

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Луценко Крістіна Олександрівна

УДК 616.5-003.826-02-085

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ

14.01.20 – Шкірні та венеричні хвороби
222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Науковий керівник: **Свистунов Ігор Ваніфатійович, доктор медичних наук,
професор**

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.

Ліпоїдний некробіоз – хронічний дерматоз, в основі якого лежать мікроциркуляторні та метаболічні порушення, що призводять до деструкції сполучної тканини та відкладення ліпідів в місцях дегенерації колагену.

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.

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

Під спостереженням знаходилися 48 хворих на типову форму ліпоїдного некробіозу, які були поділені на 3 групи для подальшого дослідження: I група – без поєднання з цукровим діабетом – 27 пацієнтів; II група – в поєднанні з цукровою діабетом II типу – 14 ; III група – в поєднанні з цукровим діабетом I типу – 7.

З 48 хворих на типову форму ліпоїдного некробіозу 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 переважній кількості хворих на ліпоїдний некробіоз (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 ліпоїдного некробіозу 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.

У 20 (41,7 %) хворих на ліпоїдний некробіоз із типовою формою захворювання дерматоз протікав на тлі цукрового діабету або порушення толерантності до глюкози, а у 28 (58,3 %) хворих цукровий діабет 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 ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом у 6 (30 %) порушення вуглеводного обміну передували розвитку шкірного процесу, у 2 (10 %) – розвинулися одночасно з ним, у 6 (30 %) – цукровий діабет виявлений вперше. Інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія виявлені у всіх хворих II групи ($p < 0,05$). У хворих III групи індекс НОМА-IR складає $6,71 \pm 0,30$ ($p < 0,01$).

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 ліпоїдний некробіоз.

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 ліпоїдний некробіоз більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету I типу.

Порівняльна оцінка лікувального патоморфозу у 39 хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 міс від початку використання D-пеніциламіну показала, що за значеннями $IrSum$ в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ($p < 0,05$).

Розроблено спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом, гірша – при поєднанні з цукровим діабетом I типу. Аналіз впливу патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз 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.

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

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.

Lipoid necrobiosis is a chronic dermatosis that underlies microcirculatory and metabolic disorders that lead to the destruction of connective tissue and the deposition of lipids at the sites of collagen degeneration.

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.

Objectives of the study:

1. To analyze the effectiveness of modern methods of treatment of patients with lipoid necrobiosis and to justify the appointment of D-penicillamine, taking into account the role of the condition of connective tissue of the skin in the pathogenesis of dermatosis.

2. To establish epidemiological and clinical features of the disease course in patients with lipoid necrobiosis.

3. To establish the features of changes in carbohydrate metabolism in patients with lipoid necrobiosis.

4. To establish peculiarities of changes of lipid metabolism in patients with lipoid necrobiosis.

5. To determine the features of pathohistological changes of the affected skin in patients with lipoid necrobiosis before and after treatment with D-penicillamine.

6. To determine the clinical efficacy of complex pathogenetic treatment of patients with lipoid necrobiosis using D-penicillamine.

Object of study is lipoid necrobiosis (L92.1).

Subject of study - features of epidemiology and clinical course of the disease in patients with lipoid necrobiosis; indicators of carbohydrate and lipid metabolism; and also features of pathohistological, in particular, histochemical and morphometric, changes of the affected skin; results of treatment of patients and evaluation of their effectiveness.

Research methods: features of epidemiology and clinical course of the disease in patients with lipoid necrobiosis; indicators of carbohydrate and lipid metabolism; and also features of pathohistological, in particular, histochemical and morphometric, changes of the affected skin; results of treatment of patients and evaluation of their effectiveness.

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 lipoid necrobiosis, 29 (60.4%) had skin symmetrical, polyfacial in nature, 19 (39.6%) asymmetric, 14 of them (29.2% of the total). single lesions, and in 5 - multiple. That is, polygamy occurred in 34 (70.8%) patients ($p < 0.05$). In the vast majority of patients with lipoid necrobiosis (42 individuals - 87.5% of the total), the total area of the affected skin was within 3%. The highest percentage of patients (19 people - 39.6% of the total) accounted for lesions with a total area of 1.1-2% ($p < 0.05$). The nature of the rash in patients with a typical form of lipoid necrobiosis actually reflects the stage of development of a pathological process in the skin, starting with spotty-papular-plaque elements, which subsequently form scleroderm-like infiltrates. Increasing 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 lipoid necrobiosis with a typical form of the disease, dermatosis occurred on the background of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance, and in 28 (58.3%) patients with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance were not detected. Of the 15 (31.3%) patients who turned for the first time, glucose disturbances were observed in 7 people, and of 33 (68.7%) patients who returned again, these disorders were found in 13 people ($p < 0.05$). Of 20 patients with lipoid necrobiosis in combination with diabetes in 6 (30%) disorders of carbohydrate metabolism preceded the development of the skin process, in 2 (10%) - developed simultaneously with it, in 6 (30%) - diabetes was detected for the first time. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia were detected in all patients in group II ($p < 0.05$). In patients of group III, the NOMA-IR index is 6.71 ± 0.30 ($p < 0.01$).

In group I, patients showed statistically significant normal rates of cholesterol, TG, and KA. At the same time, the HDL and LDL indices differed statistically significantly ($p > 0.05$). In group II patients with dyslipidemia with an increase in all indicators of lipid metabolism, but with varying degrees of reliability. Thus, the level of cholesterol was higher 1.04 times ($p > 0.05$) and was in the area of conditional risk. TG was higher than the control by 1.06 times

($p < 0.05$). The level of HDL was lower than the reference value by 1.41 times ($p > 0.05$) and was also in the conditional risk zone. The level of LDL, on the contrary, increased by 1.63 times ($p > 0.05$), reaching the border-high level. Against this background, the CA was not significantly increased by 1.17 times ($p > 0.05$). In group III, disorders of lipid metabolism were more pronounced at $p < 0.05$. Thus, the level of Xc was increased by 1.15 times and corresponded to the indicators of conditional risk, TG - by 1.14 times. The level of HDL decreased by 2.05 times corresponding to high risk, and the level of HDL increased by 2.01, falling within the very high level. Such shifts resulted in a significant increase in CA by 2.10-fold ($p < 0.05$).

The revealed disorders of lipid metabolism in patients of groups II and III testify to the unidirectionality of these changes and the commonality of biochemical processes in both groups. In group III, there was a significantly higher level of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, an increase in LDL serum levels and a decrease in HDL levels, which is likely to be associated with defective utilization of lipids and carbohydrates and may create conditions for the formation of necrobiotic disease.

Comparative objective assessment of morphofunctional skin condition of patients of three groups on the basis of calculation of indices of pathological shifts in structures of epidermis and dermis (IpHe, IpVv, IpVc, IpVkv, IpVev) found that the largest changes occur on the part of the vessels of the MGCR. As the degree of IpSum increased, the groups were distributed as follows (at statistical significance $p < 0.05$): group I (16.97 ± 0.711), group II (26 ± 1.212) and group III (27.77 ± 1.209) ($p < 0.05$). This leads to the conclusion that in patients with lipid necrobiosis more severe skin lesions are observed when dermatosis occurs on the background of type I diabetes.

Comparative evaluation of therapeutic pathomorphosis in 39 patients with lipid necrobiosis 6 months after starting D-penicillamine use showed that IrSum values in the skin of patients with lipid necrobiosis ranked first in the first place,

with a considerable gap, then (3.50). approximately equal difference was followed by group II (2.36) and group I (2.23) ($p < 0.05$).

A method of complex pathogenetic treatment of patients with lipid necrobiosis using D-penicillamine was developed. 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 %). After 1 year, lesions completely disappeared in 14 (35.9 %) people, and in 15 (38.5 %) patients the total lesion area was 1.1-2% ($p < 0.05$). In patients with group I lipid necrobiosis, therapeutic efficacy was significantly higher ($p < 0.05$) than in patients in 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 %) persons, and improvements in 5 (41.7 %) and 2 (33.3 %) persons respectively. Thus, the best clinical efficacy is observed in patients with lipid necrobiosis without combination with diabetes mellitus, worse - in combination with type I diabetes. Analysis of the effect of the pathogenetic treatment of patients on lipid necrobiosis using D-penicillamine on the severity of its effectiveness confirmed the relationship between the selected method of treatment and clinical efficacy ($\chi^2 = 4,047$, $p < 0.05$). This minimizes the aesthetic defect, functional and psychological problems in patients and, as a consequence, improves their quality of life.

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

Список публікацій здобувача:

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.

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 некробіоз. Дерматологія та венерологія. 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.
6. Кочет ХО, Свистунов ІВ, винахідники. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент України № 124574. 2018 Квіт 10.
7. Кочет КО, Свистунов ІВ. Морфологія ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз. В: Матеріали наук.-практ. конф. Дерматовенерологія в розробках молодих науковців; 2016 Листопад 17-18; Київ. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016;(3/4):53-4.
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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ (аналітичний огляд літератури)	22
1.1. Етіопатогенетичні особливості ліпоїдного некробіозу	23
1.2. Сучасний погляд на вплив цукрового діабету на розвиток ліпоїдного некробіозу	26
1.3. Різноманіття класифікацій ліпоїдного некробіозу	31
1.4. Особливості клінічних проявів ліпоїдного некробіозу	33
1.5. Особливості гістологічних змін в шкірі у хворих на ліпоїдний некробіоз	38
1.6. Сучасні методи лікування хворих на ліпоїдний некробіоз	40
1.7. Лікувальні властивості D-пеніциламіну	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на ліпоїдний некробіоз	51
2.2. Біохімічні методи дослідження вуглеводного та ліпоїдного обмінів у хворих на ліпоїдний некробіоз	52
2.3. Розробка комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну	53
2.4. Морфологічні методи дослідження	54
2.5. Статистичні методи дослідження	55
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ	57
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ	68

4.1.Особливості змін вуглеводного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз	68
4.2.Особливості змін ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз	69
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН УРАЖЕНОЇ ШКІРИ У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ ДО ЛІКУВАННЯ	73
5.1.Загальна характеристика гістологічних змін в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування	73
5.2.Інтегральна морфологічна оцінка тяжкості патологічного процесу в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування	78
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ З ВИКОРИСТАННЯМ D-ПЕНІЦИЛАМІНУ	84
6.1.Інтегральна морфологічна оцінка тяжкості патологічного процесу в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 місяців після початку лікування	84
6.2.Клінічні результати лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну	95
РОЗДІЛ 7. ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ (аналіз та узагальнення результатів дослідження)	101
ВИСНОВКИ	110
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	114
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	115
Додаток № 1. Впровадження в практику	134
Додаток № 2. Список публікацій здобувача	141
Додаток № 3. Апробація результатів дисертації	143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

К – група контролю

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МГЦР – мікрогемоциркуляторне русло

ТГ – тригліцериди

ХС – холестерин

AGEs – кінцеві продукти глікозилювання

HbA1c – глікований гемоглобін

He – товщина епідермісу

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Ip – індекс патологічних відхилень

Ir – індекс регресу

MMP – матриксні металопротеїнази

NF- κ B – ядерний фактор κ B

RAGE – рецептори до кінцевих продуктів глікозилювання

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

ВСТУП

Актуальність теми

Ліпоїдний некробіоз – хронічний дерматоз, в основі якого лежать мікроциркуляторні та метаболічні порушення, що призводять до деструкції сполучної тканини та відкладення ліпідів в місцях дегенерації колагену [20, 43, 85, 183]. Ліпоїдний некробіоз розвивається в будь-якому віці. Переважний вік хворих складає 40-60 років. На цей дерматоз хворіють здебільшого жінки – 65-90 % пацієнтів [56, 57, 148].

Незважаючи на численні дослідження, етіопатогенетичний механізм розвитку ліпоїдного некробіозу до кінця не з'ясований, при цьому вважається, що провідними механізмами є порушення вуглеводного і ліпідного обмінів [55, 85]. Вони призводять до розладу мікроциркуляції та проліферативного запалення шкіри з наступними деструктивними змінами сполучної тканини шкіри і відкладенням в місцях дезорганізації колагену ліпідів, полісахаридів, імуноглобулінів, імуних комплексів і компонента С3 комплементу [56, 96, 153].

Деякі автори основою патогенезу ліпоїдного некробіозу розглядають порушення вуглеводного обміну діабетичного генезу [43, 73]. Поєднання дерматозу з цукровим діабетом відзначається у 26-67 % хворих, при цьому простежується деяка залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету і клінічними проявами дерматозу [56, 85]. Ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом зустрічається в 10-50 % випадків [73]. Вважається, що як ускладнення цукрового діабету цей дерматоз зустрічається порівняно рідко і реєструється у 0,1-3 % хворих [96]. За даними літератури цукровий діабет передує розвитку дерматозу в 30-62 % випадків; дерматоз з'являється одночасно з діабетом в 5-24 % випадків; у 14-25 % хворих на ліпоїдний некробіоз порушення вуглеводного обміну виявляються через декілька років [56, 96].

При великому різноманітті клінічних форм ліпоїдного некробіозу прояви класичної форми дерматозу достатньо характерні [20]. У 75-85 % випадків зазначається попереднє ураження гомілок, де з'являються різного розміру запальні плями, вузлики, бляшки та інфільтрати рожево-червоного кольору з жовтувато-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 [56, 184]. Більш того, з часом у деяких випадках в центральних ділянках висипки утворюються атрофія та/або виразки. Виразки з'являються в 25-30 % класичного ліпоїдного некробіозу [151], що призводить в більшості випадків до втрати працездатності [56, 94, 126].

Патоморфологічну основу клінічних проявів ліпоїдного некробіозу складають зміни дрібних кровоносних судин шкіри у вигляді проліферативного васкуліту та сполучної тканини дерми у вигляді різного ступеня її дезорганізації [7, 21, 130, 156].

Як зазначають багато дослідників, лікування хворих на ліпоїдний некробіоз є складним завданням і ефективною терапії дерматозу на даний час не існує [20, 56]. Різні засоби і методи лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням гіполіпідемічних, ангіопротекторів та мембраностабілізуючих препаратів не є задовільними і призводять лише до незначного або короткочасного поліпшення перебігу дерматозу [103, 113, 122, 180]. В той же час, ми не зустріли в доступній нам літературі даних про лікування хворих на ліпоїдний некробіоз 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 [75, 179]. На даний час терапія, що вибірково блокує фіброзоутворення, вважається найбільш багатообіцяючим підходом для лікування ліпоїдного некробіозу [130, 132, 153].

Отже, враховуючи вищенаведене, можна констатувати, що науковий пошук нових особливостей патогенетичних механізмів розвитку ліпоїдного некробіозу 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 ПСШ 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 комплексного 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 ліпоїдний некробіоз; 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: особливості епідеміології та клінічного перебігу захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз; показників вуглеводного та ліпідного обміну; а також особливості патогістологічних, зокрема, гістохімічних і морфометричних, змін ураженої шкіри; результати лікування хворих і оцінка їх ефективності.

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 ліпоїдного некробіозу 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 односпрямованність порушень ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз з цукровим діабетом I та II типів, що проявляється гіперхолестерінемією, 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 ліпоїдний некробіоз найбільші зрушення в шкірі відбуваються з боку судин мікрогемодинамічного русла (МГЦР) шкіри та колагенової субстанції сполучної тканини дерми. При цьому більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету 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 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, присвяченої 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, присвяченої 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. Обсяг роботи становить 137 сторінок комп'ютерного тексту. Робота містить 14 таблиць, 19 рисунків. Список літератури складає 187 джерел (61 – кирилицею, 126 – латиницею).

РОЗДІЛ 1**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ ТА
МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ
(аналітичний огляд літератури)**

Ліпоїдний некробіоз – хронічний дерматоз, в основі якого лежать мікроциркуляторні та метаболічні порушення, що призводить до деструкції сполучної тканини та відкладення ліпідів в місцях дегенерації колагену [20, 43, 85, 183].

Перший опис дерматозу належить М. Oppenheim, який в 1929 році у Віденському дерматологічному суспільстві демонстрував хворого на цукровий діабет зі своєрідною дисемінованою дегенерацією сполучної тканини [146]. Він назвав це захворювання як *dermatitis atrophicans maculosa lipoides diabetica*. У 1932 році Е. Urbach повідомив про другий випадок захворювання під назвою *necrobiosis lipoidica, seu diabetica* [175].

У 1948 році G. Miescher, M. Leder описали захворювання *granulomatosis disciformis chronica et progressiva*, яке клінічно нагадувало ліпоїдний некробіоз, а по гістологічним ознаками більше відповідало кільцеподібної гранульомі [55]. Більшість дослідників вважають, що всі наведені назви є варіантами одного і того ж хронічного захворювання - ліпоїдного некробіозу [14, 39, 47, 133].

Ліпоїдний некробіоз може розвиватися в будь-якому віці. Переважний вік хворих на ліпоїдний некробіоз складає 40-60 років [20, 46, 55]. Описані випадки ліпоїдного некробіозу як у новонароджених, так і у осіб старечого віку [14, 37, 61, 105, 140]. Відзначається, що ліпоїдний некробіоз в асоціації з цукровим діабетом частіше розвивається в середньому і похилому віці, а при відсутності цукрового діабету - в більш молодому. При цьому дерматоз виникає, як правило, у дітей з вродженим порушенням вуглеводного обміну або інсулінозалежним цукровим діабетом [33, 37, 43, 57].

Захворювання реєструється в осіб обох статей. Все ж більшість дослідників вказують на те, що ліпоїдним некробіозом хворіють переважно жінки, на частку яких припадає 65-90 % хворих на даний дерматоз [14, 51, 61, 137]. Повідомляється про родинні випадки цього дерматозу, що змушує припускати генетичну зумовленість захворювання [56, 105, 121].

1.1. Етіопатогенетичні особливості ліпоїдного некробіозу

Етіологія і патогенез ліпоїдного некробіозу ще недостатньо вивчені. Вважається, що провідними механізмами розвитку ліпоїдного некробіозу є порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, які впливають на судинне русло і формують мікроциркуляторні розлади [55, 56, 59, 112, 150].

Деякі автори основною патогенезу ліпоїдного некробіозу вважають порушення вуглеводного обміну діабетичного генезу [32, 46, 85]. О.В. Крізіна [33] відносить ліпоїдний некробіоз до ускладнень цукрового діабету. Але як ускладнення порушення вуглеводного обміну при цукровому діабеті ліпоїдний некробіоз зустрічається порівняно рідко і реєструється у 0,1-3 % хворих [11, 20, 61, 143].

Поєднання ліпоїдного некробіозу з цукровим діабетом відзначається, за даними різних авторів, у 26-67 % хворих, при цьому простежується деяка залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету і клінічними проявами дерматозу [20, 33, 73]. Ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом зустрічається в 10-50 % випадків [32, 47, 85, 143].

За даними різних авторів, цукровий діабет передуює розвитку дерматозу в 30-62 % випадків [46, 54, 73, 143]; з'являються одночасно з діабетом в 5-24 % випадків; у 14-25 % хворих на ліпоїдний некробіоз порушення вуглеводного обміну виявляються через декілька років [10, 20, 54].

При ліпоїдному некробіозі виявлені достовірні кількісні зміни ліпідного обміну, що виражаються в значному підвищенні вмісту в крові тригліцеридів, загального холестерину, вільних жирних кислот, пре- β -ліпопротеїдів і зниження α -ліпопротеїдів [32, 77]. Вважається, що порушення ліпідного обміну є одним з основних патогенетичних чинників розвитку

діабетичних макро- та мікроангіопатій [33, 46]. Діабетичні ангіопатії в даний час розглядають як прояв, а не ускладнення цукрового діабету.

Порушення мікроциркуляції призводить до змін процесів окислення і живлення в ендотелії, а також дифузії простих і складних полісахаридів через базальну мембрану, що в свою чергу призводить до проліферативного запалення шкіри з наступними деструктивними (некробіотичними і/або гранульоматозними) змінами сполучної тканини шкіри, появі вогнищ некробіозу і відкладенням в місцях дегенерації колагену ліпідів, полісахаридів, імуноглобулінів, імуних комплексів і компонента С3 комплементу. [46, 52. 72]. Вказується на спільність патогенетичних механізмів формування мікроциркуляторних порушень при ліпоїдному некробіозі і цукровому діабету [33, 116].

При аналізі показників хемілюмінесценції і спектрофлюориметрії в сироватці і шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз встановлено підвищення в 2,4 рази здатності ліпідів до переокислення, швидкості окислення ліпідів, кількість бічних радикалів ненасичених жирних кислот. Антиоксидантна активність, навпаки, мала тенденцію до зниження. Максимальні зміни показників перекисного окислення ліпідів були виявлені у хворих з довготривалим ліпоїдним некробіозом, що протікає з виразкою, при значній поширеності патологічного процесу, мінімальні - при невеликій давності захворювання і малій кількості висипань [50, 52, 77].

Дослідженнями стану ліпідного обміну у хворих до лікування встановлено виражене підвищення в сироватці крові рівня тригліцеридів ($2,5 \pm 0,27$ ммоль/л, у здорових - $0,75 \pm 0,25$ ммоль/л), загальних ліпідів (відповідно $7,4 \pm 0,54$ г/л і $4,3 \pm 0,31$ г/л), холестерину ($5,2 \pm 0,16$ ммоль/л і $5,0 \pm 0,2$ ммоль/л) і р-ліпопротеїдів ($4,4 + 0,33$ г/л і $4,0 \pm 0,21$ г/л). Результати цих досліджень свідчать про односпрямованість порушень ліпідного обміну і перекисного окислення [50].

Певний інтерес представляють випадки ліпоїдного некробіозу, що протікають без порушень вуглеводного обміну. За даними Г.А. Петрової [46]

у 54 хворих на ліпоїдний некробіоз з нормальною толерантністю до глюкози виявлялися достовірні метаболічні порушення в сироватці крові, не тільки глюкози, але і фруктози, галактози, мальтози. За допомогою глюкозотолерантного тесту автор виявила зміни гормональної регуляції вуглеводного обміну, які проявилися базальною гіперінсулінемією, рідше - гіпоінсулінемією. Тому рядом авторів ліпоїдний некробіоз трактується як дерматопатологічна ознака порушень вуглеводного обміну діабетичного генезу в формі мікроангіопатій навіть тоді, коли ні клінічних, ні лабораторних підтверджень порушеного вуглеводного обміну не виявлено [12, 32, 49].

При дослідженні гемореології крові у хворих на ліпоїдний некробіоз було встановлено підвищення в'язкості і агрегаційної здатності еритроцитів, з пониженням їх механічної резистентності, що призводять до активації внутрішньосудинного мікрозгортання і морфологічних змін судинної стінки. Виявлені зміни сприяють утворенню в судинному руслі мікроагрегантів і продуктів деградації фібриногену, приводячи до вираженої зміни кровотоку і формуванню застійних явищ в венулярній ланці мікроциркуляторного русла [46, 58, 72].

Певний інтерес представляють дослідження профілю плазмових білків, які є транспортними системами перенесення ліпідів. У хворих на ліпоїдний некробіоз було виявлено значне підвищення рівня церулоплазміну і α -2-макроглобуліну, що сприяють розвитку мікроангіопатій, обумовлені зміною в'язкості крові [42]. На роль сироваткових білків у формуванні судинних змін у хворих на ліпоїдний некробіоз звернула увагу Е.А. Абрамова [54], яка виявила диспротеїнемію з виразною гіпер- γ -глобулінемією.

Багатьма дослідниками встановлена важлива роль імунної системи в розвитку захворювання [12, 112, 162]. Відзначається значне збільшення в периферичній крові IgG, IgA, рівня ЦК, зниження числа Т-лімфоцитів і підвищення числа О-клітин [46, 68]. Кількісні коливання IgM, IgA, IgG і С-3 комплекменту розглядаються патогномічними для ліпоїдного некробіозу [18,

100]. Показана кореляція між ступенем виразності мікроангіопатій і кількісним вмістом імунних комплексів в сироватці крові хворих на ліпоїдний некробіоз [100]. За допомогою імунофлюоресцентних методів в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом виявлено відкладення IgM, IgG і C-3 комплекменту, вказуючи на їх імунний генез [8].

Деякі автори відзначають, що зміни в ендокринній системі відіграють певну роль в розвитку захворювання. Так, підкреслюється зв'язок ліпоїдного некробіозу з патологією щитоподібної залози [68, 138, 171].

Вказується на більш часте виявлення HLAB₈ і BW₁₅ при кільцеподібної гранульомі, ліпоїдному некробіозі і цукровому діабеті [80, 105]. Встановлено взаємозв'язок між ліпоїдним некробіозом в поєднанні з цукровим діабетом та захворюваннями нирок та сітківки ока [178].

Враховуючи вищенаведене, можна констатувати, що незважаючи на численні дослідження, патогенетичний механізм розвитку ліпоїдного некробіозу до кінця не вивчений та є актуальним для подальшого вивчення. В розвитку дерматозу можуть грати роль різноманітні метаболічні, ендокринні, гемореологічні та імунопатологічні порушення.

1.2. Сучасний погляд на вплив цукрового діабету на розвиток ліпоїдного некробіозу

Вважається, що серед ускладнень цукрового діабету найбільшу клінічну і соціальну значимість грають ліпоїдний некробіоз, діабетична ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи [35, 43, 74, 139]. При цьому клініцисти рідко замислюються про ураження шкіри при цукровому діабеті. Тим часом, за даними різних авторів, дерматологічні проблеми спостерігаються у 40-70 % хворих на цукровий діабет [60, 78, 127]. Слід зазначити, що ризик розвитку патології шкіри при цукровому діабеті корелює з ефективністю корекції метаболічних порушень, варіюючи від 30-60 % при адекватному глікемічному контролі, до 94 % при його неефективності [35, 56, 73, 81].

Під час обговорення клінічних аспектів патології шкіри при цукровому діабеті варто відзначити деякий дуалізм: з одного боку, дерматологічні зміни можуть бути першою клінічною маніфестацією цукрового діабету [60, 127], з іншого - шкіра, як найбільш великий орган, є плацдармом реалізації ключових патогенетичних механізмів розвитку діабету [78, 157]. Хоча в сучасній літературі представлена достатня кількість робіт, присвячених вивченню дерматологічних проблем при цукровому діабеті, варто відзначити, що вони більшою мірою сфокусовані на описі епідеміології та клінічної картини ураження шкіри при цукровому діабеті [60, 81, 127, 137]. Але при цьому існує ряд прогалин в інтерпретації патогенетичних механізмів, що визначають розвиток патології шкіри при цукровому діабеті.

Як відомо, цукровий діабет може вести до розвитку діабет-специфічних уражень шкіри (ліпоїдний некробіоз, діабетична дермопатія, діабетична склеродерма, діабетичні булли, діабетичні рани) [35, 78]. З іншого боку, наявність цукрового діабету зумовлює більш високу частоту розвитку інших дерматологічних уражень (інфекції шкіри і придатків, запальні дерматози, доброякісні та злоякісні новоутворення та ін.) [78, 106]. В основі дерматологічних проблем при цукровому діабеті лежать ключові системні порушення, включаючи мікроангіопатію, полінейропатію, метаболічні порушення (гіперглікемія, кінцеві продукти глікозилювання, дисліпідемія), порушення імунологічної реактивності [6, 78, 81]. Одним з найбільш ранніх і частих неспецифічних проявів залучення шкіри в патологічний процес при цукровому діабеті є розвиток ксерозу і свербіжу, поява яких вважається наслідком мікроангіопатії, що веде до порушення трофіки і гідратації шкіри, дисфункції огрядних клітин, а також полінейропатії [78, 106, 160]. Остання асоційована не тільки з порушенням сенсорної функції шкіри і регуляцією судинного тону, а й зі зміною балансу нейромедіаторів і нейротрофічних факторів, модулюють мікроциркуляцію, проліферацію і диференціювання клітин епідермісу і дерми [78, 127].

В основі розвитку більшості варіантів ураження шкіри при цукровому діабеті лежить гіперглікемія і ефекти кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs). Гіперглікемія інгібує проліферацію і міграцію кератиноцитів, синтез білків, викликає апоптоз ендотеліальних клітин, стимулює синтез оксиду азоту в фагоцитах, веде до порушення хемотаксису і фагоцитарної активності нейтрофілів [5, 144]. Доведено, що в умовах гіперглікемії відбувається пригнічення проліферації кератиноцитів внаслідок оксидативного стресу, порушення експресії ряду факторів росту, резистентності до інсуліну і відповідних зрушень в роботі систем внутрішньоклітинної сигналізації [39, 123, 144]. Результатом цих змін є зниження кількості клітин базального шару, згладжування епідермо-дермальної межі, обмеження експресії відповідних кератинів і зменшення загальної концентрації ДНК в епідермісі [144, 172]. Однак при цьому в шкірі хворих на цукровий діабет можуть спостерігатися і протилежні зміни - посилення проліферації і розвиток акантозу, що пов'язують з ефектами гіперінсулінемії і інсулінорезистентності [96, 139]. Крім того, в епідермісі шкіри хворих на цукровий діабет визначається порушення процесу кератинізації, що супроводжується збільшенням кількості і площі корнеоцитів - термінально диференційованих кератиноцитів [106]. Наслідком цього є розвиток гіперкератозу, зареєстрованого на ранніх етапах діабетичної дермопатії, при ліпоїдному некробіозі, чорному акантозі і ін. [127, 137]. У роговому шарі епідермісу діабетичної шкіри відзначено також зміна ліпідного складу: зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня церамідів, холестеролу і жирних кислот, в порівнянні з контролем [144].

Гіперглікемія веде також до розвитку істотних морфологічних і біохімічних змін в дермі, які багато в чому пов'язані з дисбалансом процесів синтезу і деградації позаклітинного матриксу, з подальшим порушенням гістоархітектоніки [172]. Ще 40 років тому М. Moszar та співавт. [134] продемонстрували порушення ультраструктури фібробластів, виділених з біоптатів діабетичної шкіри. AGE безпосередньо змінюють властивості

колагену, знижуючи його розчинність і пружність, підвищуючи ригідність і стійкість до ензиматичною деградації при ремоделюванні [173]. Останнє може пояснювати роль AGEs в розвитку фіброзу при ліпоїдному некробіозі, діабетичній дермопатії і склеродермії. Не менш важливим механізмом склеротичних змін в діабетичній шкірі є зміна диференціювання адипоцитів підшкірно-жирової клітковини в міофібробласти, з подальшою продукцією і накопиченням колагену в глибоких шарах дерми, що веде до збільшення її товщини і ригідності, наприклад, при діабетичній склеродермії [130]. У ряду хворих на цукровий діабет дані зміни ведуть до порушення рухливості суглобів кистей і стоп. З іншого боку, діабет супроводжується фрагментацією і зникненням еластичних волокон в субепітеліальній зоні дерми, зміною товщини, кількості і архітекtonіки колагенових волокон, що зв'язуються зі збільшенням кількості матриксних металопротеїназ (MMP), що забезпечують деградацію компонентів міжклітинної речовини дерми [95, 173]. Останній факт (зокрема підвищення рівнів MMP2 і MMP9 в шкірі при цукровому діабеті) відіграє критичну роль у зниженні обсягу гіалуронової кислоти і ремоделювання мікроциркуляторного русла, особливо в тонкій шкірі обличчя, волосистої частини голови і передпліч [130, 172]. Ці зміни багато в чому аналогічні таким при старінні, в зв'язку з чим цукровий діабет вважають одним з ключових промотерів старіння шкіри [35, 95].

Ще одним механізмом промоції старіння шкіри при цукровому діабеті є розвиток прозапальних подій. Кінцеві продукти глікозилювання, що утворюються в результаті глікірування білків, ліпідів і нуклеїнових кислот [95] є потужними стимуляторами утворення активних радикалів кисню [95, 144]. Це в кінцевому підсумку, веде до порушення функціонування внутрішньоклітинних і позаклітинних білків, які індукують активацію запальних цитокінів через шлях, який запускається ядерним фактором $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [144]. Рецептори до AGEs (RAGE) відносяться до мультилігандним рецепторів сімейства імуноглобулінів, кодованих геном, розташованим на 6 хромосомі поблизу генів головного комплексу гістосумісності I і II класу [39,

123]. Цей патерн розпізнають рецептори, що зв'язують крім AGEs, ряд інших молекул, включаючи S-100 / кальгрнулін, амфотерін (high motility group protein B1 - HMGP-B1), β -амілоїдні пептиди тощо. У шкірі даний вид рецепторів експресується різними клітинами, включаючи: кератиноцити, дендритні клітини, ендотеліоцити, фібробласти, макрофаги [3, 123, 127]. Це визначає прозапальну активацію як імунних клітин (макрофагів, лімфоцитів), так і резидентів шкіри - кератиноцитів і фібробластів, в яких посилюється експресія прозапальних факторів і хемокінів, що стимулюють рекрутування лейкоцитів [78, 160]. Зв'язування RAGE з лігандом включає кілька сигнальних каскадів, зокрема мітоген-активуючі протеїнкінази (MAPKs), кінази, регульовані позаклітинними сигналами (ERK) 1 і 2, фосфатидилінозитол 3 кіназу, p21Ras, стрес-активовану кіназу / c-Jun-N- термінальну кіназу і Janus-кіназу, що залучені в регуляцію клітинного росту і загибелі [95]. Крім того, стимуляція RAGE в клітинах веде до активації транскрипційного фактору NF- κ B з подальшою транскрипцією ряду прозапальних генів [95, 173]. Наслідком цього є збільшення в дермі клітин, що ініціюють запалення - макрофагів з превалюванням M1-фенотипу [6, 174].

Таким чином, цукровий діабет характеризується високою частотою і варіабельністю ураження шкіри, зокрема, можливістю розвитку ліпоїдного некробіозу. Ключові механізми розвитку патології шкіри при цукровому діабеті – гіперглікемія, мікроангіопатія, інсулінорезистентність, зміна балансу факторів росту і статевих гормонів, а також дисфункція антиген-презентуючих клітин і макрофагів шкіри. Комплекс цих факторів визначає порушення бар'єрної функції шкіри, дисбаланс процесів проліферації, диференціювання і загибелі клітин, зміну програми старіння шкіри, порушення периферичних механізмів толерантності до антигенів, що супроводжується підвищенням ризику запальних дерматозів, зокрема, ліпоїдного некробіозу.

1.3. Різноманіття класифікацій ліпоїдного некробіозу

Клінічна картина ліпоїдного некробіозу настільки різноманітна, що ускладнює його класифікацію, і на цей час немає світової загальноприйнятої класифікації дерматозу.

Вивчення клінічних особливостей шкірних змін у хворих на ліпоїдний некробіоз дозволило В.В. Владімірову [10] розподілити їх на три основні форми:

1. Склеродермоподібна форма (стадія плями/вузлика, бляшкова стадія, атрофічна стадія).
2. Форма типу кільцеподібної гранульоми.
3. Саркоїдоподібна форма.

Н.А. Машкиллейсон у 1980 році [38] підрозділів дерматоз на типовий (класичний) і атиповий з діабетичним і недіабетичним перебігом.

А.А. Каламкар'яном та співавт. у 1984 році [19] запропоновано виділяти 2 форми ліпоїдного некробіозу – той, що часто зустрічається, і той, що рідко зустрічається.

Е.А. Абрамова [54] розподіляла всіх хворих на ліпоїдний некробіоз на 4 групи:

1. Ліпоїдний некробіоз, що має перебіг без порушень вуглеводного обміну
2. Ліпоїдний некробіоз з порушеннями толерантності до глюкози
3. Ліпоїдний некробіоз з інсулінозалежним цукровим діабетом середнього ступеня тяжкості
4. Ліпоїдний некробіоз з інсулінозалежним цукровим діабетом тяжкого ступеня

Г.А. Петрова [46] запропонувала класифікацію за наступними формами:

1. Склеродермоподібна.
2. Типу кільцеподібної гранульоми.
3. Поверхневобляшкова.

4. Дрібновузликова.
5. Плямиста.
6. Папулонекротична.
7. Ексудативна.
8. Виразкова.

В.А. Самсонов та співавт. у 1991 році [50] розширили класифікацію А.А. Каламкаряна та співавт. [19], додавши до двох форм 10 варіантів клінічного перебігу.

I. Ліпоїдний некробіоз, що часто зустрічається:

1. Класичний варіант.
2. Склеродермоподібний варіант.
3. Варіант типу кільцеподібної гранульоми.
4. Плямисто-папульозно-бляшковий варіант.

II. Ліпоїдний некробіоз, що рідко зустрічається:

1. Ксантоматозний варіант.
2. Варіант типу піднесеної стійкої еритеми.
3. Варіант типу червоного вовчака.
4. Варіант типу злоякісного атрофічного папульозу Дегоса.
5. Саркоїдоподібний варіант.
6. Папулонекротичний варіант.

Л.Н. Хачукова [58] запропонувала класифікацію за наступними формами:

1. Класична форма Урбаха-Оппенгейма.
2. Типу кільцеподібної гранульоми.
3. Плямисто-папульозно-бляшкова.
4. Склеродермоподібна.
5. Типу піднесеної стійкої еритеми.

Остання класифікація запропонована Т.А. Ільїною у 2005 році [17]:

I. Типовий варіант ліпоїдного некробіозу:

1. Класичний варіант.

2. Плямисто-папульозно-бляшковий варіант.

II. Атиповий ліпоїдного некробіозу:

1. Ксантомоподібний варіант.

2. Кільцевидоподібний варіант.

Згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 року № 356 ліпоїдний некробіоз класифікують наступним чином [48]:

1. Класична форма.

2. Атипова форма (склеродермоподібний та поверхнево-бляшковий варіанти).

1.4. Особливості клінічних проявів ліпоїдного некробіозу

Клінічна картина ліпоїдного некробіозу у більшості випадків достатньо характерна. Перші ознаки хвороби з'являються, як правило, на гомілкях і в області гомілковостопних суглобів, частіше на розгинальній поверхні. Далі в процес можуть залучатися різні ділянки шкіри. «Тибіальна» локалізація ліпоїдного некробіозу зазначається у 75-85 % випадків [11, 45, 54, 150, 170]. Це можна пояснити, ймовірно, тим, що при діабеті патологічні зміни спочатку відбуваються в дрібних судинах саме нижніх кінцівок.

«Нетибіальну» локалізацію розглядають як атипову і відзначають, що вона зустрічається в 5-15 % випадків [86, 87, 102, 128, 176], нагадуючи клінічну картину кільцеподібної гранульоми, саркоїдозу, erythema elevatum et diutinum, ревматичні вузлики. З казуїстики наводять описи хворих з локалізацією ліпоїдного некробіозу на голівці статевого члена [71, 87, 177], а також на обличчі та волосистій частині голови [184]. Підкреслюється, що при атиповій локалізації відсутня тенденція до виразки і рідкісна асоціація з цукровим діабетом [37, 42, 52].

Наголошується, що у хворих похилого віку висипання розташовуються переважно на верхніх кінцівках і тулубі [37, 45, 99].

Висипання зазвичай не супроводжуються значними суб'єктивними відчуттями, крім наявного іноді почуття легкого свербіння і стягування

шкіри; лише при виразці може з'являтися помірна болючість, в рідкісних випадках – печіння [55, 64, 83].

На шкірі з'являються плямисті або вузлові елементи величиною, як правило, з сочевицю і більше. Колір їх найрізноманітніший: від нормальної шкіри до жовтувато-червоного, червонувато-коричневого до червонувато-фіолетового, бузкового та червоного. Межі елементів достатньо чіткі, обриси варіюють від округлих до неправильних, на поверхні може спостерігатися легке лущення, а в основі при пальпації визначається невелика інфільтрація [13, 51, 57, 99].

Забарвлення вогнищ у хворих на ліпоїдний некробіоз без проявів цукрового діабету мали виражений червонуватий відтінок, а при поєднанні з діабетом – жовтуватий [150]. Виражені запальні прояви в осередках у хворих зі значними порушеннями вуглеводного обміну відзначала Т.А. Главінська та співавт. [12]. У хворих з тяжким перебігом діабету А.А. Каламкарян [19] спостерігав поодинокі, великі, симетрично розташовані осередки, схильні до виразки, що локалізуються на гомілкках, стопах, стегнах. Тоді як при незначних порушеннях вуглеводного обміну переважали множинні, дрібні висипання, розташовані на шкірі кінцівок, тулуба, обличчя.

Плямисті, вузлові елементи в результаті периферичного зростання поступово зливаються, утворюючи бляшки, що підносяться над поверхнею шкіри. Бляшки округлі, овальні, поліциклічних обрисів, діаметром 2-10 см і більше. Периферична частина бляшок пофарбована в червонувато-бурий, червонувато-бузковий колір; центральна, що трохи западає - зазвичай жовтого, жовтувато-бурого, жовтувато-коричневого відтінку, іноді нерівномірно строката з зонами синюшно-фіолетового і буро-коричневого кольору. Нерідко на поверхні бляшок відзначаються численні деревовидно розгалужені телеангіектазії, різні за шириною і, як правило, відсутні в початкових стадіях захворювання. У міру прогресування хвороби центральна частина бляшок все більш западає, шкірний малюнок згладжується, інфільтрація, що виявляється в початковій стадії, помітно зменшується, при

пальпації визначається склеродермоподібне ущільнення, шкіра зморщується, з'являються характерний блиск і зміни, що нагадують такі при склеродермії, поступово формується атрофія, іноді рубцева. У деяких випадках в центральних ділянках бляшок утворюються виразки, частіше в результаті травматизації. Виразки, як правило, поверхневі, містять мізерне серозне, серозно-геморагічне виділення, мають поліциклічні обриси, фестончаті краї. У виняткових випадках виразки можуть досягати значних розмірів. Наведена клінічна картина дерматозу відповідає клінічній картині ліпоїдного некробіозу класичної форми, що описана М. Oppenheim в 1929 році [18, 37, 51, 56, 146].

Приблизно у 1/4 хворих реєструється клінічна картина поверхнево-бляшкового різновиду ліпоїдного некробіозу. Ця форма характеризується наявністю на шкірі множинних (рідше поодиноких) бляшок, розташованих, як правило, симетрично на обох гомілкках, рідше на передпліччях, плечах. Вони овальні або неправильної форми, з фестончатими краями, діаметром від 1-2 до 7 см і більше. Залежно від давності дерматозу колір вогнищ ураження варіює від синюшно-рожевого до синюшно-червоного з жовтуватим відтінком. Шкіра в осередках ураження кілька інфільтрована, щільна при пальпації, в ряді випадків елементи виступають над рівнем здорової шкіри. У деяких хворих на вогнищах ураження можна спостерігати дрібнопластинчасте лущення [13, 37, 55].

Ліпоїдний некробіоз може проявлятися і у вигляді осередків ураження, що нагадують кільцеподібну гранульому [128]. Висипання локалізуються частіше в дистальних відділах верхніх кінцівок, в області кистей, на шкірі променезап'ясткових суглобів, рідше - обличчя, шиї, тулуба. Вогнища поодинокі або множинні, кільцеподібні та у вигляді незамкнутих кілець діаметром 2-5 см. Вони піднімаються над поверхнею шкіри, мають рожевий колір [58, 87].

Нерідко ураження при ліпоїдному некробіозі носять склеродермоподібний характер. Вогнища локалізуються переважно на

нижніх кінцівках. Висипання частіше поодинокі, розташовуються симетрично, округлі або овальні, розміром від 1x2 см до 7x9 см, з чіткими кордонами, кольору слонової кістки або жовтуваті; поверхня осередків гладка, малянок шкіри згладжений, волосся відсутнє. Шкіра над вогнищами ураження в складки не збирається, при пальпації щільна на дотик, по периферії вогнищ нерідко визначається фіолетове кільце [37].

За даними Г.А. Петрової [45] при склеродермоподібній формі переважали буро-червоні, синюшно-червоні відтінки. Жовтуватий компонент був присутній при наявності виражених некробіотичних проявів. При формах, що нагадують кільцеподібну гранульому і поверхнево-бляшкову з найменшими некробіотичними змінами, більш характерним був рожево-синюшний відтінок. Автор вважає, що забарвлення вогнищ визначається не стільки рівнем цукру в крові, скільки ступенем пошкодження стінки судин, колагену, глибини залягання їх і наявністю холестерину в осередках.

В літературі наводяться описи рідкісних форм ліпоїдного некробіозу. До них відносять дрібнопапульозну форму захворювання [38], папулонекротичний варіант дерматозу [37], плямистий тип, типу стійкої піднесеною еритеми [18]; виділяють саркоїдоподібну форму [10, 91, 102, 125, 176]. Зустрічаються висипання ліпоїдного некробіозу типу вузлуватої еритеми [37, 176], панікулиту [107], охряно-жовтого дерматиту гомілок Фавра-Ше [121]. Вперше було описано спостереження, коли ліпоїдний некробіоз протікав по типу дисемінованого червоного вовчака [52]. Описаний випадок цього дерматозу як прояв системної В-клітинної лімфоми [129]. Також є випадок розвитку гігантської дерматофіброми у хворого на ліпоїдний некробіоз і цукровий діабет [145].

Відзначається можливий перехід однієї форми ліпоїдного некробіозу в іншу. Так, наприклад, відзначали перехід поверхнево-бляшкової форми в склеродермоподібну, а папульозної – в поверхнево-бляшкову і кільцеподібну. Зустрічаються поєднання різних клінічних варіантів ліпоїдного некробіозу у одного і того ж хворого. Ці спостереження

дозволяють вважати, що клінічні різновиди ліпоїдного некробіозу є варіантами одного процесу [10]. Описані випадки розвитку феномену Кебнера у хворих на ліпоїдний некробіоз [93, 153].

Визначається деякий взаємозв'язок характеру клінічних проявів ліпоїдного некробіозу зі змінами вуглеводного обміну. Склеродермоподібна, поверхнево-бляшкова форми дерматозу, а також дерматоз типу кільцеподібної гранульоми можуть розвиватися як на тлі цукрового діабету різного ступеня тяжкості, що супроводжується порушенням толерантності до глюкози, так і при відсутності порушень вуглеводного обміну. Форми ліпоїдного некробіозу, що рідко зустрічаються, наприклад, такі, як папульозна, плямиста, папулонекротична, саркоїдоподібна, протікають в основному без будь-яких порушень вуглеводного обміну [55].

Виявлено своєрідна закономірність локалізації, числа і розміру висипань в залежності від наявності супутнього цукрового діабету [43, 53]. Так, при цукровому діабеті середньої тяжкості та тяжкій формі захворювання спостерігаються частіше великі поодинокі осередки ураження, які, як правило, локалізуються на гомілках, стопах, рідше - на стегнах. У осіб, які не хворих на діабет, висипання дрібні, множинні, розташовуються не тільки на нижніх кінцівках, а й на тулубі, верхніх кінцівках, обличчі.

За іншими даними, наявність або відсутність цукрового діабету не визначає клінічного перебігу ліпоїдного некробіозу [51, 143]. Однак встановлено переважання певних змін (на гомілках у вигляді одиночних вогнищ з атрофією і нерідко з виразкою) при поєднанні з інсулінозалежним і інсулінонезалежним цукровим діабетом у вигляді множинних елементів на верхній половині тулуба [93].

Для ліпоїдного некробіозу характерний хронічний, торпідний перебіг [34, 150]. Виникнення рецидивів, в першу чергу, пов'язують з наявністю венозної недостатності [185].

Виразки з'являються в 25-30 % класичного ліпоїдного некробіозу [64, 66, 83, 118, 151], що призводить в більшості випадків до розвитку

плоскоклітинного канцеру шкіри [98, 108, 120] та втрати працездатності [14, 34, 61].

Захворювання слід диференціювати від хронічного прогресуючого дископодібного гранульоматозу Мішера-Ледера, бляшкової склеродермії на певних стадіях розвитку процесу, індуративної еритеми Базена, псоріазу, кільцеподібної гранульоми [43, 51, 80, 109, 181]. Останню нозологію деякі автори вважають подібною до ліпоїдного некробіозу [66, 72].

1.5. Особливості гістологічних змін в шкірі у хворих на ліпоїдний некробіоз

З урахуванням того, що клінічні прояви ліпоїдного некробіозу достатньо різноманітні і можуть спостерігатися при інших дерматозах виникають певні труднощі в діагностиці хвороби. Діагноз ліпоїдного некробіозу встановлюється або підтверджується на підставі гістологічного дослідження [59].

Під час гістологічного дослідження шкіри епідерміс, як правило, не змінений, але іноді виявляється його атрофія або навіть відсутність в осередках виразки.

Патологічні зміни в дермі проявляються двома типами реакцій: некробіотичною і гранульоматозною. Такий поділ визнається не всіма морфологами. Так, на думку деяких дослідників [8, 84] некробіотичний тип більш характерний для ліпоїдного некробіозу, асоційованого з цукровим діабетом, а гранульоматозний - з «недіабетичним» варіантом перебігу ліпоїдного некробіозу. Разом з тим, інші вважають, що немає підстав ділити ліпоїдний некробіоз з цукровим діабетом і без нього за типами гістологічних реакцій [21, 49, 156, 181].

Некробіотичний варіант характеризується різко обмеженими вогнищами деструкції колагену в дермі, переважно в глибоких відділах. Спочатку у цих ділянках колаген гомогенний, набряклий (аморфний) і частково базофільний зі зникненням ядер. Під дією регенерації колагенові пучки в зоні ураження стають більш стиснуті. Потім волокна гіалінізуються,

просочуються еозинофілами і під дією дегенерації розпадаються з утворенням вогнищ некробіозу. Замість звичайного розташування паралельно поверхні шкіри вони розташовуються в різних напрямках [7, 84].

Кровоносні судини, особливо в середній і нижній частинах дерми, потовщені за рахунок проліферації ендотелію і відзначається фіброз їх стінок. Цей процес може призводити до часткової, а іноді і до повної облітерації просвітів судин. [8, 84]. В окремих випадках спостерігається тромбоз малих судин. Ці судинні зміни також можуть сприяти дегенерації колагену.

Поблизу (палісадоподібно) та всередині вогнищ некробіозу в дермі, а також в товщі всієї дерми і навіть в підшкірно-жировій клітковині можна виявити осередкові запальні інфільтрати, переважно навколосудинні, що складаються з лімфоцитів, гістіоцитів і фібробластів. У зоні ураження нерідко зустрічаються також скупчення епітеліоїдних і гігантських багатоядерних клітин типу чужорідних тіл [7, 21, 84].

Дослідження свіжозаморожених зрізів, забарвлених суданом III і IV або шарлахом червоним, дозволяють встановити наявність ліпоїдних відкладень в формі зерен або скупчень, розташованих особливо густо в осередках дегенерації колагену, майже виключно внеклітинно. Забарвлення на ліпіді часто, але не завжди, виявляє наявність внутрішньоклітинних гранул ліпідів в осередках некробіозу колагену [10, 49]. Існує думка, що судан IV володіє особливою виборчої здатністю інтенсивно фарбувати ліпоїди при ліпоїдному некробіозі [8]. Позаклітинні відкладення ліпідів забарвлюються суданом III в іржаво-коричневий колір. Нейтральні жири в підшкірно-жировій клітковині і жири сальних залоз фарбуються в помаранчевий колір. Ліпідні відкладення складаються з нейтрального жиру, фосфоліпідів і малої кількості вільного холестерину [7, 21].

В результаті гістохімічних досліджень було виявлено зміни властивостей фібробластів, еластину і колагену, що призводять до більш швидкої дезорганізації сполучної тканини у хворих на ліпоїдний некробіоз

[49, 161]. Аналогічні дані отримані при електронній мікроскопії шкіри з осередків ураження при ліпоїдному некробіозі. Так само було виявлено підвищений вміст ліпофусцину [8, 21].

При гранульоматозному типі змін осередки ураження складаються з гістіоцитів, епітеліоїдних і гігантських багатоядерних клітин типу чужорідних тіл. Некробиотична деструкція колагену і відкладення ліпідів виражені менш чітко, а іноді відсутні. Деякі морфологи розглядають гранульоматозний тип змін як прояви дископодібного гранульоматозу Мішера-Ледера [7, 84, 156].

Ураження еластичних волокон дерми на фоні ліпоїдного некробіозу буває настільки виразним, що призводить до розвитку перфоруєчого еластозу [131].

Про роль порушень структури і функції сполучної тканини свідчать спостереження випадків розвитку осередків ліпоїдного некробіозу у хворих на цукровий діабет та без нього в області хірургічних швів на животі, що нагадували феномен Кебнера. Дослідники роблять висновок, що зміни сполучної тканини дерми у хворих на ліпоїдний некробіоз, свідчать про складні процеси і ролі останньої у формуванні патологічного процесу при цьому дерматозі [18, 49, 153, 181].

Таким чином, підсумовуючи проведений аналіз літературних джерел, можна констатувати, що основні зміни спостерігаються в дермі, де основу патологічного процесу складають зміни з боку дрібних кровоносних судин у вигляді проліферативного васкуліту та сполучної тканини у вигляді різного ступеня її дезорганізації.

1.6. Сучасні методи лікування хворих на ліпоїдний некробіоз

Лікування хворих на ліпоїдний некробіоз є складним завданням через нез'ясованість етіопатогенезу дерматозу, різноманітні метаболічні зміни у хворого, поєднання хвороби з порушенням толерантності до глюкози або цукровим діабетом, пізні звертання хворого, різноманіття атипичних форм

дерматозу, труднощі його діагностики, особливо на ранніх етапах, і відсутність загальноприйнятих схем терапії [4, 41, 57, 86, 183].

Мультифакторний механізм розвитку захворювання визначив різноманіття шляхів у виборі засобів і методів лікування хворих на ліпоїдний некробіоз. Всі вони призводять лише до незначного або короточасного поліпшення перебігу процесу на шкірі. Ефективної специфічної терапії ліпоїдного некробіозу в даний час не існує [41, 55, 56, 89, 148].

Загальне лікування хворих на ліпоїдний некробіоз включає дієтичне харчування (дієта № 9 за Певзнером на безхолестеріновій основі), застосування нікотинової кислоти, компламіну, ін'єкцій депо-падутіну, андекаліну, фібринолітичних препаратів, антикоагулянтів, вітамінів А, Е, інсуліну, УФ-променів і ін. Локально призначають глюкокортикоїдні креми, внутрішньовогнищеве ін'єкційне введення емульсії гідрокортизону, мазі, що містять нафталан і антибіотики, вітаміни А і В, інсулін, ацетілхолін. При наявності поодиноких невеликих вогнищ застосовують діатермокоагуляцію або хірургічне лікування. Різноманіття лікарських засобів і форм, що використовуються, свідчить про їх недостатню ефективність [20, 56].

Заслуговує на увагу методика лікування ліпоїдного некробіозу, розроблена О.К. Шапошніковим і І.Є. Хазізовим та удосконалена О. Cohen [55]. Хворим рекомендують дієтичне харчування з обмеженням прийому легкозасвоюваних вуглеводів, причому пацієнтам з різним ступенем аліментарного ожиріння призначають дієту № 9, рекомендують схуднення з урахуванням статі, віку, росту. Застосовують цукрознижувальні препарати з групи бігуанідів. Обов'язковим компонентом загального лікування є препарати, що покращують мікроциркуляцію і нормалізують вуглеводний обмін на судинно-тканинному рівні (компламін, теофеллін). З огляду на активні антиоксидантні властивості вітаміну Е, в комплексне патогенетичне лікування рекомендується включати вітамін Е в масляному розчині (по 1 чайній ложці 3 рази на день) або в капсулах (ефективніше) по 50 мг 3 рази на день протягом 2-3 міс безперервно. Місцеве призначають 0,5 %

преднізолонову мазь під пов'язку або поліетиленову плівку. Комплексний підхід до лікування хворих на ліпоїдний некробіоз дозволив авторам отримати обнадійливі результати.

Використовувалися інші комплексні методи терапії при ліпоїдному некробіозі, Так, Г.А. Петрова [45] досить успішно застосовувала трентал, есенціале у вигляді крапельниць і зовнішньо - террілін. Позитивний ефект відмічали при комплексному використанні ацетилсаліцилової кислоти, дипіридамолу і тріклопедіну [42]. Так само в якості комплексного методу терапії пропонують призначати вітамінотерапію з використанням вітамінів групи В та вітаміну Е [55]. У 85 % хворих позитивний ефект отримали при поєднанні лазеротерапії з тиклідом, піввітом, рибоксином, полієном, що корегують реологічні і коагулологічні порушення [58].

Для лікування хворих на ліпоїдний некробіоз також використовували препарати, що покращують обмінні процеси [41], фосфоглів [9, 17], цитофлавін [40], пентоксифілін [63, 142, 180], кортикостероїди [149], ретиноїди [104], хлороквін [141], дапсон [67], такролімус [94], бекаплермін [169], ПУВА-терапію [20, 79], вузькосмугову фототерапію 311 нм [122], фотодинамічну терапію з амінолевулінатом [113], різноманітні лазери [65, 110, 135, 187], мікрохвильову резонансну терапію [16], гіпербаричну оксигенацію [69, 182], внутрішньовогнищеве введення кортикостероїдів [12], топічні глюкокортикостероїди [183], топічні третиноїди [104]. Є повідомлення про застосування на вогнища ураження електрофорезу гепарину з лідазою, інсуліну з ДМСО, гепарину з новокаїном [55].

Для лікування ліпоїдного некробіозу, в якості монотерапії, використовували флавоноїд бензафлавін, що володіє антиоксидантними і ліпотропними властивостями [50]. Препарат призначають в дозі 0,04 г 2 рази на добу - вранці і ввечері після їжі протягом 20-30 днів. Проводять 1-6 курсів лікування в залежності від ефекту терапії. Перерва між циклами становить 1-2 тижні. В результаті терапії позитивний клінічний ефект був досягнутий у 84 % хворих [52].

При ліпоїдному некробіозі ефективно застосування діпромонію, який поряд з ліпотропною дією покращує тканинний метаболізм. Позитивний ефект був досягнутий у 92,8 % пацієнтів. Вводять діпромоній внутрішньом'язово по 50 мг щодня, на курс 20-25 ін'єкцій. Число курсів лікування залежить від клінічного варіанту перебігу ліпоїдного некробіозу і становить 1-6 з урахуванням терапевтичної ефективності. Інтервал між курсами лікування приблизно 1 міс. Хворим з супутнім цукровим діабетом діпромоній призначають на тлі дієти № 9 і антидіабетичної терапії [32].

У випадках виразкових ускладнень у хворих на ліпоїдний некробіоз відзначається загоєння на тлі лікування пентоксифіліном [63, 142], циклоспорином-А [76], талідомідом [159], мікофенолатом мофетілом [154], устекіnumабом [103], інгібітором Janus-кінази [126], анти-TNF α [64], особливо в поєднанні з гідроксіхлорохіном [88]. З позитивним результатом застосовували при лікуванні виразкових уражень пересадку шкіри [147], аплікації бичачого колагену [164] та третіноін місцево під пов'язку [104].

Таким чином, різноманіття засобів і методів лікування хворих на ліпоїдний некробіоз свідчать про їх недостатню ефективність, що призводить до незначного або короткочасного поліпшення патологічного процесу. Немає ясності в питаннях, що стосуються ефективності гіполіпідемічних, ангіопротекторів та мембраностабілізуючих препаратів, а результати досліджень далеко неоднозначні. Ми не зустріли в літературі даних про лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з застосуванням специфічних протиревматичних засобів, направлених на поліпшення стану сполучної тканини дерми.

1.7. Лікувальні властивості D-пеніциламіну

У наданому огляді наводиться характеристика методів лікування і препаратів, ефективність яких доведена в контрольованих дослідженнях або підтверджена серією клінічних спостережень.

D-пеніциламін відноситься до фармакотерапевтичної групи – специфічні протиревматичні засоби (код АТС М 01С С 01). D-пеніциламін є

комплексоутворюючим з'єднанням з хімічною назвою 3-меркапто-D-валін (D-3,3-диметілцистеїн). Пеніциламін – синтетичний препарат, продукт розпаду пеніциліну; від цистеїну відрізняється наявністю двохметильних груп. Його міжнародна назва – Penicillamin. Емпірична формула: $C_5H_{11}NO_2S$. Молекулярна маса - 149,21 kD [36]. Він має високу комплексоутворюючу активність щодо іонів металів, головним чином міді, ртуті, свинцю, заліза та кальцію, пригнічує синтез колагену, знижує рівень патологічних макроглобулінів, має імуномодулюючі ефекти. Застосовується при хворобі Вільсона-Коновалова, інтоксикації міддю, свинцем, ревматоїдному артриті, склеродермії і ін. [55].

Механізм дії D-пеніциламіну в лікуванні ревматичних захворювань не до кінця зрозумілий. Відомо, що D-пеніциламін втручається в синтез колагену на стадії формування внутрішньомолекулярних зв'язків між молекулами тропоколагену, підтримуючи колаген в розчинній формі. D-пеніциламін, пов'язуючи іонізований кальцій, уповільнює процес полімеризації колагенових волокон, розщеплює перехресні зв'язки між молекулами тропоколагену, що знову синтезуються. Останнє позначається на ступеня зрілості і товщині волокон сполучної тканини [36]. Використання D-пеніциламіну протягом 6 міс призводить до розбухання щільних колагенових фібрил, розм'якшення еластичних волокон в дермі, перешкоджає формуванню щільних структур колагенових ниток. У той же час, пов'язуючи і видаляючи з організму іони міді, D-пеніциламін інгібує вплив на фібробласти і клітини гладеньких м'язів на внутрішньоклітинному рівні, в результаті чого значно зменшується продукція кислих мукополісахаридів фібробластами [114]. Ці механізми лежать в основі антифіброзної дії препарату.

Підвищення розчинності колагену дерми після лікування D-пеніциламіном, спочатку виявлене при хворобі Вільсона-Коновалова і ревматоїдному артриті, стало підставою для застосування препарату як антифіброзний засіб при системній склеродермії [101]. В одному з перших

ретроспективних досліджень V.D. Steen та співавт. [166] встановили, що у хворих на ранню дифузійну системну склеродермію, які приймали D-пеніциламін в добовій дозі 500-1500 мг, виразність і поширеність ущільнення шкіри зменшилися в достовірно більшою мірою, ніж у хворих, які не отримували препарат.

S.A. Jimenez і S.H. Sigal [111] в 15-річному проспективному дослідженні спостерігали 69 хворих на швидко прогресуючу системну склеродермію з тривалістю хвороби <18 міс, які отримували D-пеніциламін в добовій дозі >750 мг протягом 6 місяців і більше. В результаті лікування у 97 % хворих припинилося прогресування хвороби, відзначалися подальше пом'якшення, підвищення еластичності шкіри, відновлення потовиділення і волосяного покриву. Крім того, у хворих, які приймали D-пеніциламін >6 міс, не було відзначено ураження нирок і прогресування інтерстиціального фіброзу легенів. У 36-місячному проспективному дослідженні M.A. Sattar та співавт. [158] спостерігали зменшення ступеня і поширеності ущільнення шкіри у всіх хворих на дифузну системну склеродермію, які приймали D-пеніциламін у відносно невеликих дозах. Автори дійшли висновку, що тривале лікування D-пеніциламіном в малих дозах не тільки ефективно, але й не викликає побічних ефектів.

Також були отримані дані, які свідчать про здатність D-пеніциламін зменшувати гострозапальні зміни в склеродермічних вогнищах і призводити до зворотного розвитку вже сформованих фіброзно-склеротичних трансформацій шкіри, особливо на ранніх стадіях ураження при системній склеродермії [44, 115, 132, 165]. Для досягнення перерахованих вище результатів тривалість лікування повинна бути не менше 12 міс. Ці дані узгоджуються з експериментальними роботами з вивчення впливу D-пеніциламіну на депозити колагену і безпосередньо імунодепресивною дією на функцію фібробластів [114, 132] і клінічними даними про ефективність D-пеніциламіну при склеродермії [117, 167].

В результаті експериментальних досліджень, присвячених вивченню ефективності D-пеніциламіну для профілактики післяопераційного спайкового процесу черевної порожнини, була відзначена його ефективність [36]. D-пеніциламін використовували окремо і в комбінації з бар'єрним засобом Мезогель. Дослідження проводилися на щурах-самцях. У першій дослідній серії вивчали протиспаєчний ефект D-пеніциламіну при різних способах його введення. У другій дослідній серії оцінювали профілактичний ефект D-пеніциламіну і Мезогелю. Після виведення тварин з експерименту вивчали виразність спайок у балах і площу площинних зрощень, а також проводилося гістологічне дослідження, мікроморфометрія з визначенням товщини колагенових волокон і ступеня зрілості сполучної тканини. Внутрішньочеревний введення бар'єрного засобу Мезогель з депонованим в ньому D-пеніциламіном достовірно в 3,5 рази знижує виразність спайочного процесу черевної порожнини у порівнянні з моделлю і в 1,1 рази по відношенню до групи із застосуванням тільки Мезогелю.

Крім цього, в літературі обговорюється імуномодулююча і цитостатична дії препарату. Імуносупресивну дію D-пеніциламіну, що показано в експерименті на тваринах, здійснюється за допомогою блокування медіаторів запалення, таких як лізосомальні ензими і простагландини, комплексами мідь-D-пеніциламін. *In vitro* D-пеніциламін деполімеризує деякі макроглобуліном (ревматоїдний фактор), пригнічує активацію Т-клітин і продукцію інтерлейкіну-2 [124].

З метою дослідження імуномодулюючих властивостей M. Rosada та співавт. [155] досліджували фенотип циркулюючих Т-лімфоцитів периферійної крові до і після 6-24 місяців лікування D-пеніциламіном у добовій дозі 500 мг. Після лікування спостерігалось зниження CD26+, CD24+ і загального числа Т-лімфоцитів. Ці результати підтверджують гіпотезу, що D-пеніциламін селективно пригнічує популяцію Т-хелперів.

Результати останніх кількох років вказують на ефективність D-пеніциламіну у лікуванні метастатичних пухлин. Нещодавно було виявлено,

що D-пеніциламін є ефективним інгібітором росту внутрішньомозкової гліоми, інвазивності та ангиогенезу [70]. Окрім виснаження міді, цей препарат має ряд функцій, які можуть сприяти його протираковій активності. Зокрема, було показано, що D-пеніциламін бере участь у генерації ангиостатину *in vivo* як вільний донор сульфгідрилу [92] і блокує міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин. Також показано, що цей препарат інгібує урокіназу залежно від дози, а також пригнічує активність Т-хелперів та стимулює виділення інтерлейкіну-2 із спленоцитів [186]. В експерименті на мишах з Lewis Lung карциномою встановили протипухлинний та антиметастатичний ефект D-пеніциламіну. При введенні мишам цинку сульфату спостерігали посилення метастазування. Комбіноване застосування D-пеніциламіну і цинку сульфату пригнічувало метастазування лише у 44 % тварин [163].

Не можна не відзначити, що D-пеніциламін є препаратом вибору і «золотим стандартом» у лікуванні хвороби Вільсона-Коновалова з 1955 року. Утворюючи хелатні комплекси з міддю, які легко фільтруються через ниркові клубочки і виділяються з сечею, а також індукуюче переведення внутрішньоклітинної міді в неактивний стан [178].

Встановлено, що монотерапія D-пеніциламіном здатна зупиняти прогресування вогнищевої склеродермії і приводити до зворотного розвитку індуративно-фіброзних змін шкіри при системній склеродермії при тривалості лікування не менше 12 міс. Це дозволяє проводити ефективну терапію без призначення хворим преднізолону, який має багато серйозних побічних ефектів, розвиток яких особливо небажано в дитячому віці. Монотерапія D-пеніциламіном краща у дітей з кількістю вогнищ не більше 3 невеликої площі, а також у разі високого ризику розвитку важких побічних ефектів від прийому преднізолону (ожиріння, хронічні інфекційні захворювання, вегето-судинна дистонія, період становлення менархе і ін.). D-пеніциламін добре переноситься дітьми в застосованій нами дозі - 8 мг / кг / добу [44].

В літературі обговорюється ефективність D-пеніциламіну в залежності від дози використаного препарату. Однак повідомлення з цього питання також суперечливі [62]. Так, за даними контрольованого рандомізованого подвійного сліпого дослідження показано відсутність різниці в клінічній ефективності лікування склеродермії дозами в 120 мг / добу і 822 мг / добу. При цьому зазначено, що токсичні ефекти D-пеніциламіну зростають у міру збільшення його добової дози [75]. Разом з тим, за результатами проспективного рандомізованого дослідження, проведеного L. Mouthon та співавт. [136], високі дози D-пеніциламіну (750-1000 мг / добу) виявилися ефективніше дози 125 мг / добу.

Значний резонанс викликали результати подвійного сліпого контрольованого дослідження високою і низькою дози D-пеніциламіну у хворих на ранню дифузну системну склеродермію [75]. В кінці 2-річного дослідження не було виявлено відмінностей між 2 групами хворих в поширеності або виразності ущільнення шкіри, частоті ниркового кризу і смертності. Ці результати викликали заперечення багатьох дослідників. Зокрема, в іншому дослідженні хворі на системну склеродермію, які відповідали тим же критеріям відбору та спостерігалися протягом такого ж часу, мали значно кращий результат [168]. До кінця 2-го року середній індекс ураження шкіри у хворих, які отримували D-пеніциламін, покращився майже на 50 % (в порівнянні з 25 % в контролі). В даний час показанням до застосування D-пеніциламін є рання стадія (перші 2-5 років) дифузійної форми системної склеродермії.

Терапія D-пеніциламіном може супроводжуватися розвитком побічних ефектів, які діляться на ранні (в початковій фазі лікування) і пізні (під час підтримуючої терапії) [82]. Побічні ефекти D-пеніциламіну розвиваються переважно в перші півроку лікування і саме в цей період потрібен ретельний моніторинг клітинного складу крові і протеїнурії. Протягом першого місяця терапії у 20 % хворих може спостерігатися поява неврологічної симптоматики, гематологічні порушення. До ранніх побічних ефектів

належать також реакції гіперчутливості: лихоманка, свербіж шкіри, висип і лімфаденопатія. Для усунення цих явищ необхідно тимчасово знизити дозу D-пеніциламіну до 250 мг / добу, а потім поступово підвищувати її. Ці побічні ефекти добре відомі і не потребують спеціального обговорення. Пізні побічні ефекти розвиваються після року лікування у 5-7 % пацієнтів. Найбільш частими з них є такі шкірні зміни як пеніциламінова дерматопатія, пемфігус, *acantosis nigricans* та ін. У 3-5 % хворих розвиваються аутоімунні стани: вовчаковий синдром, синдром Гудпасчера, нефротичний синдром, міастенія [52].

У той же час відзначається, що D-пеніциламін можна застосовувати під час вагітності. Дози D-пеніциламіну, що складають 0,75-1 г / добу, не представляють ризику для плода [90, 152]. Якщо планується кесарів розтин, то за 6 тижнів до пологів і на весь термін до загоєння післяопераційної рани дозу D-пеніциламіну необхідно знизити до 250 мг / добу.

В останні роки з'явилися повідомлення про розвиток асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами ураження нирок і легень, індукованих D-пеніциламіном. Можливість такого ускладнення слід підозрювати у випадках прогресуючої нормотензивної ниркової недостатності або гемофтїзу у хворих, які приймають D-пеніциламін. Побічні ефекти в більшості випадків оборотні, і загроза їх розвитку не може бути причиною відмови від лікування D-пеніциламіном у хворих на ранню дифузну системну склеродермію [2].

Таким чином, передумовою для використання D-пеніциламіну в клінічній практиці є його багатосторонній вплив на метаболізм колагену, перш за все, його антифіброзний вплив. Виходячи з патогенезу ліпоїдного некробіозу, основними цілями терапевтичної дії є судинний ендотелій (вазоактивна терапія), імунна система (імуносупресія) і фібробласти (антифіброзна терапія). На даний час терапія, що вибірково блокує фіброзоутворення, вважається найбільш багатообіцяючим підходом до лікування ліпоїдного некробіозу.

Резюме

На підставі вищевикладеного, можна вважати, що розробка методу комплексної патогенетичної терапії хворих на ліпоїдний некробіоз з урахуванням змін в сполучній тканині дерми є актуальним і вимагає подальшого вивчення та вдосконалення. Перспективною в питанні комплексного патогенетичного лікування даної патології є використання D-пеніциламіну.

Перелік друкованих робіт, опублікованих за матеріалами, викладеними в даному розділі:

1. Kochet K., Lytus I., Svistunov I., Sulaieva O. Skin pathology in diabetes mellitus: clinical and pathophysiological correlations (review) // Georgian Med News. – 2017. – № 273. – P. 41-46.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на ліпоїдний некробіоз

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

Всі пацієнти до початку дослідження були проконсультовані ендокринологом, який вирішував питання наявності у хворих на ліпоїдний некробіоз цукрового діабету I або II типу та призначав відповідну гіпоглікемічну терапію.

З урахуванням того, що немає світової загальноприйнятої класифікації ліпоїдного некробіозу, то ми дотримувалися національної класифікації, згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 року № 356 [48], яка найбільш прийнятна з точки зору клініки і патогенезу та поділяє ліпоїдний некробіоз на класичну (типову) і атипову форми. В останній виділяють склеродермоподібний та поверхнево-бляшковий варіанти.

Відповідно до національної класифікації з 54 хворих на ліпоїдний некробіоз, які безпосередньо знаходилися під нашим спостереженням, у 48 діагностували типову форму захворювання (з них – всі жінки), а у 6 – атипову форму (з них 1 жінка і 5 чоловіків). Для подальшого наукового дослідження відібрали хворих тільки на типову форму дерматозу – 48 пацієнтів, з яких 15 (31,3 %) пацієнтів звернулися вперше, 33 (68,7 %) – повторно, після лікування загальноприйнятим методом, що не дав клінічного

ефекту. Жодна з хворих ліпоїдним некробіозом до звернення до лікаря не спостерігала повного регресу висипань.

У всіх хворих клінічний діагноз був верифікований за результатами патогістологічного дослідження.

Для визначення площі осередків ураженої шкіри у хворих використовували правило «долоні», яке в 1953 році запропонував І.І. Глумов та відповідно якому одна долоня хворого складає 1 % від загальної площі поверхні тіла. З прозорого гнучкого тонкого пластику робили шаблон з долоні хворого, за допомогою якого проводили вимірювання площі ураженої шкіри і визначали її відсоток від загальної площі поверхні тіла.

2.2. Біохімічні методи дослідження вуглеводного та ліпоїдного обмінів у хворих на ліпоїдний некробіоз

У всіх 48 хворих на типову форму ліпоїдного некробіозу до та після розробленого методу лікування, окрім загальноклінічних аналізів крові та сечі, проводили біохімічне обстеження, яке включало визначення глюкози в плазмі венозної крові натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ), а також ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Рівні показників вуглеводного та ліпідного спектру сироватки крові визначалися спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

На підставі отриманих даних вираховували коефіцієнт атерогенності (КА), який розраховували за формулою:

$$\text{КА} = \text{загальний холестерин} - \text{ЛПНЩ} / \text{ЛПВЩ},$$

а також індекс інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глікемія натще (ммоль / л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкЕД / л)}) / 22,5$$

Всіх пацієнтів, у яких був встановлений діагноз цукрового діабету або були виявлені порушення вуглеводного та/або ліпідного обмінів,

консультували у ендокринолога та, за необхідності, у суміжних лікарів-спеціалістів.

В результаті 48 хворих на ліпоїдний некробіоз для подальшого дослідження були поділені на 3 групи: I група – без поєднання з цукровим діабетом – 27 пацієнтів; II група – в поєднанні з цукровим діабетом II типу – 14 ; III група – в поєднанні з цукровим діабетом I типу – 7. Всі пацієнти на цукровий діабет отримували гіпоглікемічні препарати, призначені ендокринологом.

2.3. Розробка комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну

Після комплексного обстеження 48 хворим на типову форму ліпоїдного некробіозу призначали комплексну терапію, яка включала такі препарати: еспа-ліпон - внутрішньо по 600 мг на добу, 30 діб, лідазу 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 ліпоїдний некробіоз 6 пацієнтів відносилися до I групи, 2 – до II групи, 1- до III групи.

Надалі 39 хворим на ліпоїдний некробіоз призначали запропоновану нами патогенетичну терапію (Патент України № 124574 від 10.04.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу») з призначенням 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 цього вирішували питання про відміну препарату або перехід на підтримуючу дозу.

Всім хворим в процесі лікування систематично (1 раз на 2 тижні) досліджували картину крові, проводили аналізи сечі, перевіряли функції печінки і нирок.

Через 6 місяців проводили загальну оцінку клінічної ефективності розробленого способу патогенетичної терапії. Критеріями ефективності лікування були наступні:

- клінічна ремісія – зникнення вогнищ ураження,
- покращення – відсутність явищ запалення, зменшення площі вогнищ ураження, зникнення окремих вогнищ, відсутність появи нових вогнищ, загоєння виразкових дефектів,
- без змін – відсутність динаміки процесу на шкірі,
- погіршення процесу – збільшення площі вогнищ ураження, поява виразок,

а також враховували динаміку розміру площі ураженої шкіри.

2.4. Морфологічні методи дослідження

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.

Групу контролю (К) складала незмінена шкіра 10 практично здорових осіб, які були прооперовані в ургентному порядку з приводу гострого холецистити або апендициту.

Панч-біопсію шкіри проводили під місцевою інфільтраційною анестезією 0,5% розчином новокаїну при обов'язковій особистій згоді пацієнтів. Біоптат розмірами 0,8 мм в діаметрі включав периферійну зону вогнища ураження.

Біоптати шкіри фіксували в 10%-му розчині холодного нейтрального формаліну (рН 7,4) протягом 24 годин. Фіксовані в формаліні шматочки за загальноприйнятою методикою заливали у високоочищений парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротому виготовляли серійні

гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, за ван Гізоном та по Вергоффу. Також проводилося гістохімічне забарвлення на жир суданом-3 та імуногістохімічне дослідження на адіпофілін.

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 [1]. Для дослідження використовували точковий метод полів Глаголева за допомогою окулярної сітки загальною площею 100 точок. В кожному мікропрепараті прораховували 10 полів. Дослідження проводили при ок. $\times 7$ і об. $\times 40$.

В гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, підраховували в умовних одиницях (ум. од.) питомий об'єм просвіту судин 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 на препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, вимірювали товщину епідермісу (H_e) в мкм.

Також були обчислені середньогрупові значення індексів патологічних відхилень основних структурних компонентів шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз різних груп до та після проведення запропонованого методу лікування в порівнянні з аналогічними показниками шкіри практично здорових осіб ($I_p H_e$, $I_p V_v$, $I_p V_c$, $I_p V_{kv}$, $I_p V_{ev}$), а також індекси регресу основних структурних компонентів патологічного процесу під впливом розробленої терапії ($I_r H_e$, $I_r V_v$, $I_r V_c$, $I_r V_{kv}$, $I_r V_{ev}$).

2.5. Статистичні методи дослідження

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики. Обчислені значення кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), середнього

квадратичного відхилення σ , помилки визначення середньої арифметичної (m), коефіцієнт варіації (W), абсолютні та відносні (%) показники. Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказувалося абсолютне число і відносна величина у відсотках ($\% \pm m \%$), де $m \%$ – стандартна помилка. При порівнянні результатів у групах використовувалися як параметричні (t -критерій Стьюдента), так і непараметричні (критерій χ^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).

Резюме

У даному розділі подано загальну характеристику хворих, які склали 62 хворих на різні форми ліпоїдного некробіозу, з яких у 8 хворих, що раніше лікувались у різних ЛПЗ м. Києва, був проведений ретроспективний аналіз медичної документації, а 54 хворих безпосередньо знаходилися під нашим спостереженням. З 54 хворих у 48 діагностували типову форму захворювання (всі – особи жіночої статі), які брали участь у подальшому дослідженні. Представлені методи клінічних та біохімічних досліджень, що проводилися пацієнтам. Описаний розроблений патогенетичний спосіб лікування хворих на ліпоїдний некробіоз. Ця методика терапії не вимагає додаткової апаратури і може бути застосована у даного контингенту хворих як в амбулаторних, так і стаціонарних умовах. Результати її застосування будуть представлені в наступних розділах. Описано методи статистичної обробки результатів дослідження.

Перелік друкованих робіт, опублікованих за матеріалами, викладеними в даному розділі:

1. Кочет ХО, Свистунов ІВ, винахідники. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент України № 124574. 2018 Квіт 10.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ

В результаті обстеження 48 хворих на типову форму ліпоїдного некробіозу встановлено, що на момент розвитку захворювання пацієнти були у віці від 14 до 56 років (в середньому - $36,4 \pm 0,2$ року) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на ліпоїдний некробіоз за віком

Групи хворих	Вік хворих, роки						Всього
	0-17	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	
I	-	-	2	16	6	3	27
II	-	-	3	4	6	1	14
III	1	1	4	1	-	-	7
Загалом	1	1	9	21	12	4	48

Виходячи з даних табл. 3.1 випливає, що вікові групи розподілилися таким чином: 0-17 років – 1 (2,1 %) хворий, 18-20 - 1 (2,1 %), 21-30 – 9 (18,7 %), 31-40 – 21 (43,8 %), 41-50 – 12 (25,0 %), 51-60 – 4 (8,3 %), тобто основну групу 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 ліпоїдний некробіоз розвивався у віці 31-40 років - 43,8 % всіх хворих ($p < 0,001$).

Також відзначено, що випадки ліпоїдного некробіоза без поєднання з цукровим діабетом частіше зустрічалися у віковій групі 31-50 років, а в поєднання з ним в більш молодому віці – до 30 років. При цьому цукровий діабет I типу у хворих на ліпоїдний некробіоз частіше зустрічався в більш молодшому віці, ніж II типу. Спостерігали випадок ліпоїдного некробіозу у

дитини 14 років, який характеризувався вродженим порушенням вуглеводного обміну і інсулінозалежністю.

Аналіз паспортних даних хворих на ліпоїдний некробіоз вказує на те, що серед хворих переважали жителі міста - 37 (77,1 %) у порівнянні із хворими, які проживали в сільській місцевості – 11 (22,9 %) ($p < 0,001$).

Всі хворі на ліпоїдний некробіоз при зверненні пред'являли скарги на висипання на шкірі. При цьому 9 осіб відзначали свербіж, 7 - печіння, 5 - хворобливість, 11 - стягування шкіри в місці висипань, 4 - набряклість гомілки, 9 - наявність виразки на поверхні висипань.

Давність захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз становила від 2 тижнів до 15 років (в середньому $10,0 \pm 0,2$ міс) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на ліпоїдний некробіоз за давністю захворювання

Групи хворих	Часові проміжки						Всього
	0-1 міс	1-6 міс	0,5-1 рік	1-3 роки	3-5 років	5-10 років	
I	5	13	7	4	-	-	27
II	1	3	3	2	2	3	14
III	-	-	1	1	3	2	7
Загалом	6	16	11	7	5	3	48

Виходячи з даних табл. 3.2 випливає, що по тимчасовим проміжкам давність захворювання розподілилася наступним чином: 0-1 міс – 6 (12,5 %) пацієнтів, 1-6 міс – 16 (33,3 %), 0,5-1 рік – 11 (22,9 %), 1-3 роки – 7 (14,6 %), 3-5 років – 5 (10,4 %), 5-10 років – 3 (6,3 %). 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.

Пацієнти пов'язували розвиток захворювання з наступними факторами: травмою (удари, садна, подряпини, укуси комах та ін.) - 9, цукровим діабетом - 6, стресом - 3, фізичними навантаженнями - 3, захворюваннями судин нижніх кінцівок - 2, збільшенням ваги - 2, клімаксом - 1, отруєнням - 1. Не змогли вказати провокуючі фактори 27 пацієнтів.

Аналіз даних анамнезу захворювання вказує на відсутність сезонності розвитку захворювання та зв'язок їх професійної діяльності з початком появи висипань.

За результатами попереднього обстеження 48 хворих на ліпоїдний некробіоз із типовою формою захворювання у 21 (43,8 %) дерматоз протікав на тлі цукрового діабету, а у 27 (56,2 %) хворих діагноз цукрового діабету не було встановлено. З 15 хворих, які звернулися вперше порушення глікози спостерігалось у 6 (40 %) осіб, а з 33 пацієнтів, які звернулися повторно, ці порушення були встановлені у 15 (45,5 %) осіб ($p < 0,05$).

Слід підкреслити, що з 21 хворого на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом у 6 (28,6 %) порушення вуглеводного обміну передували розвитку шкірного процесу, у 4 (19,0 %) – розвинулися одночасно з дерматозом, у 11 (52,4 %) - цукровий діабет вперше виявлений при зверненні до дерматолога з приводу висипань на шкірі.

Провели ретроспективний аналіз результатів раніше проведеного (до початку дослідження) лікування 33 хворим на ліпоїдний некробіоз, що звернулися повторно (табл. 3.3).

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 шкірного захворювання. Слід зазначити, що простежується певна залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету і клінічними проявами ліпоїдного некробіозу.

**Клінічні результати раніше проведеного (до початку дослідження)
загальноприйнятого лікування**

Показники	Умови лікування		Всього
	Амбулаторно, n=23	Стационарно, n=10	
Ремісія	-	-	-
Покращення	1	3	4
Без змін	6	7	13
Погіршення	16	-	16

З 48 хворих на ліпоїдний некробіоз у 25 (52,1 %) була виявлена більш-менш значуща супутня патологія (крім цукрового діабету), яка розподілилася наступним чином: гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, варикозна хвороба нижніх кінцівок - по 7 випадків, хронічний гастрит і холецистит - по 6, стенокардія, неінфекційний гепатит, хронічний ентероколіт - по 5, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, панкреатит, виразковий коліт - по 3.

З 20 хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом 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 ліпоїдний некробіоз у 29 (60,4 %) процес на шкірі носив симетричний, багатогогнищевий характер, у 19 (39,6 %) - асиметричний, з них у 14 (29,2 % від загального числа) були поодинокі осередки ураження, а у 5 - множинні. Тобто багатогогнищевість мала місце у 34 (70,8 %) пацієнтів.

У всіх спостережуваних випадках була первинно уражена шкіра гомілок, причому передній поверхні (область великогомілкової кістки), що підтверджує типову локалізацію розвитку досліджуваної патології. Розподіл

хворих ліпоїдним некробіозом по локалізації вогнищ ураження шкіри представлено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Розподіл хворих на ліпоїдний некробіоз
по локалізації вогнищ ураження шкіри**

Локалізація вогнищ ураження шкіри	Групи хворих			Всього го
	I	II	III	
Верхні кінцівки	-	1	2	3
Тулуб	1	2	1	4
Сідниці	3	1	2	6
Нижні кінцівки:				
- праве стегно	3	3	2	8
- права гомілка	18	13	11	42
- права стопа	2	2	1	5
- ліве стегно	2	1	2	5
- ліва гомілка	13	10	7	30
- ліва стопа	-	1	2	3

Найбільш частіше уражається шкіра правої нижньої кінцівки – 55 вогнищ з урахуванням множинності ураження у 34 пацієнтів, і 38 вогнищ - лівої нижньої кінцівки. Розподіл хворих на ліпоїдний некробіоз по локалізації вогнищ ураження шкіри наступний: права гомілка – 42, ліва гомілка – 30, праве стегно – 8, сідниці – 6, права стопа та ліве стегно – по 5, тулуб – 4, верхні кінцівки та ліва стопа – по 3. Треба відзначити, що у всіх хворих, яких спостерігали, були відсутні висипання на обличчі, шиї, зовнішніх статевих органах. Таким чином, за винятком 14 хворих, у яких мало місце одне вогнище ураження, на одного з решти 34 пацієнтів припадає в середньому 2,7 вогнищ.

Клінічні прояви у хворих на ліпоїдний некробіоз характеризувалися наступними змінами. Спочатку з'являються плями і / або вузлики завбільшки з просяне зерно або сочевицю, як правило, різних відтінків рожево-червоного кольору (Рис. 3.1 і 3.2). Межі висипань досить чіткі, але нерізкі. Форма елементів переважно округла або овальна з мало виразними фестончатими краями. Висипання мають тенденцію до периферичної росту і злиття аж до формування бляшок, що піднімаються над рівнем незмінної шкіри, різних розмірів, з плоскою поверхнею і виразною інфільтрацією, місцями різко відмежовані від здорової шкіри. При злитті висипань вони часто набувають поліциклічних або неправильних обрисів. Колір їх самий різноманітний - від жовтувато-рожевого до червонувато-коричневого з бурим відтінком.

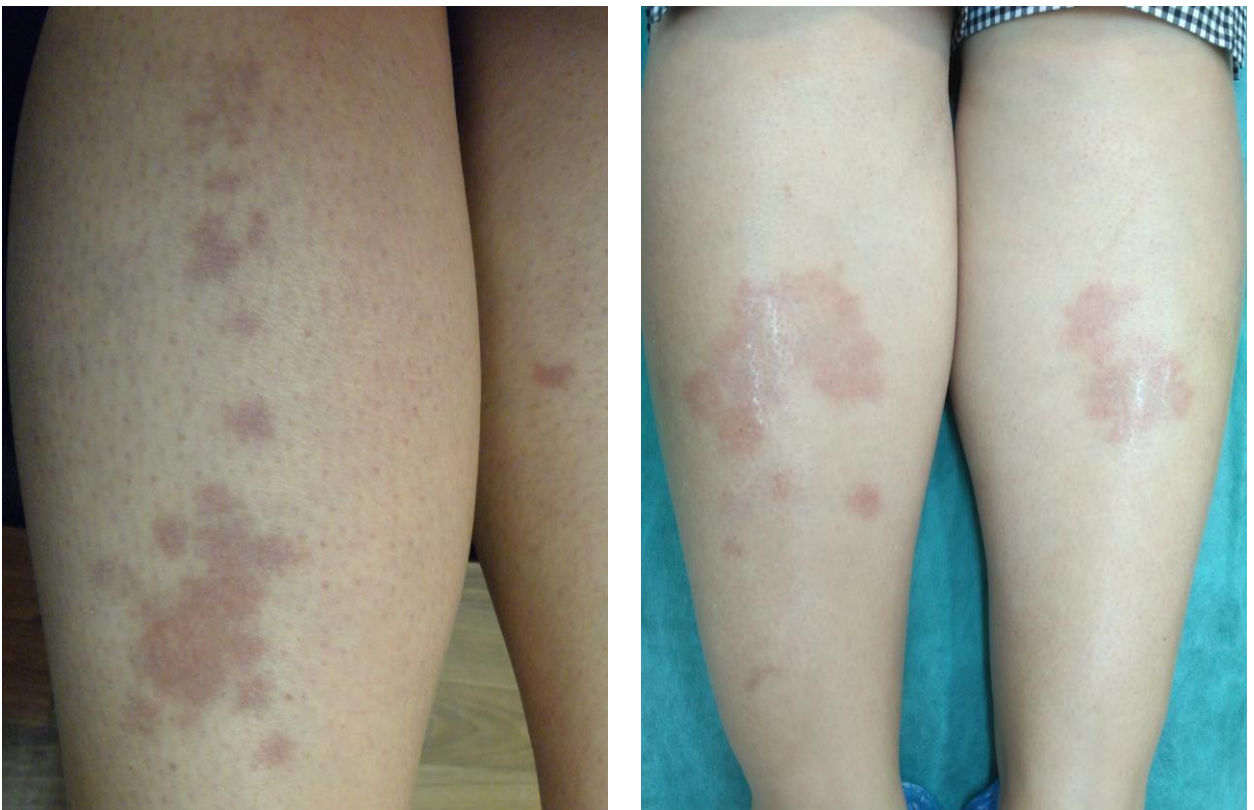


Рис. 3.1 і 3.2. Ліпоїдний некробіоз. Плямисті висипання.

При подальшому прогресуванні шкірного процесу центральна частина папульозно-бляшкових висипань поступово западає (Рис. 3.3 і 3.4). На дотик вони стають дерев'янистої щільності і набувають більш виразних жовтих й

коричневих відтінків, іноді, кольору слонової кістки. Клінічні прояви, таким чином, нагадують картину склеродермії. Шкіра в осередках склеродермоподібних висипань в складку не збирається. Периферична частина елементів виступає над нормальною шкірою у вигляді валіку, має меншу щільність і може бути забарвлена нерівномірно строкато в червонувато-бузкові, червонувато-бурі, фіолетово-коричневі кольори. Волосся відсутні. На поверхні вогнищ з'являється блиск. Всі перераховані зміни в шкірі хворих вказують на подальший розвиток процесів дезорганізації сполучної тканини дерми з виходом у склероз.



Рис. 3.3 і 3.4. Ліпоїдний некробіоз. Папульозно-бляшкові висипання.

В ряді випадків, прогресування процесу призводить до появи западіння всієї поверхні вогнища ураженої шкіри (Рис. 3.5 і 3.6). При цьому інфільтрація зменшується аж до її відсутності, шкіра стає тонкою, згладжується шкірний малюнок. Розвивається атрофія. З'являється досить виразний синюшний відтінок. Поверхня елементів висипу набуває блиск,

стає глянсовою. Шкіра при збиранні в складку зморшкувата. В осередках, як правило, з'являються в більшій або меншій кількості дрововидно розгалужені телеангієктазії, різні за площею і виразності.



Рис. 3.5 і 3.6. Ліпоїдний некробіоз. Атрофічні зміни.

З часом у частини хворих на ліпоїдний некробіоз в центральній частині вогнищ з'являються спочатку поверхневі, а потім глибокі виразкові дефекти різної площі, поліциклічних обрисів з фестончатими краями, мізерним серозним або серозно-геморагічним виділеннями, що в кінцевому результаті призводить до формування рубця (Рис. 3.7 і 3.8).

На нашу думку, характер висипань у хворих на ліпоїдний некробіоз фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі, починаючи з плямисто-папульозно-бляшкових елементів, що згодом все більш ущільнюються у нагадують склеродермоподібні інфільтрати. Наростання тяжкості патологічного процесу призводить до розвитку атрофії і можливого ускладнення у вигляді виразки.



Рис. 3.7 і 3.8. Ліпоїдний некробіоз. Виразка на фоні атрофічних змін з формуванням рубця.

Результати вимірювань загальної площі ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз (в% від загальної площі поверхні тіла) і їх розподіл в залежності від її величини (1 % - це одна долоня хворого) відображені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Розподіл хворих на ліпоїдний некробіоз
за загальною площею ураженої шкіри до лікування**

Групи хворих	Площа ураженої шкіри, %						Всього
	0-1	1,1-2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	5,1-6	
I	8	13	4	2	-	-	27
II	3	5	3	1	1	1	14
III	1	-	1	2	2	1	7
Загалом	12	18	8	5	3	2	48

Як випливає з даних таблиці 3.5, у переважній кількості хворих на ліпоїдний некробіоз (38 особи – 79,2 % від загального числа) загальна площа ураженої шкіри перебувала в межах до 3 %. Найбільший відсоток хворих (18 осіб – 37,5 % від загального числа) припадає на ураження з загальною площею 1,1-2 % ($p < 0,05$), тобто від однієї до двох долоней.

При цьому слід зазначити, що більш, більша площа ураження відмічається у хворих на ліпоїдний некробіоз у поєднанні з цукровим діабетом I типу.

Резюме. Серед хворих на ліпоїдний некробіоз переважали жителі міста (77,1 %), як правило, жіночої статі (90 %), працездатного і соціально-активного віку – $36,4 \pm 0,2$ роки. Давність захворювання склала в середньому ($10,0 \pm 0,2$) міс. З 48 хворих на ліпоїдний некробіоз у 25 (52,1 %) була виявлена більш-менш значуща супутня патологія (крім цукрового діабету) з переважанням гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, варикозної хвороби нижніх кінцівок. За результатами попереднього обстеження 48 хворих на ліпоїдний некробіоз із типовою формою захворювання у 21 (43,8 %) дерматоз протікав на тлі цукрового діабету, а у 27 (56,2 %) хворих діагноз цукрового діабету не було встановлено. Характер висипань у хворих фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі. При цьому можна говорити про наростання тяжкості змін з виходом у атрофію і / або виразку. У більшості випадків ліпоїдного некробіозу на тлі цукрового діабету дерматоз характеризувався більш важким ураженням шкіри, але також меншою чутливістю до загальноприйнятої терапії. Відзначено деяка залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету і виразністю клінічних проявів ліпоїдного некробіозу. Тільки у 10 % хворих було поліпшення дерматозу в результаті попереднього лікування.

Перелік друкованих робіт, опублікованих за матеріалами, викладеними в даному розділі:

1. Кочет К.А. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом // Дерматологія та венерологія. – 1917. – № 4 (78). – С. 47-51.
2. Кочет К.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных липоидным некробиозом // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія / Дерматовенерологія в розробках молодих науковців. Наукова школа: Матеріали науково-практичної конференції (16 листопада 2017 р., Київ). – 2017. – № 6 (103). – С. 57.

РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ
У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ**

Було проведено комплексне обстеження показників вуглеводного обміну в сироватці крові у 48 хворих ліпоїдним некробіозом. Як вже відмічалось, в залежності від виявлених порушень вони були розподілені на три групи: 1) без поєднання з цукровим діабетом; 2) в поєднанні з цукровим діабетом II типу; 3) в поєднанні з цукровим діабетом I типу.

4.1. Особливості змін вуглеводного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз

Показники стану вуглеводного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз цих трьох груп до лікування надані в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Показники вуглеводного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз
до лікування (M ± m)**

Показники	Референтні значення	Без цукро- вого діабету (n=27)	Цукровий діабет II типу (n=14)	Цукровий діабет I типу (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*
НbA1c, %	4,8-5,9 – норма; 5,7–6,4 - преддіабет; ≥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 відрізняються від відповідного показника норми при $p < 0,01$

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

Аналіз даних таблиці 4.1 показує, що інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія виявлені у всіх хворих на ліпоїдний некробіоз у поєднанні з цукровим діабетом II типу.

Характерною відмінністю ліпоїдного некробіозу є відкладення ліпідів в структурах сполучної тканини дерми, тому їх участь у розвитку запальних процесів у шкірі постійно знаходиться в сфері інтересів клініцистів. Безсумнівний інтерес представляє вивчення ліпідного профілю у хворих на ліпоїдний некробіоз.

4.2. Особливості змін ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз

Було проведено комплексний моніторинг ліпідів сироватки крові у 48 хворих ліпоїдним некробіозом різних груп в залежності від наявності цукрового діабету та його типу до лікування.

Показники стану ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз надані в таблиці 4.2.

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

**Показники ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз
до лікування ($M \pm m$)**

Показники	Референтні значення	Без цукрового діабету (n=27)	Цукровий діабет II типу (n=14)	Цукровий діабет I типу (n=7)
ХС, ммоль/л	Ризик: <5,2 ммоль/л – відсутність, 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	Ризик: >1,68 – відсутність, 1,15-1,68 – умовний, <1,15 - високий	1,75±0,11***	1,19±0,09***	0,82±0,03**
ЛПНЩ, ммоль/л	Рівень: <2,59 - оптимально, 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 відрізняються від відповідного показника норми при $p < 0,01$

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

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

В групі хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом II типу 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 групі хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом I типу 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 на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом II та I типів свідчать про односпрямованість цих змін та спільність біохімічних процесів в обох групах. При порівняльному аналізі встановлено, що при цукровому діабеті I типу в сироватці крові в більший мірі має місце порушення всіх показників ліпідного обміну. Зокрема, у пацієнтів з цукровим діабетом I типу 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 свідчити про активне залучення ліпідного обміну в патогенез ліпоїдного некробіозу.

Різноманітні метаболічні, судинні і нервово-трофічні порушення, що виникають, призводять до порушення мікроциркуляторних процесів в шкірі, гіпоксії в осередках ураження шкіри, створюючи умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини у хворих на ліпоїдний некробіоз.

Резюме. У хворих на ліпоїдний некробіоз встановлені порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Ці зміни більш виразні при поєднанні захворювання з цукровим діабетом, особливо, I типу. Виявлені порушення сприяють більш тяжкому перебігу дерматозу та потребують комплексної патогенетичної терапії.

Перелік друкованих робіт, опублікованих за матеріалами, викладеними в даному розділі:

1. Кочет К.О. Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на ліпоїдний некробіоз // Дерматологія та венерологія. – 2018. – № 1 (79). – С. 37-39. (атестовано ДАК України)

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН УРАЖЕНОЇ ШКІРИ
У ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ
ДО ЛІКУВАННЯ

5.1. Загальна характеристика гістологічних змін в біоптатах шкіри
хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування

Подальший патогістологічний аналіз 48 хворих на типову форму ліпоїдного некробіозу проводили згідно розподілу їх на три групи в залежності від наявності цукрового діабету та його типу: 1) без поєднання з цукровим діабетом - 27 (56,2 %) пацієнта, 2) в поєднанні з цукровим діабетом II типу – 14 (29,2 %) і 3) в поєднанні з цукровим діабетом I типу – 7 (14,6 %).

Картина структурних змін в шкірі хворих при різному перебігу ліпоїдного некробіозу докладно викладена в численних наукових статтях і посібниках з морфологічної діагностики шкірних хвороб [7, 8, 21, 49]. У нашому матеріалі при візуальному дослідженні морфологічні зміни в біоптатах в цілому відповідали описаним в літературі.

На підтвердження цього ми наводимо мікроскопічну структуру ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування (рис. 5.1-5.4).

При комплексному морфологічному дослідженні встановлено наступне (рис. 5.1). Епідерміс в більшості випадків був різко нормальний або з ділянками нерівномірно вираженого атрофії. У ряді випадків відзначалося потовщення зони базальної мембрани, рідко – незначний гіперкератоз.

Переважно в середній та нижній (завжди) частинах дерми виявлялися множинні, різноманітних розмірів, не різко обмежені епітеліоїдноклітинні гранульоми з вогнищами різного ступеня виразності некробіозу колагенових волокон і палісадоподібною перифокальною клітинної інфільтрацією, яка переважно складалася з витягнутих гістіоцитів з домішкою лімфоцитів, плазмоцитів і поодиноких гігантських багатоядерних клітин.

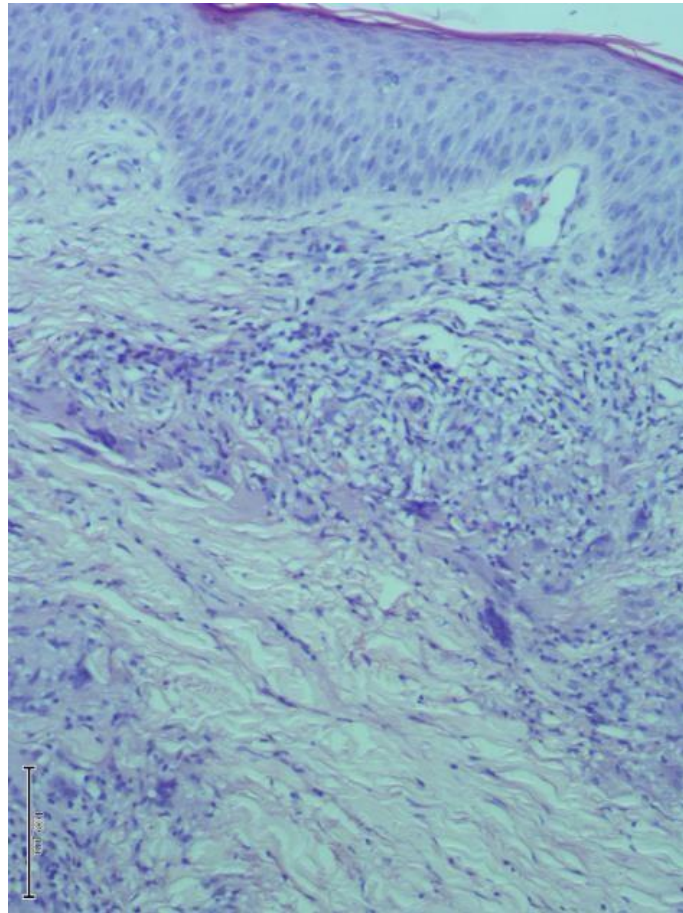


Рис. 5.1. Ліпоідний некробіоз. Загальна гістологічна картина змін шкіри (зabarвлення гематоксилін-еозіном, $\times 100$).

Колагенові волокна були аморфні, нерівномірно базофільні. Збережені, але різко потовщені, волокна у вигляді грубих, товстих тяжів розташовані паралельно поверхні шкіри. По периферії вогнищ некробіозу, а також по всій товщі дерми визначалися значні зміни в більшості судин – проліферація ендотелію, потовщення зони базальної мембрани і стінок судин аж до повної облітерації їх просвітів. Відзначався гіаліноз і склероз стінок окремих судин. Навколо судин наявні інфільтрати з лімфоцитів, гістіоцитів, фібробластів з домішкою плазмоцитів. Деякі судини на межі з підшкірною клітковиною повнокровні. Придатки шкіри були, як правило, більшою частиною атрофовані (рис. 5.2).

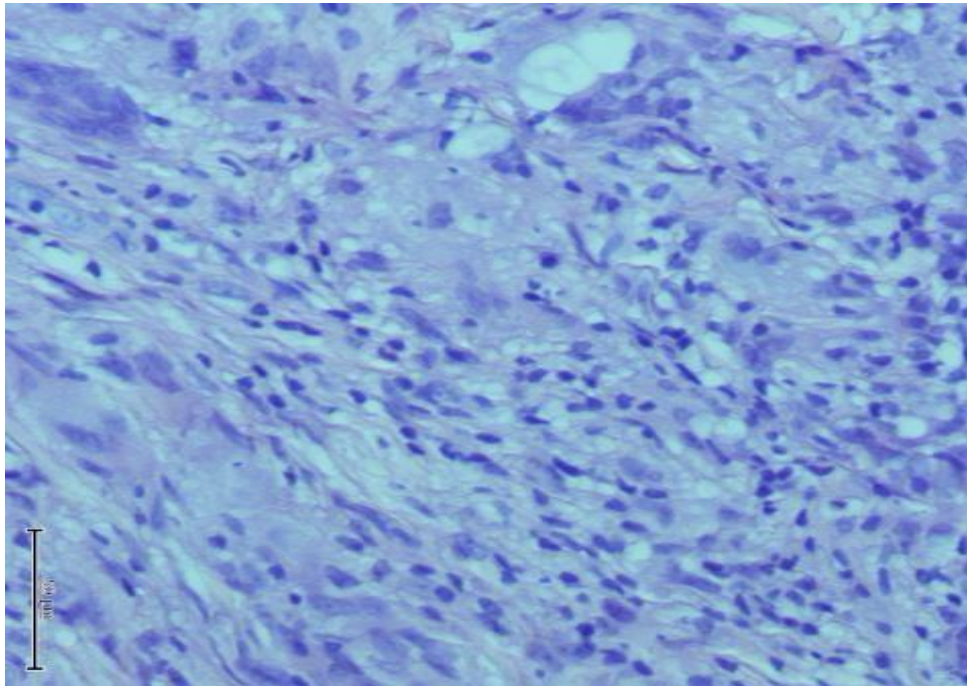


Рис. 5.2. Ліпоїдний некробіоз. Епітеліоїдноклітинні гранульоми в сітчастому шарі дерми з вогнищем некробіозу колагенових волокон і палісадоподібною перифокальною клітинної інфільтрацією (забарвлення гематоксилін-еозіном, $\times 200$).

Патологічний процес в ряді випадків поширювався на підшкірну клітковину. На межі дерми і підшкірної клітковини виявлялися скупчення лімфоцитів, гістіоцитів і плазматичних клітин, а також значна фіброклітинна реакція. Спостерігався різного ступеня виразності фіброз і клітинна інфільтрація міждолькових перегородок підшкірно-жирової тканини.

При фарбуванні суданом-3 в некробіотичних осередках і між волокнами виявлялися відкладення ліпідів у вигляді переважно дрібних, від буро-жовтих до іржаво-коричневих, внеклітинно розташованих, грудкуватих або у вигляді розсипу включень жиру.

Імуногістохімічна реакція на адіпофілін у всіх випадках давала позитивний результат – в некробіотических осередках і між волокнами виявляються відкладення ліпідів у вигляді переважно дрібних, від буро-жовтих до іржаво-коричневих, внеклеточно розташованих, грудкуватих або у вигляді розсипу включень жиру (рис. 5.3).

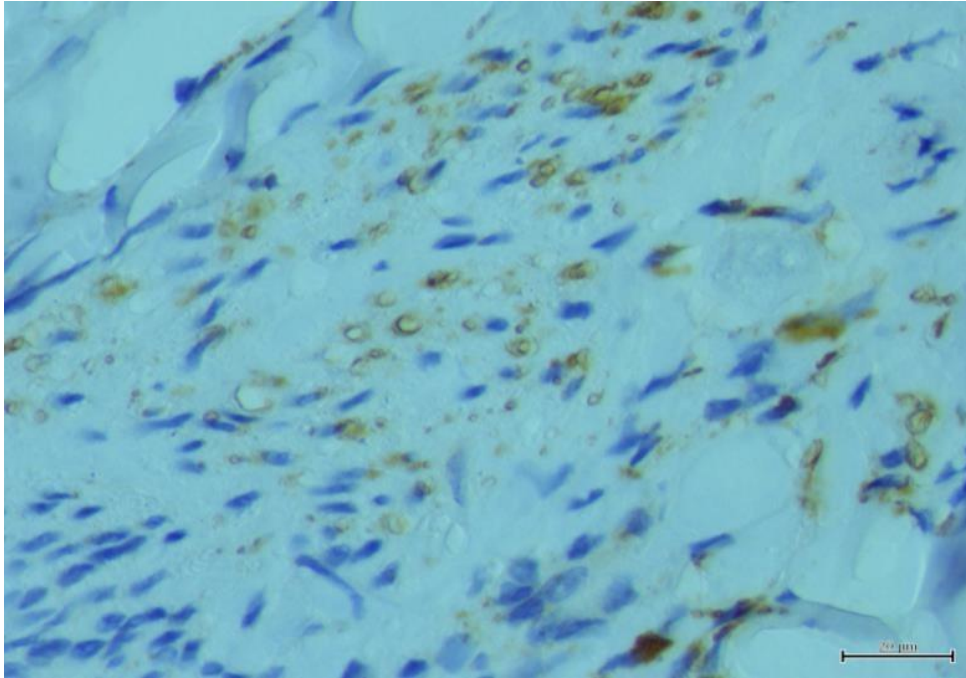


Рис. 5.3. Ліпоїдний некробіоз. Між колагеновими волокнами сітчастого шару дерми виявляються відкладення ліпідів (забарвлення адіпофіліном, $\times 200$)

При фарбуванні толуїдиновим синім відзначалися не різко виражені явища метахромазії в осередках деструкції сполучної тканини; по Вейгерту – вогнища деструкції еластичних волокон, відповідні гранульомам; при постановці ШИК-реакції – осередки дезорганізації сполучної тканини і відкладення мукополісахаридів в стінках судин.

При плямисто-папульозно-бляшковій варіанті ліпоїдного некробіозу клітини мальпігієва шару епідермісу піддаються гідропічній дистрофії. Дермоепідермальна межа згладжена на всьому протязі. У набряклому сосочковому шарі відзначається проліферація ендотелію судин і рясна лімфогістіоцитарна інфільтрація не тільки периваскулярно, але і поза зв'язком з судинами, з домішкою плазматичних і тучних клітин (рис. 5.4).

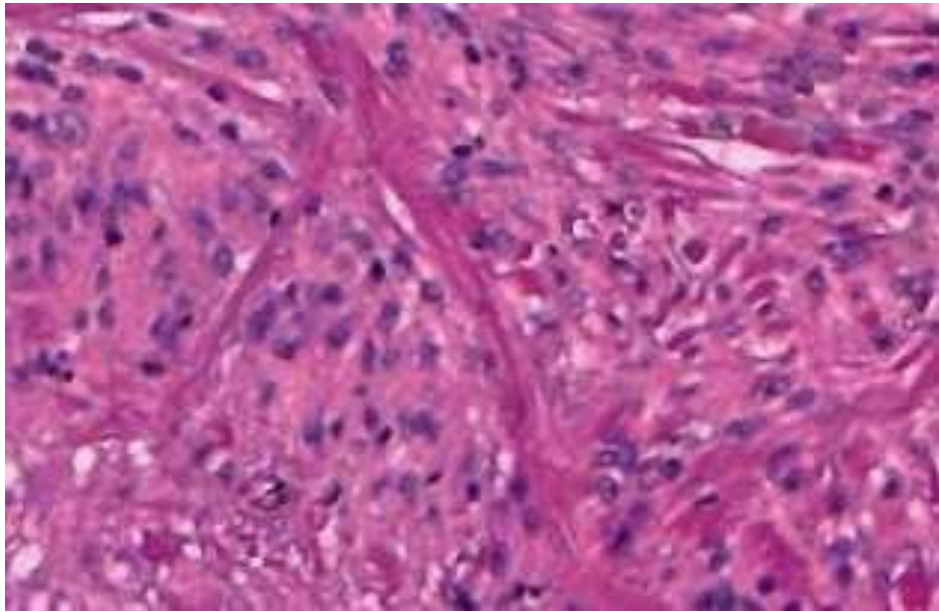


Рис. 5.4. Ліпоїдний некробіоз. Виразна судинно-клітинна реакція дерми і деструктивні зміни колагенових волокон. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Сітчастий шар потовщений, бідний клітинами, пучки колагену місцями гомогенізовані, базофільні. Подекуди периваскулярно серед гомогенних пучків колагенових волокон зустрічаються лімфогістіоцитарні інфільтрати. Базальні мембрани сальних і потових залоз потовщені, розпушені. М'язи, що піднімають волосся, в стані гідропічної дистрофії. Еластичні волокна в зоні гомогенізації потовщені, фрагментовані.

Надалі кількість шарів епідермісу частіше збережено, рідше зменшено. В базальних клітинах відзначається скупчення меланіну. Базальна мембрана потовщена, на окремих ділянках гіалінізована. Сосочковий шар має вигляд вузької волокнистої смужки, майже позбавленої клітин. Межа між шарами дерми важко помітна. Сітчастий шар різко потовщений, представлений склерозованими, місцями гіалінізованими, розташованими компактно колагеновими волокнами. Кількість еластичних волокон різко зменшена. Вони стоншені і розірвані. Поодинокі клубочки потових залоз здавлені склерозованими колагеновими пучками. Судинна мережа дерми значно скорочена, в більшості судин відзначається виражене потовщення і склероз

стінок зі звуженням просвіту, клітинний запальний інфільтрат майже повністю зникає.

При склеродермоподібній варіанті виявляється незначний гіперкератоз, атрофія росткових шарів епідермісу (всього кілька рядів сплюснених клітин). Дермо-епідермальна межа згладжена. Сосочковий шар не виразний. Відзначається підепідермальний набряк. У зоні набряку еластичні волокна розріджені або навіть повністю відсутні. Колагенові волокна також набрякли, гомогенізовані. У сітчастому шарі відзначається лімфоцитарна інфільтрація, переважно периваскулярно. Волосяні фолікули відсутні.

При атрофічному варіанті епідерміс значно потоншений, як і сітчастий шар дерми. У верхніх її відділах колагенові волокна потовщені, місцями гомогенізовані. Судини помірно розширені, навколо них невелика лімфоцитарна інфільтрація. Еластичні волокна зменшені в кількості, місцями фрагментовані. Придатки шкіри не визначаються.

5.2. Інтегральна морфологічна оцінка тяжкості патологічного процесу в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування

З огляду на вищевикладене, ми визнали можливим не деталізувати візуальну оцінку, а зосередити увагу на результатах морфометричного дослідження біоптатів шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до розробленого комплексного патогенетичного лікування з використанням D-пеніциламіну.

При морфометричному дослідженні були встановлені показники змін основних структурних компонентів шкіри, що складають основу патологічного процесу при ліпоїдному некробіозі. Результати морфометричного дослідження до лікування у вигляді середньо-групових значень основних структурних компонентів в біоптатах шкіри хворих різних груп в залежності від наявності цукрового діабету та його типу наведені в таблиці 5.1.

**Морфометричні показники основних структурних компонентів шкіри
при ліпоїдному некробіозі до лікування ($M \pm m$)**

Показники	Контроль	Групи хворих		
		Без цукрового діабету (n=27)	Цукровий діабет II типу (n=14)	Цукровий діабет I типу (n=7)
He, мкм	87,35± ±6,17	78,14± ±7,37**	72,16± ±7,64**	63,23± ±2,70*
Vv, ум. од.	0,0154± ±0,0041	0,0105± ±0,0004*	0,0081± ±0,0003*	0,0054± ±0,0002*
Vc, ум. од.	0,0235± ±0,0076	0,0411± ±0,0019*	0,0391± ±0,0018*	0,0316± ±0,0015*
Vkv, ум. од.	0,0093± ±0,0005	0,1862± ±0,0089*	0,2312± ±0,0103*	0,2560± ±0,0099*
Vev, ум. од.	0,1092± ±0,0099	0,0217± ±0,0009*	0,0180± ±0,0008*	0,0108± ±0,0004*

Примітка: в дужках наведені значення відповідних показників шкіри практично здорових осіб – контролю (К).

* - значення статистично достовірно відрізняються від відповідного показника контролю при $p < 0,05$

** - значення статистично достовірно не відрізняються від відповідного показника контролю при $p > 0,05$

Як впливає з таблиці 5.1, шкіра хворих на ліпоїдний некробіоз за морфометричними показниками може відрізнятися не тільки від аналогічних показників шкіри здорових осіб, а й мати свої особливості при різних порушеннях вуглеводного обміну.

В групах хворих на ліпоїдний некробіоз без цукрового діабету, в поєднанні з цукровим діабетом II та з цукровим діабетом I типу товщина

епідермісу в порівнянні з показниками шкіри здорових осіб зменшується відповідно в 1,12; 1,21 і 1,38 рази.

Питомий об'єм просвіту судин мікрогемоциркуляторного русла (МГЦР) зменшується при ліпоїдному некробіозі без цукрового діабету в 1,47 рази, з цукровим діабетом II типу - в 1,90 рази і з цукровим діабетом I типу - 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.

Питомий об'єм клітин в дермі пацієнтів, які страждають на ліпоїдний некробіоз без цукрового діабету зростає в 1,75 рази, з цукровим діабетом II типу - в 1,6, з цукровим діабетом I типу - в 1,34 рази. За нашими спостереженнями при загостренні патологічного процесу у шкірі при ліпоїдному некробіозі кількість клітинних елементів дерми завжди зростає.

В силу морфофункціональних особливостей шкіри як органа, що виконує бар'єрну і опорно-трофічну функцію, навіть у практично здорових осіб в ній можна виявити поодинокі патологічно змінені колагенові пучки (мукоїдне або фібриноїдне набухання, базофілія, глибокий розпад і т.п.). При всіх клінічних варіантах ліпоїдного некробіозу кількість патологічно змінених колагенових волокон може становити від 60 % до 95 % від їх загальної кількості. У порівнянні з показником контрольної групи питомий об'єм патологічно змінених колагенових волокон при ліпоїдному некробіозі без цукрового діабету зростає в 16,80 рази, з цукровим діабетом II типу - в 24,86 рази, з цукровим діабетом I типу - в 27,53 рази.

Незважаючи на зниження питомого об'єму еластичних волокон при різних формах ліпоїдного некробіозу, 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.

При дерматозу без цукрового діабету питомий об'єм еластичних

волокон знижується в 5,03, з цукровим діабетом II типу - в 6,07, з цукровим діабетом I типу - в 10,11 рази. За інших рівних умов, найбільш істотним фактором, що впливає на питомий об'єм еластичних волокон, 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 в залежності від наявності цукрового діабету та його типу на основі морфометричних даних нами обчислені індекси патологічних зрушень в структурах епідермісу і дерми: IpHe - ступінь виразності змін товщини епідермісу, IpVv - ступінь васкуляризації дерми, IpVc - ступінь виразності клітинної інфільтрації, IpVkv - ступінь пошкодження колагенових волокон дерми, IpVev - ступінь пошкодження еластичного каркаса дерми, IpSum - сумарний індекс ступеня виразності патологічних зрушень. Значення перерахованих індексів в різних групах пацієнтів, сформованих в залежності від клінічної форми ліпоїдного некробіозу наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Індекси патологічних відхилень основних структурних компонентів
шкіри хворих до лікування(М ± m)**

Показники	Групи хворих		
	Без цукрового діабету (n=27)	Цукровий діабет II типу (n=14)	Цукровий діабет I типу (n=7)
IpHe	0,11±0,006**	0,17±0,010**	0,28±0,011*
IpVv	0,32±0,009*	0,47±0,019*	0,65±0,023*
IpVc	0,74±0,031*	0,66±0,029*	0,34±0,014*
IpVkv	15,80±0,610*	23,86±0,978*	26,53±1,121*
IpVev	0,80±0,034*	0,84±0,037*	0,90±0,032*
IpSum	16,97±0,711*	26±1,212*	27,77±1,209*

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

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

Значення індексів, що наведені в таблиці 5.2, свідчать про неоднакову міру виразності окремих структурних компонентів патологічного процесу при різних варіантах ліпоїдного некробіозу, що ускладнює оцінку його тяжкості в цілому. Однак, використання сумарного індексу патологічних зрушень дозволяє умовно охарактеризувати як тяжкість, так і активність процесу в шкірі, користуючись морфологічними критеріями. З наведених у таблиці 5.2 даних випливає, що по наростанню ступеня виразності патологічних змін в шкірі хворих (з урахуванням значень помилки визначення середньої арифметичної і t-критерію Стьюдента) різні групи ліпоїдного некробіозу можна розподілити таким чином: без поєднання з цукровим діабетом ($16,97 \pm 0,711$), з цукровим діабетом II типу ($26 \pm 1,212$) і з цукровим діабетом I типу ($27,77 \pm 1,209$), що відображає тяжкість клінічної картини у спостережуваних пацієнтів.

Резюме. При проведенні клініко-морфологічної кореляції у хворих з підозрою на ліпоїдний некробіоз потрібно враховувати клінічні прояви, клітинний склад інфільтрату, наявність вогнищ некрозу, локалізацію змін в дермі, стан епідермісу, а також використовувати додаткові методики забарвлення.

Проведені морфометричні дослідження дозволяють зробити заключення, що у хворих на ліпоїдний некробіоз більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету I типу.

Перелік друкованих робіт, опублікованих за матеріалами, викладеними в даному розділі:

1. Кочет К.О., Свистунов І.В. Патогістологічні та морфометричні особливості ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. - 2017. - Вип. 27. - С. 263-267.

2. Кочет К.О. Морфометрична характеристика змін ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування // Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку / Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика, присвяченої Дню науки (20 травня 2016 р., Київ). – К., 2016. – С. 76-78.

3. Кочет К.О., Свистунов І.В. Морфологія ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология / Дерматовенерология в розробках молодих науковців: Матеріали науково-практичної конференції (17-18 листопада 2016 р., Київ). – 2016. – № 3-4 (4). – С. 53-54.

РОЗДІЛ 6**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО
ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ
НЕКРОБІОЗ З ВИКОРИСТАННЯМ D-ПЕНІЦИЛАМІНУ****6.1. Інтегральна морфологічна оцінка тяжкості патологічного процесу в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 місяців після початку лікування**

Через 6 міс після початку комплексної патогенетичної терапії з використанням D-пеніциламіну (див. главу 2) нами вивчений патоморфоз ураженої шкіри у 39 хворих на ліпоїдний некробіоз, з яких 21 спостереження склали біоптати пацієнтів без поєднання з цукровим діабетом, 12 - в поєднанні з цукровим діабетом II типу, 6 - в поєднанні з цукровим діабетом I типу.

На фоні лікування, що проводили, в усіх трьох групах хворих на ліпоїдний некробіоз в залежності від наявності цукрового діабету та його типу відбувається трансформація тканинної структури шкіри. Характер структурних змін при візуальній оцінці був практично однотипним у всіх групах хворих. Так, не відзначалася виразна фібриноїдна дегенерація і фрагментація колагенових волокон дерми, реєструвалося поліпшення васкуляризації сосочкового і сітчастого відділів дерми, нерідко виявлявся невеликий периваскулярний інфільтрат лімфогістіоцитарного складу. Однак при кількісній оцінці ступеня лікувального патоморфозу патологічних вогнищ у хворих на ліпоїдний некробіоз різних груп були виявлені відмінності в ступені і спрямованості регресу окремих складових патологічного процесу в шкірі.

Результати морфометричного дослідження основних структурних компонентів шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз на фоні лікування, що проводили, в зіставленні з аналогічними параметрами хворих до лікування і практично здорових осіб (контрольна група) представлені в таблиці 6.1.

**Морфометричні показники основних структурних компонентів шкіри
хворих через 6 місяців після початку лікування (M ± m)**

Період	Групи хворих		
	Без цукрового діабету (n=21)	Цукровий діабет II типу (n=12)	Цукровий діабет I типу (n=6)
He (K=87,35±6,17) мкм			
До лікування	78,14±7,37**	72,16±7,64**	63,23±2,70*
Після лікування	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*
Після лікування	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*
Після лікування	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*
Після лікування	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*
Після лікування	0,0527±0,0021*	0,0311±0,0012*	0,0178±0,0007*
	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примітка: в дужках наведені значення відповідних показників шкіри практично здорових осіб – контролю (K).

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

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

Як випливає з даних табл. 6.1, змін зазнають всі основні показники структурної організації шкіри во всіх трьох групах хворих на ліпоїдний некробіоз в залежності від наявності цукрового діабету та його типу, однак інтенсивність і спрямованість цієї трансформації далеко не однакова. Найбільш виразними є зміни питомого об'єму патологічно змінених колагенових волокон.

В групі хворих на ліпоїдний некробіоз без цукрового діабету на фоні лікування, що проводили, товщина епідермісу істотно не змінюється, збільшуючись в 1,04 рази. Питомий об'єм просвіту судин МГЦР збільшується в 1,76 рази, але маючи менше значення цього параметра в контрольній групі в 1,27 рази. Питомий об'єм клітинних елементів дерми 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 питомого об'єму патологічно змінених колагенових волокон, але він як і раніше перевищує аналогічний параметр в шкірі здорових осіб в 1,80 рази. Питомий об'єм еластичних волокон зростає після лікування в 2,43 рази, проте в порівнянні з контролем він залишається зменшеним в 2,07 рази.

В цілому тенденції лікувального патоморфозу шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз без цукрового діабету за більшістю параметрів можна оцінити як більш позитивні, ніж в групах хворих з цукровим діабетом (рис. 6.1). 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.

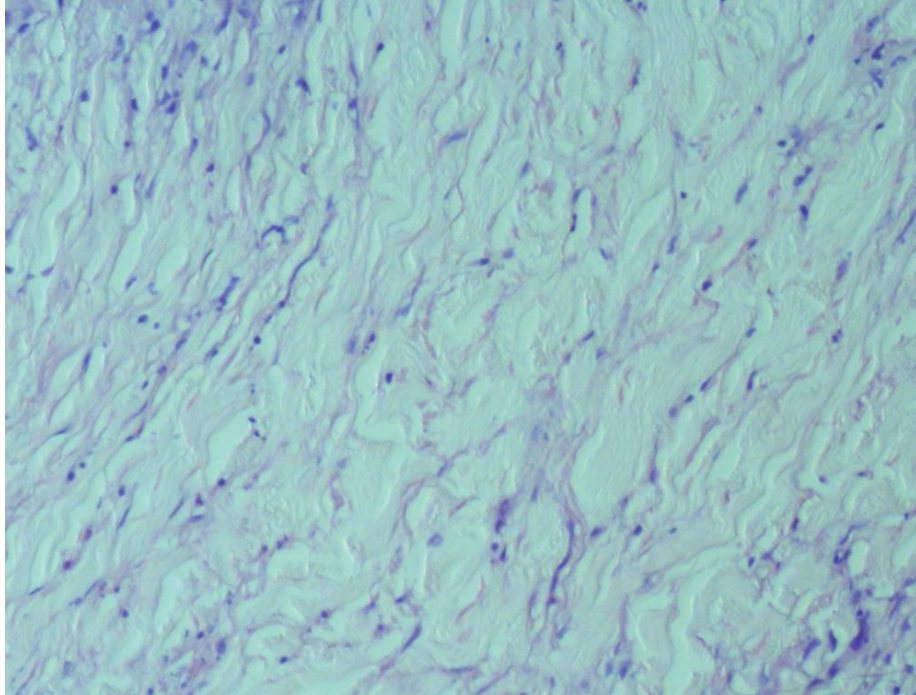


Рис. 6.1. Ліпоїдний некробіоз без цукрового діабету через 6 міс після початку лікування. Нормалізація мікроскопічної структури дерми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

В групі хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом II типу через 6 міс після початку лікування товщина епідермісу не зазнавала суттєвих змін, будучи трохи вище відповідного показника до лікування – в 1,04 рази, так залишаючись нижче контрольного показника в 1,17 рази. Що стосується ступеня васкуляризації дерми, то на фоні лікування, що проводили, в цій групі хворих вона збільшується в 1,53 рази, залишаючись однак зменшеною в порівнянні зі здоровими особами в 1,90 рази. Протилежні зміни зазнає питомий об'єм клітинних елементів дерми, 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) питомого об'єму патологічно змінених колагенових волокон, але до повернення його до норми (нижче в 3,73 рази) все ж далеко. Як позитивну слід розглядати динаміку змін питомої об'єму еластичних волокон (на фоні

лікування він збільшується в 1,73 рази), будучи, однак, при цьому в 3,51 рази нижче показника в контрольній групі.

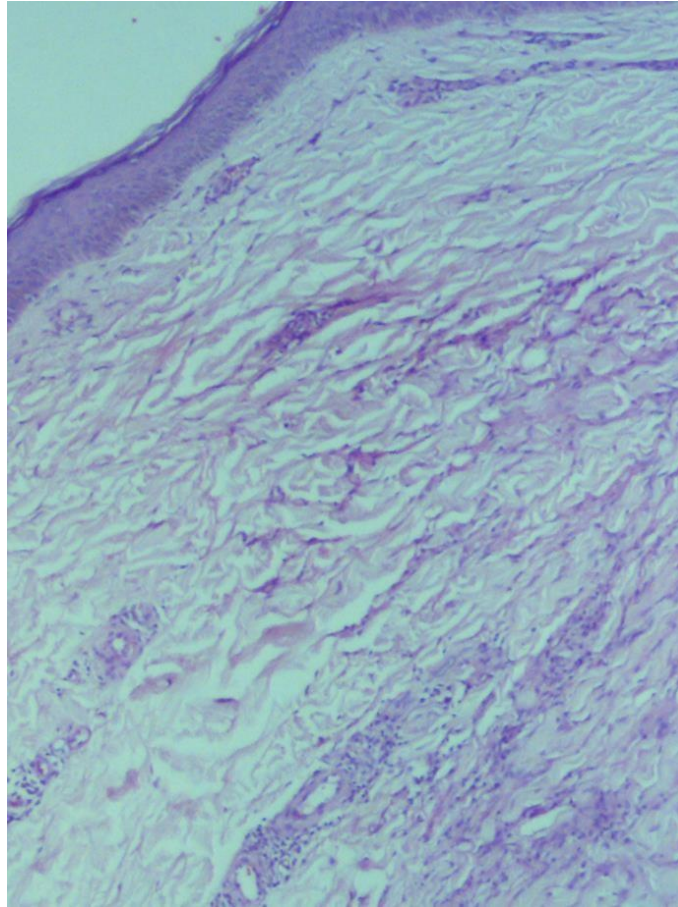


Рис. 6.2. Ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом II типу через 6 міс після початку лікування. Вогнищева виразна атрофія епідермісу на тлі нормалізації мікроскопічної структури дерми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

Зіставляючи виявлений ступінь інтенсивності і спрямованість лікувального патоморфозу шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом II типу через 6 міс після початку лікування з аналогічними факторами в групі хворих на ліпоїдний некробіоз без цукрового діабету, можна констатувати, що вони мають менш позитивний характер (рис. 6.2). При цьому в якості умовно негативних тенденцій можна розглядати зниження на фоні проведеної терапії ступеня васкуляризації дерми при одночасному незначному зменшенні питомого об'єму її клітинних

елементів. 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 в групі хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом I типу через 6 міс після початку лікування ми відзначали, що ця група спостережень за значеннями сумарного індексу патологічних відхилень характеризується більш торпідним характером патологічного процесу. Тому аналіз особливостей лікувального патоморфозу в цій групі становить безперечний інтерес. Товщина епідермісу 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 параметрів структурної організації шкіри найменш позитивною динамікою характеризується питомий об'єм просвіту судин МГЦР дерми, 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 питомого об'єму клітинних елементів дерми, 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 групі пацієнтів, що страждали цукровим діабетом I типу. На тлі такого роду клітинно-судинної реакції дерми під впливом комплексної терапії питома частка патологічно змінених колагенових волокон зменшується в 4,12 рази, проте перевищуючи такий показник в контрольній групі в 6,68 рази. При цьому на фоні лікування збільшується питомий об'єм еластичних волокон 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 параметрів 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.

Абсолютні морфометричні величини, дозволяючи об'єктивно оцінити морфофункціональний стан шкіри в усіх трьох групах хворих на ліпоїдний некробіоз на фоні проведеного лікування, не дають наочної інформації про ступінь патологічних зрушень, що зберігаються, по відношенню до аналогічних параметрів нормальної шкіри. Для вирішення цього завдання нами були обчислені відповідні індекси патологічних зрушень (за аналогією з такими до лікування, наведеними в главі 5). Значення цих індексів представлені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

**Індекси патологічних відхилень основних структурних компонентів
шкіри хворих через 6 місяців після початку лікування ($M \pm m$)**

Показники	Групи хворих		
	Без цукрового діабету (n=21)	Цукровий діабет II типу (n=12)	Цукровий діабет I типу (n=6)
IpHe	0,07±0,004**	0,14±0,009**	0,41±0,019*
IpVv	0,21±0,009*	0,47±0,017*	0,65±0,027*
IpVc	0,13±0,008**	0,32±0,014*	0,26±0,009*
IpVkv	0,80±0,033*	2,73±0,112*	5,68±0,214*
IpVev	0,52±0,022*	0,72±0,031*	0,84±0,037*
IpSum	1,73±0,765*	4,38±0,201*	7,84±0,361*

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

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

Аналізуючи дані таблиці 6.2, необхідно відзначити, що ступінь виразності патологічних зрушень, що зберігаються у хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 місяців після початку лікування, не однакова.

Так, найменші відхилення від нормальних параметрів в сторону зменшення товщини епідермісу спостерігаються в групі хворих без цукрового діабету, найбільш виразні – в групі хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом I типу. У цієї групи залишається найбільш виразна атрофія епідермісу.

Найбільший ступінь відхилень від нормальних показників питомого об'єму судин МГЦР дерми комплексної терапії відзначається в групі пацієнтів, у яких мав місце цукровий діабет I типу, найменша - в групі пацієнтів без цукрового діабету. Група пацієнтів з цукровим діабетом II типу за цим показником займає проміжне положення.

Максимальний ступінь відхилення питомого об'єму клітинних елементів дерми від відповідного параметра групи практично здорових осіб на фоні комплексної терапії реєструється в групі пацієнтів з цукровим діабетом II типу, мінімальна - у хворих без цукрового діабету.

У всіх трьох групах хворих на ліпоїдний некробіоз на фоні лікування відбувається істотне зменшення питомої частки патологічно змінених колагенових волокон. Однак ні в одній з груп не відбувається повної нормалізації цього показника, відмінності стосуються лише ступеня виразності відхилень, що зберігаються. Мінімальна ступінь відхилень питомого об'єму патологічно змінених колагенових волокон на фоні лікування відзначається в групі пацієнтів з цукровим діабетом I типу, максимальна – без цукрового діабету. Така ж тенденція зберігається відносно індексу патологічних відхилень пошкодження еластичного каркаса дерми у хворих на ліпоїдний некробіоз на фоні лікування.

За значеннями зберігання сумарного індексу патологічних відхилень через 6 міс після початку комплексного патогенетичного лікування в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз групи пацієнтів розташовуються в такий

спосіб в порядку збільшення: 1) без цукрового діабету; 2) в поєднанні з цукровим діабетом II типу; 3) в поєднанні з цукровим діабетом I типу. Слід підкреслити, що, незважаючи на те, що значення індексів патологічних відхилень об'єктивно відображають ступінь виразності залишкових явищ в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз після проведеного лікування, користуючись ними складно оцінити їх діагностичну та прогностичну значущість, оскільки не спостерігається однозначної кореляційної зв'язку між цими показниками і такими клінічними параметрами як результати лікування.

Однак для об'єктивної морфологічної оцінки ефективності лікувального патоморфозу в тій чи іншій групі хворих на ліпоїдний некробіоз на фоні лікування недостатньо враховувати тільки ступінь відхилення патологічних зрушень, що зберігаються, від показників нормальної шкіри. Для отримання більш повного уявлення про механізми і спрямованості дії терапевтичних засобів, ефективності лікувального патоморфозу при тому чи іншому клінічному різновиді ліпоїдного некробіозу важливо враховувати і інтенсивність зменшення тих чи інших ознак патологічного процесу в шкірі, орієнтуючись на їх вихідний (до лікування) стан. З цією метою ми вирахували індекси регресу патологічних змін окремих структурних компонентів шкіри хворих різних груп в залежності від наявності цукрового діабету та його типу під впливом проведеної терапії і їх середній показник (IrSum) у всіх спостережуваних групах хворих. Результати наведені в таблиці 6.3.

Виходячи з аналізу даних таблиці 6.3 можна зробити наступні висновки. Найбільший ступінь регресу товщини епідермісу після проведеного лікування спостерігається в групі хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом I типу. Практично незмінною вона залишається в групах хворих без цукрового діабету та в поєднанні з цукровим діабетом II типу.

**Індекси регресу патологічних зрушень в шкірі
хворих через 6 місяців після початку лікування (M ± m)**

Показники	Групи хворих		
	Без цукрового діабету	Цукровий діабет II типу	Цукровий діабет I типу
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 відповідного показника норми при $p < 0,05$

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

Що стосується питомого об'єму просвіту судин МГЦР, то на фоні курсу комплексної патогенетичної терапії максимальний регрес цього показника зареєстрований в групі пацієнтів без цукрового діабету. У хворих з цукровим діабетом I та II типів індекси регресу ступеня васкуляризації дерми характеризуються подібними і меншими значеннями.

Максимум регресу питомого об'єму клітинних елементів дерми на фоні лікування спостерігається в групі пацієнтів без цукрового діабету, потім ідуть показники групи хворих з цукровим діабетом II типу; мінімальне значення індексу регресу цього показника відзначено в групі хворих з цукровим діабетом I типу.

Питома частка патологічно змінених колагенових волокон є одним з найбільш важливих показників тяжкості і активності патологічного процесу в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз. На тлі зазначених особливостей

судинно-клітинної реакції дерми максимальний ступінь регресу цього показника на фоні комплексного патогенетичного лікування спостерігається в групі пацієнтів без цукрового діабету. Решта хворих в порядку убутання значень індексу регресу питомої частки патологічно змінених колагенових волокон розташовуються в такий спосіб: пацієнти з цукровим діабетом II типу, з цукровим діабетом I типу.

На фоні лікування за значеннями індексу регресу питомого об'єму еластичних волокон групи хворих на ліпоїдний некробіоз розподілилися наступним чином в порядку убутання: без цукрового діабету, з цукровим діабетом II типу, з цукровим діабетом I типу.

За значеннями сумарного індексу регресу патологічних відхилень в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз на першому місці, причому зі значним відривом, розташовується група пацієнтів без цукрового діабету (3,50), потім приблизно з рівною різницею слідує з цукровим діабетом II (2,36) і I (2,23) типів ($p < 0,05$).

Не можна не звернути увагу на ту обставину, що в жодній групі хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 міс комплексної патогенетичної терапії не вдається досягти повного відновлення структурних властивостей шкіри. Більшою чи меншою мірою на фоні лікування, незалежно від клінічної ефективності (досягнення клінічної ремісії, значного поліпшення), 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 ліпоїдний некробіоз (рецидив хвороби) під впливом практично будь-якого фактору, що порушує досягнуту хитку рівновагу.

6.2. Клінічні результати лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну

Розподіл 39 хворих на ліпоїдний некробіоз за загальною площею ураженої шкіри до лікування, через 6 міс та через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном представлений в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Розподіл хворих на ліпоїдний некробіоз за загальною площею ураженої шкіри до лікування, через 6 міс та через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном (M ± m)

Строки	Площа ураженої шкіри, %							Всього
	Без ураження	0-1	1,1-2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	5,1-6	
До лікування	-	10	17	6	3	2	1	39
Через 6 міс	-	13	18	4	2	1	1	39
Через 1 рік	13	15	5	4	1	1	-	39

До лікування за результатами вимірювань загальної площі ураженої шкіри в залежності від її величини (в % від загальної площі поверхні тіла) хворі 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 переважній кількості хворих на ліпоїдний некробіоз – 27 (69,2 %) осіб загальна площа ураженої шкіри перебувала в межах до 2 %. Найбільший відсоток хворих (17 осіб – 43,6 % від загального числа) припадає на ураження з загальною площею 1,1-2 %, тобто від однієї до двох долоней ($p < 0,05$).

Через 6 міс після початку лікування з використанням D-пеніциламіну відзначається істотне зменшення площі ураження у хворих на ліпоїдний некробіоз. 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 13 (33,3 %) осіб, а у 15 (38,5 %) хворих загальна площа ураження складала 1,1-2 % ($p < 0,05$).

Динаміка змін в осередках ураження шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз після початку лікування D-пеніциламіном надана на рис. 6.1-6.5.



Рис. 6.1. Ліпоїдний некробіоз.
До лікування D-пеніциламіном.



Рис. 6.2. Ліпоїдний некробіоз. Через 6 місяців після початку лікування D-пеніциламіном.



Рис. 6.3. Ліпоїдний некробіоз. Через 1 рік після лікування D-пеніциламіном.



Рис. 6.4 і 6,5. Ліпоїдний некробіоз. До і через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном.

Порівняльний аналіз клінічної ефективності лікування хворих на ліпоїдний некробіоз через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном представлений в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Клінічна ефективність лікування хворих на ліпоїдний некробіоз через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих			Всього
	I група (n=21)	II група (n=12)	III група (n=6)	
Ремісія	8	4	2	14
Покращення	10	5	2	17
Без змін	3	2	1	6
Погіршення	-	1	1	2

У хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом, гірше – при поєднанні з цукровим діабетом I типу.

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

Резюме. Резюмуючи результати морфологічного дослідження біоптатів шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз з різним ступенем порушення вуглеводного обміну до і на фоні лікування, слід зазначити, що кількісна та якісна характеристика структурно-функціонального стану шкіри може слугувати для: 1) вихідної оцінки активності і ступеня тяжкості патологічного процесу; 2) об'єктивної оцінки ступеня лікувального патоморфозу; 3) з'ясування механізмів і інтенсивності впливу методів лікування на окремі компоненти патологічного процесу в шкірі.

Як впливає з наведених результатів дослідження, варіабельними є як вихідна ступінь активності і тяжкості патологічного процесу в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз, так і ефективність лікувального патоморфозу під впливом комплексної патогенетичної терапії. Незважаючи на те, що найбільш сприятливі результати лікування отримані в групі хворих без цукрового діабету, слід визнати, що і в цьому випадку не вдається домогтися попередження розвитку рецидивів або 100%-го клінічного одужання пацієнтів.

Запропонований метод лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну 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.

Перелік друкованих робіт, опублікованих за матеріалами, викладеними в даному розділі:

1. Кочет К.А. Клиническая оценка эффективности комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2017. – № 1-2 (5). – С. 19-22.

2. Кочет К.О. Результати лікування хворих на ліпоїдний некробіоз // Інновації в медицині: досягнення молодих вчених: Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки (18 травня 2017 р., Київ). – К., 2017. – С. 106-107.

РОЗДІЛ 7**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ
(аналіз та узагальнення результатів дослідження)**

Під нашим спостереженням перебувало 62 хворих на різні форми ліпоїдного некробіозу, 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 ліпоїдний некробіоз 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.

48 хворих на ліпоїдний некробіоз для подальшого дослідження були поділені на 3 групи: I група – без поєднання з цукровим діабетом – 27 пацієнтів; II група – в поєднанні з цукровим діабетом II типу – 14 ; III група – в поєднанні з цукровим діабетом I типу – 7. Встановлено, що на момент розвитку захворювання 48 хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз, 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 ліпоїдний некробіоз із типовою формою захворювання дерматоз протікав на тлі цукрового діабету або порушення толерантності до глюкози, а у 28 (58,3 %) хворих на цукровий діабет 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 ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом у 6 (30 %) порушення вуглеводного обміну передували розвитку шкірного процесу, у 2 (10 %) – розвинулися одночасно з ним, у 6 (30 %) - цукровий діабет вперше виявлений при зверненні до дерматолога з приводу висипань на шкірі.

З 20 хворих на ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом 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 ліпоїдний некробіоз 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 багатовогнищевість мала місце у 34 (70,8 %) пацієнтів.

У переважної кількості хворих на ліпоїдний некробіоз (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 на типову форму ліпоїдного некробіозу до лікування було проведено обстеження показників вуглеводного обміну в сироватці крові.

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

Також у 48 хворих на ліпоїдний некробіоз різних груп в залежності від наявності цукрового діабету 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 ліпоїдний некробіоз.

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 ліпоїдний некробіоз.

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

При морфометричному дослідженні біоптатів шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз були встановлені показники змін основних структурних компонентів шкіри, що складають основу патологічного процесу.

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 ліпоїдному некробіозі кількість клітинних елементів дерми завжди

зростає.

При всіх клінічних варіантах ліпоїдного некробіозу 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 ліпоїдний некробіоз більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету I типу.

Через 6 міс від початку лікування з використанням D-пеніциламіну нами вивчений патоморфоз ураженої шкіри у 39 хворих на ліпоїдний некробіоз. 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 V_{kv} , але він як і раніше перевищує аналогічний показник в шкірі здорових осіб в 1,80 рази. V_{ev} 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 N_e 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 V_v , то він збільшується в 1,53 рази, залишаючись однак зменшеним в порівнянні зі здоровими особами в 1,90 рази. Протилежні зміни зазнає V_c , 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) V_{kv} , але до повернення його до норми (нижче в 3,73 рази) все ж далеко. Як позитивну слід розглядати динаміку змін V_{ev} (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 V_v при одночасному незначному зменшенні V_c . 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 IpSum через 6 міс після початку патогенетичного лікування в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз ми вираховували індекси регресу патологічних змін окремих структурних компонентів шкіри хворих різних груп в залежності від наявності цукрового діабету та його типу під впливом проведеної терапії і їх середній показник (IrSum) у всіх спостережуваних групах хворих.

За значеннями IrSum в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз під впливом практично будь-якого фактору.

39 хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз – 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 ліпоїдний

некробіоз. 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 ліпоїдний некробіоз через 1 рік після початку лікування D-пеніциламіном показав наступне. У хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом, гірша – при поєднанні з цукровим діабетом I типу.

Для оцінки значущості отриманих результатів був застосований критерій згоди χ^2 . Аналіз впливу патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдного некробіозу до кінця не з'ясований, а провідними механізмами вважаються порушення вуглеводного і ліпідного обмінів 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 ліпоїдного некробіозу 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 ($p < 0,05$). У переважної кількості хворих на ліпоїдний некробіоз (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 ліпоїдного некробіозу 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 ліпоїдний некробіоз із типовою формою захворювання дерматоз протікав на тлі цукрового діабету або порушення толерантності до глюкози, а у 28 (58,3 %) хворих на цукровий діабет 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 ліпоїдний некробіоз в поєднанні з цукровим діабетом у 6 (30 %) порушення вуглеводного обміну передували розвитку шкірного процесу, у 2 (10 %) – розвинулися одночасно з ним, у 6 (30 %) - цукровий діабет 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 ліпоїдний некробіоз.

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 ліпоїдний некробіоз більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету I типу.

Порівняльна оцінка лікувального патоморфозу у 39 хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 міс від початку використання D-пеніциламіну показала, що за значеннями $IrSum$ в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом, гірша – при поєднанні з цукровим діабетом I типу. Аналіз впливу патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз 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 ліпоїдний некробіоз, 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 ліпоїдний некробіоз, особливо в поєднанні з цукровим діабетом 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии: учеб. пособие для слушателей системы последиплом. образования. М.: Медицина; 2002. 238 с.
2. Алекперов РТ. Лечение системной склеродермии. *Соврем. ревматология*. 2011;(3):18-24.
3. Алиева ЕГ, Сулаева ОН. Роль дендритных клеток в поддержании структурного гомеостаза кожи. *Морфологія*. 2016;10(3):14-8.
4. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии: [пер. с 3-го нем. изд.]. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003. 1244 с.
5. Баринов ЭФ, Сулаева ОН, Баринова МЭ. Изменение метаболизма L-аргинина в моноцитах крови при синдроме диабетической стопы. *Клин. лаб. диагностика*. 2010;(5):16-9.
6. Барінов ЕФ, Сулаєва ОМ, Барінова МЕ. Молекулярні механізми порушення регуляції INOS моноцитів у хворих при синдромі діабетичної стопи. *Клін. хірургія*. 2010;(4):40-4.
7. Бург Г, редактор. Атлас дерматопатологии: дифференциальная диагностика по клинико-патологическим особенностям: пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 388 с.
8. Бутов ЮС, Ильина ТА, Вавилов АМ. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза. *Рос. журн. кож. и венер. болезней*. 2003;(4):38-42.
9. Бутов ЮС, Васенова ВЮ, Ильина ТА. Фосфоглив в терапии ряда дерматозов. *Альм. клин. медицины*. 2006;(9):177-8.
10. Владимиров ВВ. Материалы к патогенезу и терапии липоидного некробиоза: (Клинико-эксперим. исследования) [автореферат]. М.: Первый Моск. мед. ин-т им. И.М. Сеченова; 1971. 15 с.
11. Гаджимурадов МН, Асадулаева ЗГ. Клинические особенности липоидного некробиоза. *Клин. дерматология и венерология*.

- 2016;15(4):32-5.
12. Главинская ТА, Петрова ГА, Салмин АА. О гормональной регуляции углеводного обмена при липоидном некробиозе. Вестн. дерматологии и венерологии. 1991;(9):4-6.
 13. Горбунцов ВВ, Романенко КВ, Колесникова ИА, Дюдюн АД. Клинический случай липоидного некробиоза. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2017;(1/2):216-21.
 14. Гюрджян СГ. Липоидный некробиоз: обзор литературы. ФаРма. 2015;(10):128-32.
 15. Еремина ЕЮ. Болезнь Вильсона-Коновалова. Вестн. соврем. клин. медицины. 2011;4(1):38-46.
 16. Ефимов ДА. Эффективность микроволновой резонансной терапии при липоидном некробиозе у больных сахарным диабетом. Эндокринология. 2012;17(Дод 1):29.
 17. Ильина ТА. Влияние комплексной терапии (фосфоглив, липамид, доксилек) на клиническое течение липоидного некробиоза и показатели сывороточных и мембранных липидов [автореферат]. М.: Рос. гос. мед. ун-т; 2004. 24 с.
 18. Ильина ТА, Туркина ТИ, Саакян АА, Бутов ЮС. Клинико-морфологические и биохимические аспекты липоидного некробиоза. Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2008;(5):21-6.
 19. Каламкарян АА, Абрамова ЕА. Клинические варианты липоидного некробиоза. В: Современные аспекты диагностики и терапии дерматозов. М.; 1987. с. 41-7.
 20. Кацамбас АД, Лотти ТМ, редакторы. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней: пер. с англ. 3-е изд. М.: МЕДпрессинформ; 2014. 736 с.
 21. Кемпф В, Ханчке М, Кутцнер Х, Бургдорф В. Дерматопатология: [руководство]: пер. с нем. М.: Мед. лит.; 2015. XII, 292 с.
 22. Кокорина АВ. Оптимизационный подход в задачах математической

- диагностики [диссертация]. СПб.: С.-Петербург. гос. ун-т; 2004. 119 с.
23. 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.
 24. Кочет КА. Клиническая оценка эффективности комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2017;(1/2):19-22.
 25. Кочет КА. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом. Дерматологія та венерологія. 2017;(4):47-51.
 26. Кочет КО, Свистунов ІВ. Морфологія ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробиоз. В: Матеріали наук.-практ. конф. Дерматовенерологія в розробках молодих науковців; 2016 Листопад 17-18; Київ. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2016;(3/4):53-4.
 27. Кочет КО. Морфометрична характеристика змін ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробиоз 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.
 28. Кочет КО. Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ліпоїдний некробиоз. Дерматологія та венерологія. 2018;(1):28-30.
 29. 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.
 30. Кочет КО. Результати лікування хворих на ліпоїдний некробиоз. 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.
31. Кочет ХО, Свистунов ІВ, винахідники. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент України № 124574. 2018 Квіт 10.
 32. Кривошеев АБ, Кондратова МА, Тугулева ТА, Морозов ДВ. Липоидный некробиоз и метаболический синдром. Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2013;(6):31-6.
 33. Кризина ОВ. Трофічні порушення м'яких тканин нижніх кінцівок при цукровому діабеті другого типу (огляд). Клін. ендокринологія та ендокрин. хірургія. 2018;(1):15-24.
 34. Курдина МИ, Макаренко ЛА. Липоидный некробиоз в практике терапевта и дерматолога. Клин. медицина. 2013;91(4):62-4.
 35. Курдина МИ, Макаренко ЛА, Чижова АН. Липоидный некробиоз как прогностический фактор при некоторых эндокринных заболеваниях. Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2010;(4):27-30.
 36. Лазаренко ВА, Липатов ВА, Ефременков АМ, Жуковский ВА, Булаткин АА, Вербицкий ДА, и др. Экспериментальное исследование противоспаечной эффективности D-пенициллина в сочетании с мезогелем при различных способах введения. Курский науч.-практ. вестн. Человек и его здоровье. 2011;(4):56-65.
 37. Лезвинская ЕМ, Шамаева ИВ, Ломовцева ОБ. Клинические и диагностические особенности липоидного некробиоза. Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2000;(4):22-7.
 38. Машкиллейсон НА, Зайцева СЮ. Мелкоузелковая форма липоидного некробиоза. Вестн. дерматологии и венерологии. 1980;(2):33-6.
 39. Микаелян НП, Терентьев АА, Гурина АЕ, Смирнов ВВ. Нарушения функций мембрано-рецепторного аппарата клеток крови у детей, больных сахарным диабетом I и II типа. Биомед. химия. 2011;57(6):642-9.

40. Музь ВА, Зубкова СТ, Самсон АЯ. Возможности Цитофлавина в лечении липоидного некробиоза у подростков, больных сахарным диабетом. Ліки України. 2012;(2):82-5.
41. Наумова ЛО. Новітні аспекти лікування ліпоїдного некробиозу. Хист. 2011;(13):154-5.
42. Немкаева РМ, Гордеева ГВ. Липоидный некробиоз. Вестн. дерматологии и венерологии. 1995;(1):57-9.
43. Олейник ИА, Стулий ОН. Случай липоидного некробиоза у больной сахарным диабетом. Дерматологія та венерологія. 2018;(2):84-6.
44. Осминина МК, Лыскина ГА, Аммосова ЕП, Тугаринова ГВ, Рабиева ГМ. Д-пеницилламин в лечении ограниченных форм ювенильной склеродермии. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2008;87(4):97-102.
45. Петрова ГА. Клинические аспекты липоидного некробиоза. Вестн. дерматологии и венерологии. 1996;(4):39-41.
46. Петрова ГА. Клиническое значение метаболических и микроциркуляторных изменений в обосновании патогенетической терапии липоидного некробиоза [автореферат]. М.: Центр. науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т; 1990. 19 с.
47. Платонова АН, Бакулев АЛ, Слесаренко НА, Моррисон АВ, Шабогина АА, Давыдова АВ. Липоидный некробиоз (болезнь Оппенгейма-Урбаха). Вестн. дерматологии и венерологии. 2012;(6):70-3.
48. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ендокринологія”: наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 р. [Інтернет]. [цитовано 2019 Бер 13]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09>
49. Родионов АН, Разнатовский КИ. Дерматогистопатология: рук. для врачей. СПб.; 2006. 223 с.
50. Самсонов ВА, Акимов ВГ, Авраменко ВА. Лечение липоидного

- некробиоза. Вестн. дерматологии и венерологии. 1991;(12):90.
51. Самсонов ВА, Хачукова ЛМ. Липоидный некробиоз: патогенез, клиника, лечение. Вестн. дерматологии и венерологии. 2002;(1):13-9.
 52. Самсонов ВА, Авраменко ВА, Персина ИС. Три редко встречающиеся клинические формы липоидного некробиоза у одного больного. Вестн. дерматологии и венерологии. 1991;(5):7-9. 73
 53. Семенова ДА. Клинические особенности липоидного некробиоза у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Клин. геронтология. 2012;18(7/8):23-6.
 54. Семенова ДА, Токмакова АЮ. Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности. Сахар. диабет. 2011;(4):51-4.
 55. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, Иванов ОЛ, редакторы. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Гл. 60, Липоидный некробиоз; с. 899-909.
 56. Тихонова ТМ. Ураження шкіри при цукровому діабеті: чинники ризику розвитку, клінічні прояви, засоби профілактики та лікування. Проблеми ендокрин. патології. 2019;(1):121-8.
 57. Ткач ВС, Мотуляк АП, Суканець ОВ, Буянова Ю. Ліпоїдний некробіоз, частота, діагностичні помилки. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010;(3/4):235-7.
 58. Хачукова ЛМ. Патогенетическая терапия больных липоидным некробиозом с учетом показателей гемостаза и микроциркуляции [автореферат]. М.: Центр. науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т; 2002. 18 с.
 59. Хэбиф ТП. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ. - 4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ; 2016. 704 с.
 60. Штода ЮМ, Слесаренко НА, Родионова ТИ, Утц СР, Карпов ЕН. Дерматологические проявления сахарного диабета. Современ. проблемы науки и образования. 2014;(2):371.
 61. Юсупова ЛА, Гараева ЗШ, Мавлютова ГИ, Юнусова ЕИ. Болезнь

- Оппенгейма-Урбаха. *Практ. медицина*. 2013;(1-4):38-41.
62. Aghassi D, Monoson T, Braverman I. Reproducible measurements to quantify cutaneous involvement in scleroderma. *Arch Dermatol*. 1995 Oct;131(10):1160-6.
63. Basaria S, Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: response to pentoxifylline. *J Endocrinol Invest*. 2003 Oct;26(10):1037-40.
64. Basoulis D, Fragiadaki K, Tentolouris N, Sfikakis PP, Kokkinos A. Anti-TNF α treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum: A case report and review of the literature. *Metabolism*. 2016 Apr;65(4):569-73. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.014.
65. Bergqvist E, Bergqvist G. The long-term effect of pulsed dye laser on Necrobiosis Lipoidica: A case study. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(1):17-8. doi: 10.1080/14764172.2018.1439966.
66. Berkson MH, Bondi EE, Margolis DJ. Ulcerated necrobiosis lipoidica diabeticorum in a patient with a history of generalized granuloma annulare. *Cutis*. 1994 Feb;53(2):85-6.
67. Bertholon M, Mayer A, Francina A, Thivolet CH. Interference of dapsone in HbA1c monitoring of a type I diabetic patient with necrobiosis lipoidica. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1364.
68. Borgia F, Russo GT, Villari P, Guarneri F, Cucinotta D, Cannavo SP. Necrobiosis lipoidica associated with Hashimoto's thyroiditis and positive detection of ANA and ASMA autoantibodies. *Clin Case Rep*. 2015 Jul;3(7):539-41. doi: 10.1002/ccr3.57.
69. Bouhanick B, Verret JL, Gouello JP, Berrut G, Marre M. Necrobiosis lipoidica: treatment by hyperbaric oxygen and local corticosteroids. *Diabetes Metab*. 1998 Apr;24(2):156-9.
70. Brem S. Angiogenesis and cancer control: from concept to therapeutic trial. *Cancer Control*. 1999 Oct;6(5):436-58.
71. Burillo-Martinez S, Maronas-Jimenez L, Morales-Raya C, Gutierrez Garcia-Rodrigo C, Postigo-Llorente C, Rodriguez-Peralto JL. Necrobiosis lipoidica

- der Peniseichel: ein Fallbericht mit Literaturüberblick. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Oct;14(10):1039-40. doi: 10.1111/ddg.13061_g.
72. Burrows NP, Molina FA, Terenghi G, Polak JM, Jones RR. Endothelin-1 expression is not altered in necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Br J Dermatol.* 1994 Jun;130(6):799.
 73. Bustan RS, Wasim D, Yderstræde KB, Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state – a systematic review. *Dan Med J.* 2017 Jan;64(1).pii:A5316.
 74. CDC. National diabetes statistics report, 2014 [Internet]. [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/2014-report-estimates-of-diabetes-and-its-burden-in-the-united-states.pdf>
 75. Clements PJ, Seibold JR, Furst DE, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb;33(4):249-63.
 76. Darvay A, Acland KM, Russell-Jones R. Persistent ulcerated necrobiosis lipoidica responding to treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1999 Oct;141(4):725-7.
 77. De la Torre C, Losada A, Cruces MJ. Necrobiosis lipoidica: a case with prominent cholesterol clefting and transepithelial elimination. *Am J Dermatopathol.* 1999 Dec;21(6):575-7.
 78. De Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr.* 2016 Aug 30;8(1):63. doi: 10.1186/s13098-016-0176-y.
 79. De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R, Neumann HA. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol.* 2002 Oct;147(4):743-7.
 80. Dereci S, Pirgon O. Necrobiosis lipoidica. *Indian Pediatr.* 2016 Sep 8;53(9):848.
 81. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous manifestations

- of diabetes mellitus. *Clin Diabetes*. 2015 Jan;33(1):40-8. doi: 10.2337/diaclin.33.1.40.
82. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. *Gut*. 2001 Jun;48(6):849-52.
83. Dwyer CM, Dick D. Ulceration in necrobiosis lipoidica – a case report and study. *Clin Exp Dermatol*. 1993 Jul;18(4):366-9.
84. Elder DE, editor in chief. *Lever's histopathology of the skin*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; [2015]. xv, 1527 p.
85. Elouarradi N, Ansari NE. Necrobiosis lipoidica: a rare complication of diabetes. *Pan Afr Med J*. 2018 Apr 13;29:214. doi: 10.11604/pamj.2018.29.214.15550.
86. Erfurt-Berge C, Dissemond J, Schwede K, Seitz AT, Al Ghazal P, Wollina U, et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study. *Eur J Dermatol*. 2015 Nov-Dec;25(6):595-601. doi: 10.1684/ejd.2015.2636.
87. Espana A, Sanchez-Yus E, Serna MJ, Redondo P, Robledo A, Quintanilla E. Chronic balanitis with palisading granuloma: an atypical genital localization of necrobiosis lipoidica responsive to pentoxifylline. *Dermatology*. 1994;188(3):222-5.
88. Fehlman JA, Burkemper NM, Missall TA. Ulcerative necrobiosis lipoidica in the setting of anti-tumor necrosis factor- α and hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. *JAAD Case Rep*. 2017 Mar 12;3(2):127-30. doi: 10.1016/j.jdc.2017.01.006.
89. Feily A, Mehraban S. Treatment modalities of necrobiosis lipoidica: a concise systematic review. *Dermatol Reports*. 2015 Jun 8;7(2):5749. doi: 10.4081/dr.2015.5749.
90. Furman B, Bashiri A, Wiznitzer A, Erez O, Holcberg G, Mazor M. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same

- woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Jun;96(2):232-4.
91. Garcia-Gavin J, Comba Perez-Perez L, Requena L, Wortsman X. Sarcoidal necrobiosis lipoidica in a nondiabetic patient: usefulness of skin ultrasound. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Jul-Aug;107(6):525-7. doi: 10.1016/j.ad.2016.01.011.
 92. Gately S, Twardowski P, Stack MS, Cundiff DL, Grella D, Castellino FJ, et al. The mechanism of cancer-mediated conversion of plasminogen to the angiogenesis inhibitor angiostatin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997 Sep 30;94(20):10868-72.
 93. Ghate JV, Williford PM, Sane DC, Hitchcock MG. Necrobiosis lipoidica associated with Kobner's phenomenon in a patient with diabetes. *Cutis.* 2001 Feb;67(2):158-60.
 94. Ginocchio L, Draghi L, Darvishian F, Ross FL. Refractory ulcerated necrobiosis lipoidica: closure of a difficult wound with topical tacrolimus. *Adv Skin Wound Care.* 2017 Oct;30(10):469-72. doi: 10.1097/01.ASW.0000521867.98577.a5.
 95. Gkogkolou P, Bohm M. Advanced glycation end products: key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012 Jul 1;4(3):259-70. doi: 10.4161/derm.22028.
 96. Gonzalez-Saldivar G, Rodriguez-Gutierrez R, Ocampo-Candiani J, Gonzalez-Gonzalez JG, Gomez-Flores M. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Mar;7(1):37-51. doi: 10.1007/s13555-016-0160-3.
 97. Gotz A, Eckert F, Landthaler M. Ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome) associated with ulcerating necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jul;31(1):124-6.
 98. Gudi VS, Campbell S, Gould DJ, Marshall R. Squamous cell carcinoma in an area of necrobiosis lipoidica diabetorum: a case report. *Clin Exp Dermatol.* 2000 Nov;25(8):597-9.

99. Haddad NE, Ouahabi HE. [Necrobiosis lipoidica: about a case]. *Pan Afr Med J.* 2018 Jan 3;29:5. doi: 10.11604/pamj.2018.29.5.14226. French.
100. Haralambous S, Blackwell C, Mappouras DG, Weir DM, Kemmett D, Lymberi P. Increased natural autoantibody activity to cytoskeleton proteins in sera from patients with necrobiosis lipoidica, with or without insulin-dependent diabetes mellitus. *Autoimmunity.* 1995;20(4):267-75
101. Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet.* 1966 Nov 5;2(7471):996-9.
102. Hashemi DA, Nelson CA, Elenitsas R, Rosenbach M. An atypical case of popular necrobiosis lipoidica masquerading as sarcoidosis. *JAAD Case Rep.* 2018 Sep 14;4(8):802-4. doi: 10.1016/j.jdc.2018.07.011.
103. Hassoun LA, Sivamani RK, Sharon VR, Silverstein MA, Burrall BA, Tartar DM. Ustekinumab to target granulomatous dermatitis in recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica: case report and proposed mechanism. *Dermatol Online J.* 2017 Jul 15;23(7).pii:13030/qt3k32k916.
104. Heymann WR. Necrobiosis lipoidica treated with topical tretinoin. *Cutis.* 1996 Jul;58(1):53-4.
105. Ho KK, O'Loughlin S, Powell FC. Familial non-diabetic necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol.* 1992;33(1):31-4.
106. Horton WB, Boler PL, Subauste AR. Diabetes mellitus and the skin: recognition and management of cutaneous manifestations. *South Med J.* 2016 Oct;109(10):636-46.
107. Imakado S, Satomi H, Iskikawa M, Iwata M, Tsubouchi Y, Otsuka F. Diffuse necrobiosis lipoidica diabetorum associated with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Exp Dermatol.* 1998 Nov;23(6):271-3.
108. Imtiaz KE, Khaleeli AA. Squamous cell carcinoma developing in necrobiosis lipoidica. *Diabet Med.* 2001 Apr;18(4):325-8.
109. Ito H, Imamura S. Scald-induced necrobiosis lipoidica in a patient with diabetes mellitus and psoriasis. *Case Rep Dermatol.* 2016 Jan 8;8(1):1-4.

doi: 10.1159/000443321.

110. Jibreal HA, Manoharan S, Weedon D. Necrobiosis lipoidica following Q-switched laser tattoo removal. *Australas J Dermatol*. 2017 Nov;58(4):e268-70. doi: 10.1111/ajd.12543.
111. Jimenez SA, Sigal SH A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1991;18(10):1496-503.
112. Jockenhofer F, Kroger K, Klode J, Renner R, Erfurt-Berge C, Dissemond J. Cofactors and comorbidities of necrobiosis lipoidica: analysis of the German DRG data from 2012. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Mar;14(3):277-84. doi: 10.1111/ddg.12749.
113. Kaae J, Philipsen PA, Wulf HC. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica using methyl aminolevulinate: A retrospective follow-up study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018 Jun;22:223-6. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.04.020.
114. Kaminska Ewa. Cuprenil Pharmacological and toxicological expert's report. Warsaw, 2003: 3-6.
115. Kaur S, Dhar S, Kanwar AJ. Treatment of childhood linear morphea with D-penicillamine. *Pediatr Dermatol*. 1993 Jun;10(2):201-2.
116. Kelly WF, Nicholas J, Adams J, Mahmood R. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet Med*. 1993 Oct;10(8):725-8.
117. Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB, Anderson JJ, Falanga V, Simms RW, et al. Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 15;55(4):603-9.
118. Kluger N, Segretin C, Jegou MH. [Perforating necrobiosis lipoidica]. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Feb;144(2):158-60. doi: 10.1016/j.annder.2016.07.015. French.
119. 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.
120. Kolovics J, Mattes LP, Andersen KE, Beck-Nielsen H. [Squamous cell carcinoma developing in necrobiosis lipoidica in a diabetic patient]. *Ugeskr Laeger*. 2015 Sep 14;177(38):V01150054. Danish.
 121. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Meher LK, Modi KD. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: A case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jul;16(4):614-20. doi: 10.4103/2230-8210.98023.
 122. Kuroda K, Hamada T, Shiomi M, Iwatsuki K. Narrow-band UVB for pretibial (necrobiosis lipoidica-like) involvement of cutaneous sarcoidosis: a promising therapeutic option. *Eur J Dermatol*. 2017 Oct 1;27(5):537-9. doi: 10.1684/ejd.2017.3077.
 123. Lan CC, Wu CS, Huang SM, Wu IH, Chen GS. High-glucose environment enhanced oxidative stress and increased interleukin-8 secretion from keratinocytes: new insights into impaired diabetic wound healing. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2530-8. doi: 10.2337/db12-1714.
 124. Lazaros I, Sakkas Bin Xu, Carol M et al. Platsoucas Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *Journal of Immunology*. 2002;168:3649-59.
 125. Lee J, Flowers RH, Cocks MM, Noland MB. Necrobiosis lipoidica associated with sarcoidosis. *J Cutan Pathol*. 2018 Dec;45(12):944-8. doi: 10.1111/cup.13357.
 126. Lee JJ, English JC 3rd. Improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica after Janus kinase-inhibitor therapy for polycythemia vera. *JAMA Dermatol*. 2018 Jun 1;154(6):733-4. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0756.
 127. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *J Diabetes*. 2012 Mar;4(1):68-76. doi: 10.1111/j.1753-0407.2011.00151.x.
 128. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol*. 1996 Jan;27(1):50-6.
 129. Mahmoudi H, Daneshpazhooh M, Kamyab K, Bafruee NB, Kiani A,

- Etesami I. Ulcerated necrobiosis lipoidica: A cutaneous granulomatous reaction associated with systemic B-cell lymphoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018 Jul-Aug;84(4):481-4. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_689_17.
130. Marangoni RG, Lu TT. The roles of dermal white adipose tissue loss in scleroderma skin fibrosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Nov;29(6):585-90. doi: 10.1097/BOR.0000000000000437.
131. McDonald L, Zanolli MD, Boyd AS. Perforating elastosis in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Cutis.* 1996 May;57(5):336-8.
132. Medsger TA Jr, Lucas M, Wildy KS, Baker C. D-penicillamine in systemic sclerosis? Yes! *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):192-4.
133. Mitre V, Wang C, Hunt R. Necrobiosis lipoidica. *J Pediatr.* 2016 Dec;179:272-272.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.080.
134. Moczar M, Allard R, Ouzilou J, Robert L, Bouissou H, Julian M, et al. Structural and biochemical alterations of human diabetic dermis studied by H-lysine incorporation and microscopy. *Pathol Biol.* 1976;24:329-36
135. Moreno-Arias GA, Camps-Fresneda A. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2001 Sep;3(3):143-6.
136. Mouthon L, Agard C. Treating systemic sclerosis in 2001. *Joint Bone Spine.* 2001 Oct;68(5):393-402.
137. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Dec;42(4):869-98. doi: 10.1016/j.ecl.2013.07.004.
138. Murray CA, Miller RA. Necrobiosis lipoidica diabetorum and thyroid disease. *Int J Dermatol.* 1997 Oct;36(10):799-800.
139. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:479354. doi: 10.1155/2015/479354.
140. Nascimento J, Machado S. Pediatric-onset necrobiosis lipoidica. *Pediatr Int.* 2016 Feb;58(2):165-6. doi: 10.1111/ped.12872.

141. Nguyen K, Washenik K, Shupack J. Necrobiosis lipoidica diabeticorum treated with chloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb;46(2 Suppl Case Reports):S34-6.
142. Noz KC, Korstanje MJ, Vermeer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp Dermatol*. 1993 Jan;18(1):78-9.
143. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 1999 Feb;140(2):283-6.
144. Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakagawa T, Nakae Y, Terashima T, et al. Hyperglycemia induces skin barrier dysfunctions with impairment of epidermal integrity in non-wounded skin of type 1 diabetic mice. *PLoS One*. 2016 Nov 15;11(11):e0166215. doi: 10.1371/journal.pone.0166215.
145. Omulecki A, Skwarczynska-Banys E, Zalewska A, Wozniak L. An unusual case of giant dermatofibroma in a patient with diabetes mellitus and necrobiosis lipoidica. *Cutis*. 1996 Oct;58(4):282-5.
146. Oppenheim M. Eigentumliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker. *Zentralbl Haut Geschlechtskrankh*. 1929;32:179.
147. Owen CM, Murphy H, Yates VM. Tissue-engineered dermal skin grafting in the treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Mar;26(2):176-8.
148. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: therapie der necrobiosis lipoidica. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Feb;15(2):151-8. doi: 10.1111/ddg.13186_g.
149. Petzelbauer P, Wolff K, Tappeiner G. Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1992 Jun;126(6):542-5.
150. Peyri J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Jun;26(2):87-9.
151. Pimenta R, Roda A, Freitas JP. Ulcerated necrobiosis lipoidica. *Acta Med*

- Port. 2018 Aug 31;31(7/8):440. doi: 10.20344/amp.10477.
152. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet A*. 2004 Jul 30;128A(3):294-8.
 153. Prieto-Torres L, Bernardez C, Hernandez-Ostiz S, Pastushenko I, Ara-Martin M, Requena L. Necrobiosis lipoidica developing within a surgical scar in a non-diabetic patient: Type III Koebner phenomenon (isomorphic response), Wolf's isotopic response or Ruocco's immunocompromised cutaneous district? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Mar-Apr;83(2):233-6. doi: 10.4103/0378-6323.197389.
 154. Reinhard G, Lohmann F, Uerlich M, Bauer R, Bieber T. Successful treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with mycophenolate mofetil. *Acta Derm Venereol*. 2000 Jul-Aug;80(4):312-3.
 155. Rosada M, Fiocco U, De Silvestro G, Doria A, Cozzi L, Favaretto M, et al. Effect of D-penicillamine on the T cell phenotype in scleroderma. Comparison between treated and untreated patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):143-8.
 156. Rosinska-Wieckowicz A, Bowszyc-Dmochowska M. Granulomatous skin disease with a histological pattern of palisading granuloma – an atypical facial necrobiosis lipoidica or more? *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Dec;34(6):618-21. doi: 10.5114/ada.2017.72468.
 157. Salavec M, Simkova M. [Selected skin involvement of necrobiosis lipoidica type and skin and mucous membrane fungal infections in diabetes mellitus]. *Vnitr Lek*. 2015 Jun;61(6):592-6. Czech.
 158. Sattar MA, Guindi RT, Sugathan TN. Penicillamine in systemic sclerosis: a reappraisal. *Clin Rheumatol* 1990;9(4):517-22.
 159. Shah SD, Kale GV. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol Online J*. 2016 Jan-Feb;7(1):43-5. doi: 10.4103/2229-5178.174328.
 160. Shi MA, Shi GP. Different roles of mast cells in obesity and diabetes:

- lessons from experimental animals and humans. *Front Immunol.* 2012 Jan 25;3:7. doi: 10.3389/fimmu.2012.00007.
161. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis lipoidica. *Dermatol Clin.* 2015 Jul;33(3):343-60. doi: 10.1016/j.det.2015.03.003.
 162. Smith K. Ulcerating necrobiosis lipoidica resolving in response to cyclosporine-A. *Dermatol Online J.* 1997 Mar;3(1):2.
 163. Soldatkina MA, Lytvyn DI, Alistratov AV, Pogrebnoy PV. Effects of D-penicillamine on growth and metastasis of Lewis lung carcinoma. *Эксперим. онкология.* 2000;22(4):231-2.
 164. Spenceri EA, Nahass GT. Topically applied bovine collagen in the treatment of ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol.* 1997 Jul;133(7):817-8.
 165. Steen V. D-penicillamine treatment in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1991 Oct;18(10):1435-7.
 166. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med.* 1982 Nov;97(5):652-9.
 167. Steen VD, Blair S, Medsger TA Jr. The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1986 May;104(5):699-705.
 168. Steen VD. Treatment of systemic sclerosis. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(5):315-25.
 169. Stephens E, Robinson JA, Gottlieb PA. Becaplermin and necrobiosis lipoidicum diabetorum: results of a case control pilot study. *J Diabetes Complications.* 2001 Jan-Feb;15(1):55-6.
 170. Sucker C, Djawari D. [Plaque-like skin changes of the lower leg in diabetes mellitus]. *Med Klin (Munich).* 2000 Mar 15;95(3):168. German.
 171. Take N, Mitoma C, Furue M. Necrobiosis lipoidica with mucin deposition in a patient with autoimmune thyroiditis. *J Dermatol.* 2018 Jul;45(7):e193-4. doi: 10.1111/1346-8138.14250.
 172. Techarang T, Lanlua P, Niyomchan A, Plaengrit K, Chookliang A,

- Sricharoenvej S. Epidermal modification in skin of streptozotocin-induced diabetic rats. *Walailak J Sci Technol.* 2017;14(8):671-6.
173. Tellechea A, Kafanas A, Leal EC et al. Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013;12(1):4-11.
174. Tesch GH. Role of macrophages in complications of type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(10):1016-9.
175. Urbach E. Beitrage zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. X. Mitteilung. Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose: Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol Syph.* 1932 Sep;166(2):273-85.
176. Valecha N, Bennett G, Yip L. A granulomatous conundrum: Concurrent necrobiosis lipoidica, cutaneous sarcoidosis and erythema nodosum in a nondiabetic patient. *Australas J Dermatol.* 2017 Nov;58(4):e232-5. doi: 10.1111/ajd.12572.
177. Velasco-Pastor AM, Gil-Mateo MP, Martinez-Aparicio A, Aliaga-Boniche A. Necrobiosis lipoidica of the glans penis. *Br J Dermatol.* 1996 Jul;135(1):154-5.
178. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol.* 1995 Sep;12(3):220-3.
179. Walshe JM. The story of penicillamine: a difficult birth. *Mov Disord.* 2003 Aug;18(8):853-9.
180. Wee E, Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol.* 2017 Feb;58(1):65-8. doi: 10.1111/ajd.12420.
181. Weidenthaler-Barth B. [Clinical and histological spectrum of palisaded granulomatous dermatitides: Granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, rheumatoid nodules, and necrobiotic xanthogranuloma]. *Hautarzt.* 2017 Jul;68(7):536-41. doi: 10.1007/s00105-017-3995-3. German.

182. Weisz G, Ramon Y, Waisman D, Melamed Y. Treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum by hyperbaric oxygen. *Acta Derm Venereol.* 1993 Dec;73(6):447-8.
183. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilheest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. [2 vol.]. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. [xxxv, 2402, 136] p.
184. Yasar S, Kaynak E, Gunes P, Goktay F, Aytekin S. Atypical localization of necrobiosis lipoidica: involvement of the face and scalp. *Skin Appendage Disord.* 2017 May;3(2):92-4. doi: 10.1159/000462980.
185. Yigit S, Estrada E. Recurrent necrobiosis lipoidica diabetorum associated with venous insufficiency in an adolescent with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2002 Aug;141(2):280-2.
186. Yoshida D, Ikeda Y, Nakazawa S. Suppression of 9L gliosarcoma growth by copper depletion with copper-deficient diet and D-penicillamine. *J Neurooncol.* 1993 Aug;17(2):91-7.
187. Zaouak A, Ben Brahim E, Daoued F, Koubaa W, Hammami H, Fenniche S. Unconventional use of fractional ablative CO(2) laser in necrobiosis lipoidica. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(2):82-3. doi: 10.1080/14764172.2018.1469766.

Додаток № 1. Впровадження в практику

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар
Рівненського обласного шкірно-
венерологічного диспансеру
_____ Н.В. Маняк
"___" "___" _____ 2019
р.



**Акт впровадження
результатів наукових досліджень Луценко К.О.**

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.О., Свистунов І.В. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент на корисну модель 4045/3У/18 Україна МПК А61К 31/00. – № у 2017 11831 заявл. 04.12.2017; опубл. 14.02.2018, Бюл. № 2.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів Рівненського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 15.02.2018 р. по 26.10.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Рівненського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.

« 11 » 04 2019 р.

Заступник головного лікаря
з медичних питань
Рівненського обласного
шкірно-венерологічного диспансеру
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.



Н.А. Журавель

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар
Закарпатського обласного
клінічного шкірно-венерологічного
диспансеру, к.мед.н.,

С.В. Пушкаренко
" / " _____ 2019 р.



**Акт впровадження
результатів наукових досліджень Луценко К.О.**

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.О., Свистунов І.В. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент на корисну модель 4045/ЗУ/18 Україна МПК А61К 31/00. – № ц 2017 11831 заявл. 04.12.2017; опубл. 14.02.2018, Бюл. № 2.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів Закарпатського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 15.02.2018 р. по 21.11.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Закарпатського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру.

« 22 » _____ 01 _____ 20 19 р.

Заступник головного лікаря
з медичних питань
Закарпатського обласного клінічного
шкірно-венерологічного диспансеру
Завідувач стаціонарного відділення

_____ О.М.Зеленчук

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар
Кіровоградського обласного шкірно-
венерологічного диспансеру

М.Ю. Курган
_____ 2019 р.



**Акт впровадження
результатів наукових досліджень Луценко К.О.**

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.О., Свистунов І.В. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент на корисну модель 4045/ЗУ/18 Україна МПК А61К 31/00. – № у 2017 11831 заявл. 04.12.2017; опубл. 14.02.2018, Бюл. № 2.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів Кіровоградського обласного шкірно-венерологічного диспансеру.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 21.05.2018 р. по 28.12.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Кіровоградського обласного шкірно-венерологічного диспансеру у практичній діяльності.

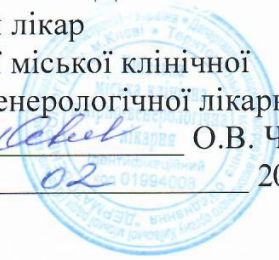
« 22 » 01 _____ 20 19 р.

Головний лікар
Кіровоградського обласного
шкірно-венерологічного диспансеру
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

М.Ю. Курган

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар
Київської міської клінічної
шкірно-венерологічної лікарні,
к.мед.н. А.М. Бойчук О.В. Чубар
" 12 " 02 2019 р.



**Акт впровадження
результатів наукових досліджень Луценко К.О.**

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.О., Свистунов І.В. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент на корисну модель 4045/ЗУ/18 Україна МПК А61К 31/00. – № u 2017 11831 заявл. 04.12.2017; опубл. 14.02.2018, Бюл. № 2.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 19.03.2018 р. по 23.11.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні у практичній діяльності.

« 12 » 02 20 19 р.

Заступник головного лікаря
з медичних питань
Київської міської клінічної
шкірно-венерологічної лікарні
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

А.М. Бойчук

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор Ужгородського
національного університету,
професор _____ В. І. Смоланка

2019 р.



Акт впровадження

результатів наукових досліджень Луценко К.О.

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.А. Клиническая оценка эффективности комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2017. – № 1-2 (5). – С. 19-22.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у викладанні на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Ужгородського національного університету.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 20.03.18 по 30.11.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання у викладанні шкірних та венеричних хвороб студентам Ужгородського національного університету.

« 01 » 03 2019 р.

Завідувач кафедри
шкірних та венеричних хвороб
Ужгородського національного
університету, д.мед.н., професор
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

Ю. В. Андрашко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Голова комісії з припинення
Івано-Франківського обласного
клінічного шкірно-
венерологічного диспансеру,
Заслужений лікар України,


І.Г. Цідило
" 5 " 03 2019 р.

Акт впровадження результатів наукових досліджень Луценко К.О.

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.О., Свистунов І.В. Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу. Патент на корисну модель 4045/ЗУ/18 Україна МПК А61К 31/00. – № у 2017 11831 заявл. 04.12.2017; опубл. 14.02.2018, Бюл. № 2.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів Івано-Франківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 15.02.2018 р. по 26.10.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Івано-Франківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру.

« 5 » 03 2019 р.

Заступник головного лікаря
з медичних питань
Івано-Франківського обласного клінічного
шкірно-венерологічного диспансеру
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

 Романчук С.М.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор Національної медичної академії післядипломної освіти імені

П. Л. Шупика,

академік НАМН України, професор

Ю. В. Вороненко



2019 р.

Акт впровадження

результатів наукових досліджень Луценко К.О.

1. Спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням купренілу (пеніциламіну).
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, очний аспірант кафедри дерматовенерології Луценко К.О.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Кочет К.А. Клиническая оценка эффективности комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2017. – № 1-2 (5). – С. 19-22.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у викладанні на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 05.02.18 по 30.11.2018 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання у викладанні дерматовенерології інтернам та курсантам Національної медичної академії імені П.Л. Шупика.

« 12 » 02 20 19 р.

Завідувач кафедри дерматовенерології
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України,
доктор мед. наук, доцент
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

О. І. Літус

Додаток № 2. Список публікацій здобувача:

11. Кочет КА. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом. Дерматологія та венерологія. 2017;(4):47-51.

12. 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. (

13. Кочет КА. Клиническая оценка эффективности комплексного патогенетического лечения больных липоидным некробиозом. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2017;(1/2):19-22.

14. Кочет КО. Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ліпоїдний некробиоз. Дерматологія та венерологія. 2018;(1):28-30.

15. 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.

16. Кочет ХО, Свистунов ІВ, винахідники. Спосіб лікування ліпоїдного некробиозу. Патент України № 124574. 2018 Квіт 10.

17. Кочет КО, Свистунов ІВ. Морфологія ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробиоз. В: Матеріали наук.-практ. конф. Дерматовенерологія в розробках молодих науковців; 2016 Листопад 17-18; Київ. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2016;(3/4):53-4.

18. Кочет КО. Морфометрична характеристика змін ураженої шкіри хворих на ліпоїдний некробиоз 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.

19. 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.

20. 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.

Додаток № 3. Апробація результатів дисертації:

1. Кочет КО, Свистунов ІВ. Морфологія ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз. В: Матеріали наук.-практ. конф. Дерматовенерологія в розробках молодих науковців; 2016 Листопад 17-18; Київ. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2016;(3/4):53-4.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Кочет К.О. Ліпоїдний некробіоз // Сучасні методи діагностики та лікування новоутворень шкіри: Усна доповідь на науково-практичній конференції (25 листопада 2016 року, Київ).
6. Кочет К.О. Комплексне патогенетичне лікування хворих на ліпоїдний некробіоз // Місце дерматовенерології в міждисциплінарному вирішенні питань діагностики та лікування хронічних захворювань: Усна доповідь на науково-практичній конференції (20-21 березня 2017 року, Київ).

25
Листопада

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
**СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ**

ГОТЕЛЬ «ХРЕЩАТИК» 2016 УКРАЇНА, М. КИЇВ

www.derm-congress.com.ua

Roche

EMET™
we stop the time

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ITD

СТОП!

ID

S F
2017
М КСН

МЕДИЧНИЙ
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ
ФОРУМ

Науково-практична сесія
**«НОВОУТВОРЕННЯ ШКІРИ.
НОВЕ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ»**

15 БЕРЕЗНЯ 2017

в рамках
IV МЕДИЧНОГО СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО ФОРУМУ
14-16 березня 2017
Київ • МВЦ • м. Лівобережна

Корел В. В. Лівобережна
учасник сесії
15 березня 2017

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ СЕСІЇ
ДОВІДОК
01896/162

Б. В. Довідок
04.03.17

Roche

EMET™
we stop the time

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ITD

СТОП!

ID

Привітання від організаторів

ШАНОВНІ ПРЕДСТАВНИКИ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОСТІ – ГОСТІ, УЧАСНИКИ ТА ПАРТНЕРИ КОНФЕРЕНЦІЇ!



Ольга БОГОМОЛЕТЬ
Заслужений лікар
України, д.мед.н.,
професор



Лариса ОРКОВА
Директор Інституту
дERMАТОСКОПІЧНОЇ
БОЛЕХІМІОПАТОЛОГІЇ



Світлана ДЕЛЮК
Заслужений лікар
Інституту
дERMАТОСКОПІЧНОЇ
БОЛЕХІМІОПАТОЛОГІЇ

Від імені організаторів, бажасмо, щоб ця конференція, наповнена цікавими темами та досвідченими доповідачами, пройшла у плідних дискусіях, а наголовокеніце – принесла задоволення від отриманих нових знань і знайомств її учасникам.

Для справді хороших лікарів та науковців найважливіше у житті – ніколи не зупинятися на досягнутому, весь час прагнути до самовдосконалення та пошуку нових знань. Безсумнівно, нові знання отримані в рамках наукової конференції не раз стануть у нагоді у вашій практичній діяльності.

Технічний прогрес і розвиток сучасної медицини допомогли нам значно просунутися в лікуванні пацієнтів і рятіванні людських життів. За останні п'ять років, за даними всеукраїнського канцерреєстру, нам вдалося досягти зниження смертності від меланіноми на 78%. Це фантастичні цифри. За ціми відсотками – насправді, тисячі врятованих життів. Сьогодні ми вже виявляємо меланому на ранніх стадіях – і це збільшує шанси лікаря врятувати життя пацієнту. Даний захід – це ще один крок до того, щоб в Україні були тисячі лікарів, котрі володітимуть знаннями щодо ранньої діагностики та видалення небезпечних новоутворень шкіри.

Віriamo, що наш захід стане чудовим майданчиком для конструктивного діалогу та відкритих дискусій однодумців, об'єднаних спільним прагненням поглибитися своїми знаннями і досвідом, результатами наукових досліджень і практичної діяльності, обговорити з колегами найактуальніші проблеми та почути поради від фахівців заради спільної мети – зменшення смертності серед українців.

ОРГАНІЗАТОРИ:




вул. Б. Хмельницького 33/34, оф. 4
тел. (044) 234-08-26
моб. (067) 405-57-57
e-mail: congress@telederm.com.ua
www.derm-congress.com.ua

КОНФЕРЕНЦІЯ ПРОХОДИТЬ ЗА ПІДТРИМКИ ПАРТНЕРІВ:



ПРОГРАМА

- 8.00-9.00 – РЕЄСТРАЦІЯ УЧАСНИКІВ.
- 9.00-9.30 – ВІДКРИТТЯ КОНФЕРЕНЦІЇ. Вступне слово, презентація Української Асоціації Дерматоскопії Шкіри (УАДШ), Ольга Богомолеть, Лариса Оркова
- 9.30-10.00 – Оцінка зручності використання різних дерматоскопічних шкал в скринінговій практиці дерматолога, Олександр Туркєвич
- 10.00-10.30 – НОВОУТВОРЕННЯ ШКІРИ У ДІТЕЙ, Людмила Дерев'янка
- 10.30-11.00 – ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ДОБРОЯКІСНИХ І ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ, Кіра Кравець
- 11.00-11.30 – РІДКІСНІ ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ОЗНАКИ БЕЗПІГМЕНТНОЇ МЕЛАНОМИ. Аналіз клінічних випадків, Світлана Делюк
- 11.30-12.00 – РІЗНОМАНІТНІ МЕТОДИКИ ВИДАЛЕННЯ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ ТА ЇЇ ПРИДАТКІВ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД, Ольга Василенко
- 12.00-12.30 – СПОСОБИ ЗАКРИТТЯ ДЕФЕКТІВ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ, Марина Старицька
- 12.30-13.00 – КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ, ДІАГНОСТИКА І ТЕРАПІЯ ЕРИТРОПЛАЗИ КЕРА, В.В. Фраг
Ушми Венедикт
член оргкомітету
04.02.15
- 13.00-14.00 – ОБІД 
- 14.00-14.30 – ОСТАННІ ДОСЯГНЕННЯ У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ МЕЛАНОМИ ШКІРИ. За матеріалами конгресів EADO та ESMO 2016 року, Марія Кукушкіна
- 14.30-15.00 – ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБИОЗ, Крістіна Кочет
- 15.00-15.30 – ШКІРНІ ПРОЯВИ ВПЛ ІНФЕКЦІЇ. МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛАЗЕРА, Євген Колодченко
- 15.30-16.00 – ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПРИ СУДИННИХ ПУХЛИНАХ ШКІРИ ТА ДЕФЕКТАХ РОЗВИТКУ СУДИН, Ігор Саєв
- 16.00-16.30 – ГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИВНІВ РАКУ ШКІРИ, Олександр Коліда
- 16.30-17.00 – СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕЛАНОМИ ШКІРИ, Олена Кошик
- 17.00-17.20 – ВИКОРИСТАННЯ ТЕЛЕДЕРМАТОЛОГІЇ ПРИ РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ МЕЛАНОМИ ТА РАКУ ШКІРИ, Кіра Кравець, Наталія Семенов
- 17.20-17.40 – ОГЛЯД ПРИБОРІВ І ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ, Ігор Канчалаба
- 17.40-18.00 – ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ ЛІКАРЯ: КРИМІНАЛЬНА ТА ЦИВІЛЬНА (МАТЕРІАЛЬНА), Ірина Чудивець

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ Д. А. ПУШКИ



«МІСЦЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ В
МІЖДИСЦИПЛІНАРНОМУ ВИРІШЕННІ
ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»

науково - практична конференція
20 - 21 березня 2017 року

ПРОГРАМА

*Київська
участь конференції
президент*



*В.В. Брагун
04.02.19*

м. Київ

- ✦ **ГЕРПЕТИФОРМНИЙ ДЕРМАТИТ ДЮРНІНГА, ЯК ВІЗИТНА КАРТКА ТА КЛАСИЧНА МОДЕЛЬ ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ ЦЕЛІАКІЇ**
Губська О. Ю. (м. Київ)
- ✦ **ПІДХОДИ ДО МАРШРУТНОЇ КАРТИ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ АКНЕ**
Калюжна Л. Д. (м. Київ)
- ✦ **ІННОВАЦІЙНІ НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ АКНЕ**
Медведєва І. І. (м. Київ)
- 13.00 – 14.00 ПЕРЕРВА
- 14.00 – 17.00 _____
- Головну́чі:** Калюжна Л. Д., Айзятгулов Р. Ф.
- ✦ **ДЕМОНСТРАЦІЯ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ**
- ✦ **КІСТИ ШКІРИ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ**
Таран А. А. (м. Київ)
- ✦ **ДО ПИТАННЯ МОЖЛИВОЇ КОЛОНІЗАЦІЇ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ TRICHOMONAS TENAX И RENTATRICHOMONAS HOMINIS**
Федорич П. В. (м. Київ)
- ✦ **НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЗОВНІШНІХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗАЦЕА**
Гуценко Л. В. (м. Київ)
- ✦ **АКНЕЇФОРМНІ ДЕРМАТОЗИ: ОСОБЛИВОСТІ ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ДОГЛЯДУ**
Бардоса К. О. (м. Київ)
- ✦ **ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ**
Чернишов П. В. (м. Київ)
- ✦ **ЕСТЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ НАСЛІДКІВ ВИДАЛЕНЬ НОВОУТВОРЕНЬ ШКІРИ**
Таран А. А. (м. Київ)
- ✦ **ВІДРОДЖЕННЯ ФІТОТЕРАПІЇ В ДЕРМАТОЛОГІЇ, ПЕРЕВАГИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ**
Гречанська Л. В. (м. Київ)
- ✦ **ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РАКУ ШКІРИ**
Ошивалова О. О. (м. Київ)
- ✦ **КОМПЛЕКСНЕ ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ**
Кочет К. О. (м. Київ)
- ✦ **ШЛЯХИ КОНТРОЛЮ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ**
Мурзина Э. А. (м. Київ)
- ✦ **РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОНІХОМІКОЗІВ ЗГІДНО ПРИНЦИПІВ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**
Анфілова М. Р. (м. Вінниця)
- Вікторок, 21 березня**
- 09.30 - 15.00** _____
- ЕКСКУРСІЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНУ ФІРМУ «ДАРНИЦЯ»**
 (ЗА ПОПЕРЕДНІМ ЗАПИСОМ)
- ✦ **Міністерство охорони здоров'я України**
ІНСТИТУТ МЕДИЦИНСЬКОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.А. БОГДАНО
НАУКОВО-МЕДИЦИНСЬКИЙ ЦЕНТР
ДЛЯ ФАКУЛЬТЕТСЬКОГО НАВЧАННЯ
 (вул. Довженка, 105)
- Калюжна Л. Д.*
учасниця вебінару
професор
- В.В. Горбачук*
04.02.19