.

При огляді місця хвороби встановлено, що з 48 хворих на ЛН у 29 (60,4 %) процес на шкірі носив симетричний, багатоголищевий характер, у 19 (39,6 %) - асиметричний, з них у 14 (29,2 % від загальної кількості) були поодинокі осередки ураження, а у 5 - множинні. Тобто багатоголищевість мала місце у 34 (70,8 %) пацієнтів.

У переважної кількості хворих на ЛН (42 особи - 87,5 % від загальної кількості) загальна площа ураженої шкіри перебувала в межах до 3 %. Найбільший відсоток хворих (19 осіб - 39,6 % від загальної кількості) припадає на ураження з загальною площею 1,1-2 % ( $p < 0,05$ ).

У 48 хворих типовою формою ЛН до лікування було проведено обстеження показників вуглеводного обміну в сироватці крові (Табл. 1).

## Показники вуглеводного обміну у хворих на ЛН

Показники	Референтні значення	I група (n=27)	II група (n=14)	III група (n=7)
Глюкоза, ммоль/л	діти: 3,33-5,55, дорослі: 4,11-5,89, 60-90 років: 4,56-6,38	5,11±0,19*	8,34±0,07**	10,69±0,47*
HbA1c, %	4,8-5,9 - норма; 5,7-6,4 - предіабет; ≥6,5 - діабет	4,89±0,03**	6,92±0,05**	8,41±0,07**
Інсулін, мОд/л	2,6-24,9	8,13±0,38*	14,67±0,12**	14,12±0,66*
Індекс НОМА-IR	<2,5	1,85±0,08*	5,44±0,04**	6,71±0,30*

\* - значення статистично достовірно відрізняється від норми при  $p < 0,01$

\*\* - значення статистично достовірно відрізняється від норми при  $p < 0,05$

Аналіз даних таблиці показує, що інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія виявлені у всіх хворих II групи.

Також у 48 хворих на ЛН різних груп в залежності від наявності ЦД та його типу до лікування до лікування було проведено обстеження ліпідів в сироватці крові. Було проведено до лікування комплексне обстеження ліпідів сироватки крові у 48 хворих на ЛН (Табл. 2).

## Показники ліпідного обміну у хворих на ЛН

Показники	Референтні значення	I група (n=27)	II група (n=14)	III група (n=7)
ХС, ммоль/л	<5,2 ммоль/л - відсутність ризиків, 5,2-6,2 - умовний, ≥6,2 - високий	5,02±0,04*	5,43±0,31***	5,98±0,28**
ТГ, ммоль/л	≤2,26	1,99±0,01*	2,39±0,10**	2,57±0,10**
ЛПВЩ, ммоль/л	>1,68 - відсутність ризиків, 1,15-1,68 - умовний, <1,15 - високий	1,75±0,11***	1,19±0,09***	0,82±0,03**
ЛПНЩ, ммоль/л	<2,59 - оптимальний рівень, 2,59-3,34 - вище оптимального, 3,37-4,12 - пригранично-високий, 4,12-4,89 - високий, ≥4,92 - дуже високий	2,32±0,13***	4,21±0,25***	5,21±0,25**
КА, Од	≤3	1,87±0,08**	3,56±0,31***	6,29±0,290**

\* - значення статистично достовірно відрізняється від норми при  $p < 0,01$

\*\* - значення статистично достовірно відрізняється від норми при  $p < 0,05$

\*\*\* - значення статистично достовірно не відрізняється від норми при  $p > 0,05$

При вивченні показників ліпідного обміну в I групі хворих було виявлено статистично достовірні нормальні показники ХС, ТГ та КА. При цьому показники ЛПВЩ та ЛПНЩ статистично недостовірно відрізнялися від відповідних показників норми ( $p > 0,05$ ).

В II групі відмічали явища дисліпідемії з підвищенням всіх показників ліпідного обміну, але з різним ступенем достовірності. Так, в порівнянні з референтними значеннями норми рівень ХС був вищим в 1,04 рази ( $p > 0,05$ ) і знаходився в зоні умовного ризику. Показник ТГ був вищим контролю в 1,06 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПВЩ був нижчим за референтними значеннями в 1,41 рази ( $p > 0,05$ ) і знаходився також в зоні умовного ризику. Рівень ЛПНЩ, навпаки, збільшувався в 1,63 рази ( $p > 0,05$ ), досягаючи погранично-високого рівня. На цьому фоні КА недостовірно підвищувався в 1,17 рази ( $p > 0,05$ ) в порівнянні з пограничним референтним значенням.

В III групі порушення ліпідного обміну мають більш виразний характер з статистично достовірною відмінністю ( $p < 0,05$ ) з референтними значеннями норми. Так рівень Хс був збільшений в 1,15 рази і відповідав показникам умовного ризику, ТГ – в 1,14 рази. Рівень ЛПВЩ зменшувався в 2,05 рази відповідаючи високому ризику, а рівень ЗПНЩ збільшувався в 2,01, попадаючи в межі дуже високого рівня. Такі зрушення призводять до достовірного збільшення КА в 2,10 рази ( $p < 0,05$ ).

Виявлені порушення ліпідного обміну у хворих II та III груп свідчать про односпрямованість цих змін та спільність біохімічних процесів в обох групах. При порівняльному аналізі встановлено, що в III групі в сироватці крові в більший мірі має місце порушення всіх показників ліпідного обміну. Зокрема, у них констатовано достовірно вищий рівень гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, підвищення рівня в сироватці крові ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ, що ймовірно, пов'язано з неповноцінною утилізацією ліпідів і вуглеводів та може створювати умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини у хворих на ЛН.

Отже, у хворих на ЛН встановлені порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Ці зміни більш виразні при поєднанні захворювання з ЦД, особливо, I типу. Виявлені порушення сприяють більш тяжкому перебігу дерматозу та потребують комплексної патогенетичної терапії.

При морфометричному дослідженні біоптатів шкіри хворих на ЛН були встановлені показники змін основних структурних компонентів шкіри, що складають основу патологічного процесу (Табл. 3).

За даними табл. 3, до лікування у хворих I, II та III груп Не в порівнянні з показниками шкіри здорових осіб зменшується відповідно в 1,12; 1,21 і 1,38 рази. Vv зменшується в I групі в 1,47 рази, II - в 1,90 рази і III - в 2,85 рази. Це відбувається за рахунок потовщення стінок судин МГЦР шкіри в наслідок розвитку проліферативного ендovasкуліту аж до облітерації та гіалінізації стінок судин. Vc пацієнтів I групи зростає в 1,75 рази, II - в 1,6, III - в 1,34 рази. За нашими спостереженнями при загостренні патологічного процесу у шкірі при ЛН кількість клітинних елементів дерми завжди зростає.

**Морфометричні показники основних структурних компонентів шкіри хворих до та через 6 місяців після початку лікування**

Період лікування	Групи хворих		
	I група	II група	III група
He (K=87,35±6,17) мкм			
До лікування	78,14±7,37**	72,16±7,64**	63,23±2,70*
Через 6 міс	81,54±6,08**	74,75±5,11**	51,38±2,31*
	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Vv (K=0,0235±0,0076)			
До лікування	0,0105±0,0004*	0,0081±0,0003*	0,0054±0,0002*
Через 6 міс	0,0185±0,0008*	0,0124±0,0005*	0,0083±0,0003*
	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Vc (K=0,0235±0,0076)			
До лікування	0,0411±0,0019*	0,0391±0,0018*	0,0316±0,0015*
Через 6 міс	0,0265±0,0011*	0,0311±0,0012*	0,0295±0,0012*
	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Vkv (K=0,0093±0,0005)			
До лікування	0,1862±0,0089*	0,2312±0,0103*	0,2560±0,0099*
Через 6 міс	0,0167±0,0006*	0,0347±0,0015*	0,0621±0,0027*
	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Vev (K=0,1092±0,0099)			
До лікування	0,0217±0,0009*	0,0180±0,0008*	0,0108±0,0004*
Через 6 міс	0,0527±0,0021*	0,0311±0,0012*	0,0178±0,0007*
	p<0,05	p<0,05	p<0,05

*Примітка:* K - значення відповідних показників шкіри практично здорових осіб.

\* - значення статистично достовірно відрізняється від норми при p<0,05

\*\* - значення статистично достовірно не відрізняється від норми при p>0,05

При всіх клінічних варіантах ЛН кількість патологічно змінених колагенових волокон може становити від 60 % до 95 % від їх загальної кількості. У порівнянні з показником контрольної групи Vkv у хворих I групи зростає в 16,80 рази, II - в 24,86 рази, III - в 27,53 рази.

Незважаючи на зниження Vev у хворих всіх груп, цей морфометричний показник відрізняється найбільшою варіабельністю. З нашої точки зору, це обумовлено не тільки особливостями самого патологічного процесу, а й індивідуальними особливостями пацієнтів, що включають стать, вік і локалізацію патологічного вогнища, де зроблено біопсію.

У хворих I групи Vev знижується в 5,03 рази, II - в 6,07 рази, III - в 10,11 рази. За інших рівних умов, найбільш істотним фактором, що впливає на Vev, є якісний склад дермальних клітинних інфільтратів – чим більший поліморфізм якісного складу, тим сильніше пошкоджується еластичний каркас дерми.

Для порівняльної об'єктивної оцінки морфофункціонального стану шкіри хворих трьох груп на основі морфометричних даних нами обчислені індекси

патологічних зрушень в структурах епідермісу і дерми: IpHe, IpVv, IpVc, IpVkv, IpVev, що дозволили по наростанню ступеня IpSum розподілити їх таким чином (при статистичній достовірності  $p < 0,05$ ): I група ( $16,97 \pm 0,711$ ), II група ( $26 \pm 1,212$ ) і III група ( $27,77 \pm 1,209$ ) ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє зробити заключення, що у хворих на ЛН більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні ЦД I типу.

Через 6 міс від початку лікування з використанням D-пеніциламіну нами вивчений патоморфоз ураженої шкіри у 39 хворих на ЛН (Табл. 3). У хворих I групи показник He істотно не змінюється, збільшуючись в 1,04 рази. Vv збільшується в 1,76 рази, але маючи менше значення цього показника в контрольній групі в 1,27 рази. Vc зменшується в 1,55 рази, але залишається підвищеним у порівнянні зі здоровими особами в 1,13 рази. Одночасно під впливом комплексної патогенетичної терапії відбувається зниження в 11,15 рази Vkv, але він як і раніше перевищує аналогічний показник в шкірі здорових осіб в 1,80 рази. Vev зростає в 2,43 рази, проте в порівнянні з контролем він залишається зменшеним в 2,07 рази.

В цілому тенденції лікувального патоморфозу шкіри хворих I групи за більшістю показників можна оцінити як більш позитивні, ніж в II і III групах. Якщо врахувати ту обставину, що саме в цій групі відзначені найбільш хороші результати лікування, то можна трактувати виявлені тенденції в інтенсивності і спрямованості окремих компонентів лікувального патоморфозу як сприятливі не тільки в плані безпосередньої оцінки, а й щодо прогнозу подальшого перебігу захворювання.

У хворих II групи через 6 міс після початку лікування показник He не зазнавав суттєвих змін, будучи трохи вище відповідного показника до лікування – в 1,04 рази, так залишаючись нижче контрольного показника в 1,17 рази. Що стосується Vv, то він збільшується в 1,53 рази, залишаючись однак зменшеним в порівнянні зі здоровими особами в 1,90 рази. Протилежні зміни зазнає Vc, який зменшується в 1,26 рази, залишаючись при цьому підвищеним в порівнянні з контролем в 1,32 рази. Паралельно реєструється виражене зниження (в 6,66 рази) Vkv, але до повернення його до норми (нижче в 3,73 рази) все ж далеко. Як позитивну слід розглядати динаміку змін Vev (на фоні лікування він збільшується в 1,73 рази), будучи, однак, при цьому в 3,51 рази нижче показника в контрольній групі.

Зіставляючи виявлений ступінь інтенсивності і спрямованість лікувального патоморфозу шкіри хворих II групи через 6 міс після початку лікування з аналогічними факторами в I групі, можна констатувати, що вони мають менш позитивний характер. При цьому в якості умовно негативних тенденцій можна розглядати зниження ступеня Vv при одночасному незначному зменшенні Vc. Мабуть, ці чинники негативно позначаються, з одного боку, на інтенсивності елімінації продуктів імунного ушкодження колагенових волокон дерми, а з іншого – на відновленні її гомеостазу.

При описі хворих III групи через 6 міс після початку лікування ми відзначали, що ця група спостережень за значеннями IpSum характеризується більш торпідним характером патологічного процесу. Тому аналіз особливостей

лікувального патоморфозу в цій групі становить безперечний інтерес. Не у хворих цієї групи залишається меншою від такої до лікування в 1,23 рази і будучи менше такої в порівнянні з групою контролю в 1,70 рази. З усіх вивчених показників структурної організації шкіри найменш позитивною динамікою характеризується Vv, який після комплексної терапії збільшується в 1,54 рази, але залишається менше аналогічного показника у здорових осіб в 2,83 рази. Практично відсутній регрес під впливом лікування Vc, який зменшується в 1,07 рази, але як і раніше перевищує відповідні показники контрольної групи в 1,26 рази. Подібні значення в порівнянні з показниками шкіри здорових осіб отримані лише в III групі. На тлі такого роду клітинно-судинної реакції дерми під впливом комплексної терапії Vkv зменшується в 4,12 рази, проте перевищуючи такий показник в контрольній групі в 6,68 рази. При цьому на фоні лікування збільшується Vev в 1,65 рази, але залишаючись менше контрольного показника в 6,13 рази. При відносно задовільній функції дерми, спрямованої на елімінацію продуктів розпаду колагенових волокон, які формуються в результаті їх імунного ушкодження, зберігається недостатність її гомеостатичного потенціалу, спрямованого на репарацію еластичного каркаса. Найбільш імовірною причиною цього може служити якісний склад клітинних елементів дерми. Таким чином, виконана на основі морфометричних показників оцінка патологічного процесу в шкірі даної групи пацієнтів як торпідного, знаходить своє підтвердження і при об'єктивному дослідженні ступеня лікувального патоморфозу, а також узгоджується з клінічними даними. За значеннями IrSum через 6 міс після початку патогенетичного лікування в шкірі хворих на ЛН групи пацієнтів розташовуються в такий спосіб в порядку збільшення: I група; II група; III група.

З метою більш повного уявлення про механізми і спрямованості дії терапевтичних засобів, ефективності лікувального патоморфозу в тій чи іншій групі хворих на ЛН ми вираховували індекси регресу патологічних змін окремих структурних компонентів шкіри хворих різних груп в залежності від наявності ЦД та його типу під впливом проведеної терапії і їх середній показник (IrSum) у всіх спостережуваних групах хворих (Табл. 4).

Таблиця 4

**Індекси регресу патологічних зрушень в шкірі  
хворих на ЛН через 6 місяців після початку лікування**

Показники	Групи хворих		
	I група	II група	III група
IrHe	0,04±0,006**	0,04±0,008**	0,19±0,011**
IrVv	0,76±0,031*	0,53±0,022*	0,54±0,017*
IrVc	0,36±0,016*	0,21±0,001*	0,07±0,001**
IrVkv	0,91±0,036*	0,85±0,038*	0,76±0,032*
IrVev	1,43±0,052*	0,73±0,031*	0,67±0,030*
IrSum	3,50±0,164*	2,36±0,109*	2,23±0,097*

\* - значення статистично достовірно відрізняються від норми при  $p < 0,05$

\*\* - значення статистично достовірно не відрізняються від норми при  $p > 0,05$

Виходячи з аналізу даних табл. 4 можна зробити наступні висновки. За значеннями IrSum в шкірі хворих на ЛН на першому місці, причому зі значним відривом, розташовується I група (3,50), потім приблизно з рівною різницею слідує II (2,36) та I (2,23) групи ( $p < 0,05$ ).

Треба звернути увагу, що в жодній групі хворих на ЛН через 6 міс патогенетичної терапії не вдається досягти повного відновлення структурних властивостей шкіри. Більшою чи меншою мірою на фоні лікування, незалежно від клінічної ефективності, зберігаються залишкові явища патологічних змін шкіри, що не дозволяють говорити про наявність ремісії морфологічної, структурної. Структурно-функціональні порушення, що зберігаються, можуть грати роль тригерного механізму, який обумовлює черговий запуск патологічного процесу в шкірі хворих на ЛН під впливом практично будь-якого фактору.

39 хворих на ЛН до лікування за результатами вимірювань загальної площі ураженої шкіри в залежності від її величини (в % від загальної площі поверхні тіла) розподілилися наступним чином (1 % - це одна долоня хворого): 0-1 % - 10; 1,1-2 % - 17; 2,1-3 % - 6; 3,1-4 % - 3; 4,1-5 % - 2; 5,1-6 % - 1. Таким чином, у переважної кількості хворих на ЛН – 27 (69,2 %) осіб загальна площа ураженої шкіри перебувала в межах до 2 %. Найбільший відсоток хворих (17 осіб – 43,6 % від загальної кількості) припадає на ураження з загальною площею 1,1-2 % ( $p < 0,05$ ).

Через 6 міс після початку лікування з використанням D-пеніциламіну відзначається істотне зменшення площі ураження у хворих на ЛН. Так, кількість хворих з загальною площею ураженої шкіри до 2 % збільшилась до 31 (79,5 %) особи. Встановлено, що через 1 рік після початку лікування з використанням D-пеніциламіну вогнища ураження повністю зникли у 14 (35,9 %) осіб, а у 15 (38,5 %) хворих загальна площа ураження складала 1,1-2 % ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз клінічної ефективності лікування хворих на ЛН через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном показав наступне. У хворих на ЛН I групи терапевтична ефективність була достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих II та III груп – повна клінічна ремісія мала місце у 8 (38,1 %) осіб, покращення – у 10 (47,6 %). У хворих II та III груп ремісія була встановлена у 4 (33,3 %) і 2 (33,3 %) осіб, а покращення у 5 (41,7 %) і 2 (33,3 %) осіб відповідно. Варто зауважити, що в цих групах спостерігали погіршення процесу у 2 хворих. Таким чином, краща клінічна ефективність відзначається в у хворих на ЛН без поєднання з ЦД, гірша – при поєднанні з ЦД I типу.

Для оцінки значущості отриманих результатів був застосований критерій згоди  $\chi^2$ . Аналіз впливу патогенетичного лікування хворих на ЛН з використанням D-пеніциламіну на виразність його ефективності підтвердив зв'язок між обраним методом лікування і клінічною ефективністю ( $\chi^2 = 4,047$ ,  $p < 0,05$ ).

Запропонований метод лікування хворих на ЛН дозволяє домогтися кращих клінічних результатів в більш короткі терміни. Разом з тим, це призводить до ліквідації косметичного дефекту, функціональних та психологічних проблем у пацієнтів, повертає працездатність і, як наслідок, покращує якість життя хворих.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі проведено теоретичне обґрунтування і нове науково-практичне вирішення актуального завдання сучасної дерматовенерології – підвищення ефективності лікування хворих на ліпоїдний некробіоз шляхом використання в комплексній патогенетичній терапії D-пеніциламіну на основі оцінки епідеміологічних, клінічних, біохімічних і патогістологічних особливостей перебігу дерматозу.

1. Враховуючі, що етіопатогенез розвитку ЛН до кінця не з'ясований, а провідними механізмами вважаються порушення вуглеводного і ліпідного обміну при відсутності ефективних методів терапії дерматозу, актуальним є поглиблене вивчення окремих ланок патогенезу і розробка комбінованої патогенетичної терапії з урахуванням змін в сполучній тканині дерми.

2. З 48 хворих на типову форму ЛН у 29 (60,4 %) процес на шкірі носив симетричний, багатогогнищевий характер, у 19 (39,6 %) - асиметричний, з них у 14 (29,2 % від загальної кількості) були поодинокі осередки ураження, а у 5 - множинні. Тобто багатогогнищевість мала місце у 34 (70,8 %) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). У переважної кількості хворих на ЛН (42 особи – 87,5 % від загальної кількості) загальна площа ураженої шкіри перебувала в межах до 3 %. Найбільший відсоток хворих (19 осіб – 39,6 % від загальної кількості) припадає на ураження з загальною площею 1,1-2 % ( $p < 0,05$ ). Характер висипань у хворих на типову форму ЛН фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі, починаючи з плямисто-папульозно-бляшкових елементів, що згодом формують склеродермоподібні інфільтрати. Наростання тяжкості патологічного процесу призводить до розвитку атрофії і ускладнення у вигляді виразки.

3. У 20 (41,7 %) хворих на ЛН із типовою формою захворювання дерматоз протікав на тлі ЦД або порушення толерантності до глюкози, а у 28 (58,3 %) хворих ЦД або порушення толерантності до глюкози не було встановлено. З 15 (31,3 %) хворих, які звернулися вперше порушення глюкози спостерігалось у 7 осіб, а з 33 (68,7 %) пацієнтів, які звернулися повторно, ці порушення були встановлені у 13 осіб ( $p < 0,05$ ). З 20 хворих на ЛН в поєднанні з ЦД у 6 (30 %) порушення вуглеводного обміну передували розвитку шкірного процесу, у 2 (10 %) – розвинулися одночасно з ним, у 6 (30 %) - ЦД виявлений вперше. Інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія виявлені у всіх хворих II групи ( $p < 0,05$ ). У хворих III групи індекс НОМА-IR складає  $6,71 \pm 0,30$  ( $p < 0,01$ ).

4. В I групі хворих було виявлено статистично достовірні нормальні показники ХС, ТГ та КА. При цьому показники ЛПВЩ та ЛПНЩ відрізнялися статистично недостовірно ( $p > 0,05$ ). В II групі хворих встановлена дисліпідемія з підвищенням всіх показників ліпідного обміну, але з різним ступенем достовірності. Так, рівень ХС був вищим в 1,04 рази ( $p > 0,05$ ) і знаходився в зоні умовного ризику. Показник ТГ був вищим контролю в 1,06 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПВЩ був нижчим за референтними значеннями в 1,41 рази ( $p > 0,05$ ) і знаходився також в зоні умовного ризику. Рівень ЛПНЩ, навпаки, збільшувався в 1,63 рази ( $p > 0,05$ ), досягаючи погранично-високого рівня. На цьому фоні КА недостовірно підвищувався в 1,17 рази ( $p > 0,05$ ). В III групі порушення ліпідного обміну мають більш виразний характер при  $p < 0,05$ . Так рівень Хс був збільшений в 1,15 рази і



відповідав показникам умовного ризику, ТГ – в 1,14 рази. Рівень ЛПВЩ зменшувався в 2,05 рази відповідаючи високому ризику, а рівень ЗПНЩ збільшувався в 2,01, попадаючи в межі дуже високого рівня. Такі зрушення призводили до достовірного збільшення КА в 2,10 рази ( $p < 0,05$ ).

Виявлені порушення ліпідного обміну у хворих II та III груп свідчать про односпрямованість цих змін та спільність біохімічних процесів в обох групах. В III групі констатовано достовірно вищий рівень гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, підвищення рівня в сироватці крові ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ, що ймовірно, пов'язано з неповноцінною утилізацією ліпідів і вуглеводів та може створювати умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини у хворих на ЛН.

5. Порівняльна об'єктивна оцінка морфофункціонального стану шкіри хворих трьох груп на основі обчислення індексів патологічних зрушень в структурах епідермісу і дерми (IpHe, IpVv, IpVc, IpVkv, IpVev) встановила, що найбільші зміни виникають з боку судин МГЦР та колагенових волокон дерми. По наростанню ступеня IpSum групи розподілилися таким чином (при статистичній достовірності  $p < 0,05$ ): I група ( $16,97 \pm 0,711$ ), II група ( $26 \pm 1,212$ ) і III група ( $27,77 \pm 1,209$ ) ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє зробити заключення, що у хворих на ЛН більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні ЦД I типу.

Порівняльна оцінка лікувального патоморфозу у 39 хворих на ЛН через 6 міс від початку використання D-пеніциламіну показала, що за значеннями IrSum в шкірі хворих на ЛН на першому місці, причому зі значним відривом, розташовується I група (3,50), потім приблизно з рівною різницею слідують II (2,36) та I (2,23) групи ( $p < 0,05$ ).

6. Розроблено спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ЛН з використанням D-пеніциламіну. Через 6 міс після початку лікування кількість хворих з загальною площею ураженої шкіри до 2 % збільшилась до 31 (79,5 %) особи. Через 1 рік вогнища ураження повністю зникли у 14 (35,9 %) осіб, а у 15 (38,5 %) хворих загальна площа ураження складала 1,1-2 % ( $p < 0,05$ ). При цьому у хворих на ЛН I групи терапевтична ефективність була достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих II та III груп – повна клінічна ремісія мала місце у 8 (38,1 %) осіб, покращення – у 10 (47,6 %). У хворих II та III груп ремісія була встановлена у 4 (33,3 %) і 2 (33,3 %) осіб, а покращення у 5 (41,7 %) і 2 (33,3 %) осіб відповідно. Таким чином, краща клінічна ефективність відзначається в у хворих на ЛН без поєднання з ЦД, гірша – при поєднанні з ЦД I типу. Аналіз впливу патогенетичного лікування хворих на ЛН з використанням D-пеніциламіну на виразність його ефективності підтвердив зв'язок між обраним методом лікування і клінічною ефективністю ( $\chi^2 = 4,047$ ,  $p < 0,05$ ). Це призводить до мінімізації естетичного дефекту, функціональних і психологічних проблем у пацієнтів і, як наслідок, покращує якість їх життя.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Рекомендується для впровадження в амбулаторну і стаціонарну практику лікарів - дерматовенерологів.

1. Спосіб комплексної патогенетичної терапії хворих на ЛН, який включає такі препарати: еспа-ліпон - внутрішньо по 600 мг на добу, 30 діб, лідаза 64 ОД (0,1 г) - по 0,3-0,5 мл під шкіру плеча, через добу, № 15, ксантинолу нікотинату, 15% розчин - по 2 мл внутрішньом'язово, щодня, № 30, трентал - по 100 мг в 100 мл 0,9 % розчину NaCl, внутрішньовенно, крапельно протягом 1 год, через добу, № 10; зовнішньо – мазь клобетазолу пропіонату 0,05 %, щодня 20 діб.

2. Хворим на ЛН, особливо в поєднанні з ЦД I та II типів, рекомендовано, окрім гіпоглікемічних препаратів, до комплексної патогенетичної терапії включати препарат D-пеніциламін, який призначається всередину по 250 мг 1 раз на добу, за 1-2 год до їжі, запиваючи склянкою рідини, впродовж 1 міс, надалі 2 рази на добу, до досягнення регресу висипань (від 6 до 12 місяців). Після вирішували питання про відміну препарату або перехід на підтримуючу дозу. Всім хворим в процесі лікування систематично (1 раз в 2 тижні) досліджувати картину крові, проводити аналізи сечі, перевіряти функцію печінки і нирок.

## **ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кочет КА. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом. Дерматология та венерология. 2017;(4):47-51.

2. Кочет КО, Свистунов ІВ. Патогістологічні та морфометричні особливості ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробиоз. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ; 2017;(27). с. 263-7. *(Особистий внесок – ведення медичної документації та статистична обробка матеріалу)*

3. Кочет КА. Клиническая оценка эффективности комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2017;(1/2):19-22.

4. Кочет КО. Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ліпоїдний некробиоз. Дерматология та венерология. 2018;(1):28-30.

5. Kochet K, Lytus I, Svistunov I, Sulaieva O. Skin pathology in diabetes mellitus: clinical and pathophysiological correlations (review). Georgian Med News. 2017;(273):41-6. *(Особистий внесок – аналіз та узагальнення даних літератури)*

6. Кочет ХО, Свистунов ІВ, винахідники. Спосіб лікування ліпоїдного некробиозу. Патент України № 124574. 2018 Квіт 10. *(Особистий внесок – провела аналіз джерел літератури, дослідження, статистичну обробку результатів, їх аналіз і узагальнення, написання та оформлення патенту)*

7. Кочет КО, Свистунов ІВ. Морфологія ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробиоз. В: Матеріали наук.-практ. конф. Дерматовенерология в розробках молодих науковців; 2016 Листоп 17-18; Київ. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016;(3/4):53-4. *(Особистий внесок – розробила методологію роботи, провела дослідження, статистичну обробку результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення тез.)*

8. Кочет КО. Морфометрична характеристика змін ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика, присвяч. Дню науки Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку; 2016 Трав 20; Київ. Київ; 2016. с. 76-8.

9. Кочет КА. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных липоидным некробиозом. В: Матеріали наук.-практ. шк. Дерматовенерологія в розробках молодих науковців; 2017 Листопад 16-17; Київ. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;(6):57.

10. Кочет КО. Результати лікування хворих на ліпоїдний некробіоз. 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; 2017. с. 106-7.

### АНОТАЦІЯ

**Луценко К.О. Оптимізація комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» (222 – Медицина). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на ліпоїдний некробіоз шляхом використання в комплексній патогенетичній терапії D-пеніциламіну на основі оцінки епідеміологічних, клінічних, біохімічних і патогістологічних особливостей перебігу дерматозу.

Під спостереженням знаходилися 48 хворих на типову форму ЛН, які були поділені на 3 групи для подальшого дослідження: I група – без поєднання з ЦД – 27 пацієнтів; II група – в поєднанні з ЦД II типу – 14 ; III група – в поєднанні з ЦД I типу – 7. Встановлені клініко-епідеміологічні особливості перебігу захворювання. Вказано на односпрямованість порушень ліпідного обміну у хворих на ЛН з ЦД I та II типів, що проявляється гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням рівня ЛПНЩ і зниженням рівня ЛПВЩ та може створювати умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини дерми. На основі морфометричних досліджень встановлено, що у хворих на ЛН найбільші зрушення в шкірі відбуваються з боку судин МГЦР шкіри та колагенової субстанції сполучної тканини дерми. При цьому більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні ЦД I типу.

Науково обгрунтовано, розроблено та впроваджено в практику новий спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну, що дозволило значно поліпшити клінічні результати в більш короткі терміни.

**Ключові слова:** ліпоїдний некробіоз, вуглеводний обмін, ліпідний обмін, морфометрія, D-пеніциламін.

## АННОТАЦИЯ

**Луценко К.А. Оптимизация комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.18 «Кожные и венерические болезни» (222 – Медицина). – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МОЗ Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных липоидным некробиозом путем использования в комплексной патогенетической терапии D-пеницилламина на основе оценки эпидемиологических, клинических, биохимических и патогистологических особенностей течения дерматоза.

Под наблюдением находились 48 больных типичной формой липоидного некробиоза, которые были разделены на 3 группы для дальнейшего исследования: I группа - без сочетания с сахарным диабетом - 27 пациентов; II группа - в сочетании с сахарным диабетом II типа - 14; III группа - в сочетании с сахарным диабетом I типа - 7. Установлены клинико-эпидемиологические особенности течения заболевания. Указано на однонаправленность нарушений липидного обмена у больных липоидным некробиозом в сочетании с сахарным диабетом I и II типов, которая проявляется гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня ЛПНП и снижением уровня ЛПВП и может создавать условия для формирования некробиотических изменений соединительной ткани дермы. На основе морфометрических исследований установлено, что у больных липоидным некробиозом наибольшие изменения в коже происходят со стороны сосудов МГЦР кожи и коллагеновой субстанции соединительной ткани дермы. При этом более тяжелое поражение кожи отмечается, когда дерматоз протекает на фоне сахарного диабета I типа.

Научно обоснован, разработан и внедрен в практику новый способ комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом с использованием D-пеницилламина, что позволило значительно улучшить клинические результаты в более короткие сроки.

**Ключевые слова:** липоидный некробиоз, углеводный обмен, липидный обмен, морфометрия, D-пеницилламин.

## ANNOTATION

**Lutsenko K.A. Optimization of complex pathogenetic treatment of patients with lipoid necrobiosis.** - Qualification scientific work as a manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences (Ph.D.) in the specialty 01/14/18 "Skin and sexually transmitted diseases" (222 - Medicine). - National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Ministry of Health of Ukraine, Kiev, 2019.

The thesis is devoted to the problem of increasing the efficiency of treatment of patients with lipoid necrobiosis by using D-penicillamine in the complex pathogenetic

therapy based on the assessment of the epidemiological, clinical, biochemical and histopathological features of the course of dermatosis.

Under observation were 48 patients with a typical form of lipoid necrobiosis, which were divided into 3 groups for further research: group I - without combination with diabetes - 27 patients; Group II - in combination with type II diabetes mellitus - 14; Group III - in combination with type I diabetes mellitus - 7.

Of the 48 patients with a typical form of LN, in 29 (60.4%) the process on the skin was symmetrical, multi-focal in nature, in 19 (39.6%) it was asymmetric, of which 14 (29.2% of the total) had single foci lesions, and in 5 - multiple. That is, multi-focusing occurred in 34 (70.8%) patients ( $p < 0.05$ ). In the overwhelming number of patients with LN (42 people - 87.5% of the total), the total area of affected skin was within 3%. The largest percentage of patients (19 people - 39.6% of the total) falls on the lesion with a total area of 1.1-2% ( $p < 0.05$ ). The nature of the rashes in patients with a typical form of LN actually reflects the staged development of the pathological process in the skin, starting with spotted-papular-plaque elements, which subsequently form scleroderma-like infiltrates. An increase in the severity of the pathological process leads to the development of atrophy and complications in the form of ulcers.

In 20 (41.7%) patients with LD with a typical form of the disease, dermatosis proceeded against the background of diabetes or impaired glucose tolerance, and in 28 (58.3%) patients with diabetes or impaired glucose tolerance. Of the 15 (31.3%) patients who applied for the first time, glucose disorders were observed in 7 people, and in 33 (68.7%) patients who applied repeatedly, these disorders were found in 13 people ( $p < 0.05$ ). In 20 patients with LN in combination with diabetes, in 6 (30%) carbohydrate metabolism disorders preceded the development of the skin process, in 2 (10%) they developed simultaneously with it, and in 6 (30%), diabetes was detected for the first time. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia were found in all patients of group II ( $p < 0.05$ ). In patients of group III, the HOMA-IR index is  $6.71 \pm 0.30$  ( $p < 0.01$ ).

The revealed lipid metabolism disorders in patients of groups II and III indicate the unidirectionality of these changes and the generality of biochemical processes in both groups. In group III, a significantly higher level of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, an increase in the level of blood serum of LDL and a decrease in the level of HDL were detected, which is probably associated with defective utilization of lipids and carbohydrates and can create conditions for the formation of necrobiotic changes in connective tissue in patients with LD.

A comparative objective assessment of the morphological and functional state of the skin of patients of the three groups on the basis of calculating the indices of pathological changes in the structures of the epidermis and dermis (IpHe, IpVv, IpVc, IpVkv, IpVev) found that the greatest changes occur from the vessels of the MCCR and collagen fibers of the dermis. According to the increasing degree of IpSum, the groups were distributed as follows (with statistical significance  $p < 0.05$ ): I group ( $16.97 \pm 0.711$ ), II group ( $26 \pm 1.212$ ) and III group ( $27.77 \pm 1.209$ ) ( $p < 0,05$ ). This allows us to conclude that in patients with LN, a more severe skin lesion is noted when dermatosis proceeds against the background of type I diabetes.

A comparative assessment of therapeutic pathomorphism in 39 patients with LN after 6 months from the start of using D-penicylamine showed that according to the

IrSum values in the skin of patients with LN, the first group is in first place, with a significant margin (3.50), then with approximately the same difference followed by II (2.36) and I (2.23) groups ( $p < 0.05$ ).

A method has been developed for the complex pathogenetic treatment of patients with LD using D-penicillamine. 6 months after the start of treatment, the number of patients with a total area of affected skin up to 2% increased to 31 (79.5%) people. After 1 year, the lesion sites completely disappeared in 14 (35.9%) patients, and in 15 (38.5%) patients the total lesion area was 1.1-2% ( $p < 0.05$ ). At the same time, therapeutic efficacy was significantly higher ( $p < 0.05$ ) in patients with group I ID than in patients of groups II and III - complete clinical remission occurred in 8 (38.1%) people, improvement - in 10 (47.6%). In patients of groups II and III, remission was established in 4 (33.3%) and 2 (33.3%) people, and improvement in 5 (41.7%) and 2 (33.3%) people, respectively. Thus, the best clinical efficacy is observed in patients with LD without a combination with diabetes, worse - in combination with type I diabetes. Analysis of the pathogenetic treatment of patients with LD using D-penicillamine for the severity of its effectiveness confirmed the relationship between the selected treatment method and clinical efficacy ( $\chi^2 = 4.047$ ,  $p < 0.05$ ). This leads to minimization of the aesthetic defect, functional and psychological problems in patients and, as a result, improves the quality of their life.

**Key words:** lipoid necrobiosis, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, morphometry, D-penicillamine.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛН – ліпоїдний некробіоз

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МГЦР – мікрогемоциркуляторне русло

ТГ – тригліцериди

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет

HbA1c – глікований гемоглобін

He – товщина епідермісу

НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Ip – індекс патологічних відхилень

Ir – індекс регресу

Vc – питомий об'єм клітин дермальних інфільтратів

Vev – питомий об'єм еластичних волокон

Vkv – питомий об'єм патологічно змінених колагенових волокон

Vv – питомий об'єм просвіту судин мікрогемоциркуляторного русла