

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БОЙКО ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

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

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

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


_____ В.В. Бойко

Науковий керівник Возіанова Світлана Віталіївна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисгідротична екзема долонь і підшов (ДЕДП) – це дерматит кистей і стоп, що характеризується пухирцями від малих до великих розмірів з гістологічною картиною спонгіотичних везикул.

Дисертація присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання – підвищення ефективності лікування хворих на ДЕДП шляхом визначення індивідуальної чутливості до топічної кортикостероїдної терапії на основі оцінки клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання, молекулярно-генетичних показників і патогістологічних змін в ураженій шкірі.

Завдання дослідження:

1. Виявити клініко-епідеміологічні особливості хворих на ДЕДП, які чутливі та нечутливі до загальноприйнятої топічної кортикостероїдної терапії.
2. Оцінити молекулярно-генетичні показники індивідуальної чутливості до топічної кортикостероїдної терапії пацієнтів з ДЕДП.
3. Встановити патогістологічні особливості змін в ураженій шкірі хворих на ДЕДП, які чутливі та нечутливі до топічної кортикостероїдної терапії.
4. Визначити взаємозв'язок між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості до топічної кортикостероїдної терапії та патогістологічними змінами в шкірі пацієнтів з ДЕДП.

5. Розробити комплексне персоніфіковане лікування хворих на ДЕДП та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: ДЕДП (L30.1).

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

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

Під спостереженням перебували 111 хворих на хронічну дисгідротичну екзему різних ступенів тяжкості, які були проліковані за загальноприйнятою терапією: у стадії загострення використовувалися дезинтоксикаційні (реосорбілакт), гіпосенсибілізуючі (30,0 % натрію тіосульфат), антигістамінні (хлоропірамін, лоратадин, дезлоратадин) засоби. Зовнішнє лікування включало примочування з 2,0 % розчином борної кислоти, розчином риванолу. Протягом 10-14 днів у 29 хворих було досягнуто клінічне одужання, у 82 пацієнтів гострозапальні прояви хвороби регресували, але залишалися клінічні прояви хронізації процесу (поодинокі везикули, сухість, екскоріації, лущення, тріщини).

Для наукового дослідження й аналізу були включені 82 хворих на хронічну ДЕДП без гострозапальних проявів. Визначення генотипів *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* було проведене 68 пацієнтам, комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри – 57, імуногістохімічне (ІГХД) – 45.

Після вищезазначених обстежень 82 хворим на хронічну дисгідротичну екзему відповідно до міжнародного протоколу лікування була застосована перша лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності (мазь клобетазолу пропіонату 0,05 %) 1 раз на день

протягом 6 тижнів з подальшою оцінкою ефективності лікування. За результатами терапії через 6 тижнів пацієнти були поділені на дві групи: I-ша – 42 хворих, які були чутливими до проведеної топічної терапії (клінічне одужання або покращення), II-га – 40 осіб, які виявилися нечутливими до топічного лікування, тобто не отримали клінічного одужання. Був проведений порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних особливостей, молекулярно-генетичних показників, даних морфометричних змін в ураженій шкірі, імуногістологічних параметрів у двох групах.

При аналізі клініко-анамнестичних особливостей було встановлене наступне:

- у чутливих до топічного лікування пацієнтів тривалість захворювання реєструвалася найбільшою від 3 до 6 місяців (I-ша група – 31 (73,81 %), II-га – 8 (20,0 %) осіб; $P < 0,001$);
- у нечутливих пацієнтів захворювання було більш тривалим – від 1 до 5 років (13 (32,50 %) осіб II-ї групи проти 2 (4,76 %) – I-ї; $P < 0,05$) і від 5 до 10 років (11 (27,5 %) хворих II-ї групи та 3 (7,14 %) – I-ї; $P < 0,05$);
- перманентний перебіг у нечутливих пацієнтів зустрічався в 10,6 раза частіше порівняно з чутливою групою (II-га група – 32 (80,0 %), I-ша – 3 (7,14 %); $P < 0,05$).

Ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду оцінювався за індексом Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index (DASI). У групі чутливих до топічної терапії пацієнтів легкий ступінь клінічних проявів відмічався в 5,67 раза частіше, ніж у групі нечутливих хворих (I-ша група – 17 (40,48 %), II-га – 3 (7,50 %); $P < 0,001$); тяжкий зустрічався в 2,45 раза частіше в групі нечутливих пацієнтів (I-ша група – 11 (26,19 %), II-га – 27 (67,50 %); $P < 0,01$).

Важливим показником ефективності топічного лікування є поліморфізм гена *NR3C1*. Розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з ДЕДП залежно від відповіді на терапію показало, що наявність генотипу *646 CC* у хворих сприяла отриманню

позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом (17 пацієнтів (60,71 %) I-ї групи проти 11 (27,50 %) – II-ї; $\chi^2=7,502$; $P=0,007$).

Поліморфізм *C646G* за геном *NR3C1* мав суттєвий вплив на особливості та ступінь тяжкості клінічних проявів дисгідротичних уражень у хворих. Генотип *646 CC* був асоційований з легким перебігом захворювання, *646 CG* і *646 GG* – із середнім і тяжким.

Порівняльна об'єктивна оцінка морфофункціонального стану ураженої шкіри в обох групах хворих не дала достовірної відповіді щодо можливого результату застосованої терапії. Об'єктивно оцінити зміни кількісних та якісних показників патологічного процесу в шкірі дозволило ПХД.

Використання моноклональних антитіл (МАТ) до CD4+, C3 та C4d фракцій комплементу є найбільш інформативним і достовірним. При аналізі кількісних показників CD4+ клітин, виразності експресії депозитів C3 та C4d фракцій комплементу в ураженій шкірі відмічався зв'язок з генетичним підтипом пацієнта та тяжкістю перебігу хвороби. Було встановлено, що кількість позитивних CD4+ клітин, виразність експресії C3 та C4d фракцій комплементу зменшувалися відповідно до тяжкості перебігу дерматозу, особливо у хворих з генотипом *GG*.

За 6 тижнів лікування топічним стероїдом 42 (51,20 %) пацієнти (I-ша група) отримали позитивний ефект від терапії (клінічне одужання та покращення клінічних проявів) ($\chi^2=5,042$; $P=0,025$). Хворим, які були нечутливими до топічного лікування, була запропонована системна терапія циклоспорином по 50 мг двічі на день. З різних причин від лікування відмовилися 15 пацієнтів, 25 осіб з перманентним перебігом захворювання пройшли курс терапії циклоспорином. Протягом 12 тижнів лікування в 16 пацієнтів було отримане клінічне одужання, 6 – клінічне покращення. Не одержали ефекту від лікування 3 (12,0 %) особи.

Тривалість ремісії протягом року спостереження після прийому циклоспоринолу склала ($180,69 \pm 7,72$) днів.

Був вперше запропонований спосіб персоніфікованого патогенетичного

лікування хворих на ДЕДП з урахуванням різних генотипічних варіантів *C646G* гена *NR3C1* та особливостей імуногістохімічних змін у шкірі.

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

SUMMARY

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

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

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

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

Research objective:

1. Identify clinical and epidemiological features of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles, which are sensitive and insensitive to conventional topical therapy.
2. Establish molecular genetic parameters of individual sensitivity of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles to topical therapy.
3. Determine the pathohistological features of changes in the affected skin of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles, which are

sensitive and insensitive to conventional topical therapy.

4. Establish the relationship between molecular genetic parameters of individual sensitivity of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles to topical therapy and pathohistological changes in the skin.

5. Develop a comprehensive personalized treatment of patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles and evaluate its effectiveness.

Object of research is dyshidrotic eczema of the palms and soles (L30.1).

Subject of research – clinical manifestations and epidemiological features of the course in patients with dyshidrotic eczema of the palms and soles; molecular genetic parameters (genotypes *CC*, *CG*, *GG* according to the polymorphic variant *C646G* of the *NR3C1* gene) of individual sensitivity of patients to topical therapy; general histological, morphometric and immunohistochemical (CD4, CD20, CD138, C3, C4d, S100) changes of the affected skin.

Research methods: clinical, pathohistological (general histological, morphometric, immunohistochemical), molecular genetic, statistical methods.

111 patients with chronic form of dyshidrotic eczema of various degrees of severity, who were treated with conventional therapy, were observed: in the acute stage – detoxification agents (reosorbilact); hyposensitizing agents (30,0 % sodium thiosulfate); antihistamines (chloropyramine, loratadine, desloratadine). External treatment: lotions with 2,0 % boric acid solution, rivanol solution. Clinical recovery was achieved in 29 patients, symptoms of acute inflammation of the disease were regressed in 82 patients, but there were clinical manifestations of chronicity of the process: single vesicles, dryness, excoriation, peeling, cracks.

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

After the above-mentioned examinations, 82 patients with chronic

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

The analysis of clinical and anamnestic features revealed:

- the duration of the disease was recorded from 3 to 6 months in patients sensitive to topical treatment. (Group I – 31 (73,81 %) patients, Group II – 8 (20,0 %) patients), $P < 0,001$;
- in insensitive patients the disease was more prolonged: from 1 to 5 years – 13 (32,50 %) patients of Group II against 2 (4,76 %) patients of Group I, $P < 0,05$ and from 5 to 10 years. – in 11 (27,5 %) patients of Group II and 3 (7,14 %) patients of Group I, $P < 0,05$;
- permanent course was 10,6 times more frequent in insensitive patients compared with the sensitive group (Group I – 3 (7,14 %), Group II – 32 (80,0 %), patients), $P < 0,05$;

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

An important indicator of the effectiveness of topical treatment is the polymorphism of the *NR3C1* gene. The distribution of the polymorphic variant of the *NR3C1* gene (*C646G*) in patients with DEPS, depending on the response to treatment, showed that the presence of genotype *646 CC* in patients leads to a positive result with topical steroid treatment (17 patients (60,71 %)

Group I against 11 patients (27,50 %) of Group II), ($\chi^2=7,502$; $P=0,007$).

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

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

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

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

The duration of remission within a year of observation after taking cyclosporine was $180,69 \pm 7,72$ days.

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

dermis.

Key words: dyshidrotic eczema of the palms and soles, polymorphic variant *C646G* of the *NR3C1* gene, CD4 positive, C3 and C4d complement fractions, treatment.

Список публікацій здобувача

1. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротична екзема долоней та підшов: сучасний погляд на проблему. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 25. Київ; 2016, с. 591-9.

2. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротичні ураження долоней та підшов. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;1-2(5):7-12.

3. Возіанова СВ, Горовенко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27. Київ; 2017, с. 230-8.

4. Возіанова СВ, Горовенко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASI, шкали оцінки HECSI та поліморфізму *C646G* за геном *NR3C1*. Дерматол. та венерол. 2017;78(4):21-5.

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

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

7. Vozianova S, Dyadyk O, Boyko V, Radkevich Y. Genetic-

morphological peculiarities of response to standard therapy in patients with dyshidrotic eczema of palms and soles. *Wiad. Lek.* 2018;LXXI(9):1707-13.

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

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

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

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

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

13. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Призначення циклоспорину хворим на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних показників. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи в сучасній

дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики; 2019 Лист 21-22; Харків: ДУ Інститут дерматології та венерології НАМН України; 2019, с. 71.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ	24
1.1. Сучасний погляд на етіологію та патогенез дисгідротичної екземи долонь і підошов	26
1.2. Особливості клінічних проявів дисгідротичної екземи долонь і підошов	32
1.3. Роль спадковості та значення молекулярно-генетичних досліджень у дерматології	33
1.4. Патоморфологічні зміни при дисгідротичній екземі	40
1.5. Сучасні методи лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підошов	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на хронічну дисгідротичну екзему долонь і підошов	48
2.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження	52
2.3. Морфологічні методи дослідження	56
2.4. Статистичні методи дослідження	58
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ	61
РОЗДІЛ 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ ДО ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ	76
РОЗДІЛ 5. ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН В УРАЖЕНІЙ ШКІРІ У ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ	

	14
ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ	82
5.1. Загальна характеристика гістологічних змін в ураженій шкірі хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов	82
5.2. Морфометрична характеристика гістологічних змін в ураженій шкірі хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов	87
5.3. Імуногістохімічні особливості патологічного процесу у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов	89
5.4. Взаємозв'язок між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов до топічної глюкокортикостероїдної терапії та патогістологічними змінами в ураженій шкірі	101
РОЗДІЛ 6. ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ З ОЦІНКОЮ ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ	107
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
Додаток А	160
Додаток Б	163
Додаток В	164

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ДЕД	дисгідротична екзема долонь
ДЕДП	дисгідротична екзема долонь і підошов
ДЕК	дисгідротична екзема кистей
ДЕП	дисгідротична екзема підошов
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКР	екзема кистей рук
ІХД	імуногістохімічне дослідження
МАТ	моноклональні антитіла
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
Шкала HECSI	Hand Eczema Severity Index
DASI	Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index
GCR	глюкокортикостероїдний рецептор
GR/NR3C1	ген глюकोкортикостероїдного рецептора

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Дисгідротична екзема долонь і підшов (ДЕДП) – це дерматит кистей і стоп, що характеризується пухирцями від малих до великих розмірів з гістологічною картиною спонгіотичних везикул. [17] ДЕДП відносять до групи ендогенних екзематозних дерматитів, проте захворювання може загострюватися під впливом екзогенних факторів. Атопія також може бути фактором схильності до розвитку ДЕДП. [80] Згідно з даними різних авторів, поширеність захворювання становить приблизно 10 %. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки. [106,165] Загалом екзема кистей рук (ЕКР) складає 9-35 % усіх професійних захворювань і від 80 % усіх професійних контактних дерматитів. [165]

Найбільш поширеними провокуючими факторами є: контакт з водою, використання хімічних засобів, пологи, професійні шкідливості (автоолії, парфуми, метали, цемент). [106,113,121,131,167] Перебіг захворювання варіює від легкого до тяжкого, в більшості випадків ДЕДП має хронічний рецидивуючий характер. Згідно з оцінками різних авторів, від 5 до 7 % пацієнтів з ДЕДП мають хронічні тяжкі прояви хвороби та важко піддаються традиційному топічному лікуванню. [100,116,153,185]

ЕКР складає приблизно 10 % серед дерматологічних захворювань. [177,191] Від 20 до 37,7 % належать везикулярній рецидивуючій дисгідротичній екземі долонь (ДЕД). [57,145,191] Для ДЕДП характерні тривалий клінічний перебіг, рефрактерність до проведеної терапії, виражений психологічний і фізичний дискомфорт, зниження якості життя та значні економічні витрати на лікування даної нозології. [138] Загалом індекс якості життя хворих на ЕКР з важким перебігом навіть нижчий за показник пацієнтів з псоріазом та атопічним дерматитом. В осіб з важкими формами ЕКР, що складають 4-5 %, визначаються високий рівень неспокою та депресії, схильність до суїциду. [156]

Етіологія та патогенез ДЕДП залишаються до кінця нез'ясованими. Дану патологію прийнято вважати поліетіологічним захворюванням завдяки складному комплексу етіологічних і патогенетичних факторів, водночас переважне значення тих чи інших екзогенних та ендогенних впливів залишається суперечливим. [2,48]

У хворих на ДЕДП реєструють порушення в центральній нервовій системі, дисбаланс нейроендокринної сфери, розлади функції травного тракту, обмінних процесів. [2,54] Тригерними факторами можуть бути частий контакт з водою, детергентами, зміна температурного режиму (переважно високі температури). [92]

Кисті є найбільш поширеним місцем локалізації дерматозу в результаті більшої схильності до впливу подразників і алергенів. Контактні дерматити зустрічаються частіше, ніж алергічні. [92] Актуальним залишається вивчення патогенетичних механізмів хронічного перебігу екземи, серед яких важливе місце посідають генетичні та патоморфологічні особливості розвитку процесу. [63,76]

Нині не викликає сумніву той факт, що впровадження в клінічну практику досягнень в області фармакогенетики створює можливість для індивідуалізації фармакотерапії. Ідентифікація відповідного алельного варіанта, що зумовлює зміну фармакокінетики та/або фармакодинаміки лікарського засобу, дозволяє скорегувати терапію (дозу, кратність), підвищити її ефективність і безпеку. [33] Недостатньо ефективна та безпечна фармакотерапія залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Згідно з даними різних авторів, у 10-40 % пацієнтів застосування лікарських засобів виявляється неефективним, водночас у 10 % розвиваються небажані лікарські реакції. [55]

Саме генетично обумовлені індивідуальні особливості хворого відіграють значну роль у виникненні та перебігу захворювання, впливають на ефективність терапії. [23,26,179] Розуміння генетичних детермінант реакції на препарат може призвести до покращення стану пацієнта. Прогнозуючи

результат лікування, лікарі зможуть реалізувати кінцеву мету індивідуалізованої терапії. [87] Систематичний пошук зв'язків між генотипами пацієнтів з різними нозологіями та їхніми клінічними фенотипами являє собою одну з центральних проблем клінічних досліджень. [107]

В Україні нині не існує уніфікованого протоколу лікування екземи, тому терапія залежить від форми та стадії захворювання, повинна бути комплексною й індивідуалізованою. З урахуванням рекомендацій міжнародного протоколу лікування ДЕДП до I-ї лінії терапії відносять призначення топічних глюкокортикостероїдних засобів терміном до 6 тижнів. [101] Тривале місцеве застосування глюкокортикостероїдних препаратів, що володіють потужним позитивним впливом на різні ланки патогенезу багатьох дерматозів, надає унікальну можливість безпосередньо впливати на осередки ураженої тканини і в такий спосіб призупиняти запальний процес у шкірі локально, не вдаючись до системного лікування.

Як зазначають багато дослідників, лікування хворих на ДЕДП є складним завданням, ефективної терапії дерматозу нині не існує. [89,101] Дисгідротична патологія відрізняється тенденцією до раптових загострень. Хронічні форми зазвичай персистують, важко піддаються лікуванню, що з часом часто вимагає різних видів комбінованої терапії. [159]

Враховуючи вищенаведене, можна констатувати, що науковий пошук нових патогенетичних механізмів розвитку дисгідротичної патології та розробка персоніфікованого лікування хворих на цей дерматоз з урахуванням імуногістохімічних особливостей і молекулярно-генетичних показників є одним з актуальних завдань сучасної дерматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему "Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу

фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля” (№ держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.).

Мета дослідження.

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

5. Розробити комплексне персоніфіковане лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: ДЕДП (L30.1).

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

шкіри.

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

Наукова новизна отриманих результатів.

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

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

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

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

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблений і впроваджений у практику новий спосіб комплексного

патогенетичного лікування хворих на ДЕДП з урахуванням патоморфологічних і генетичних особливостей (патент України № 127662 від 10.08.2018 р. “Спосіб вибору оптимальної терапії лікування дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів”).

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

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

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

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

(м. Ужгород, від 16 грудня 2019 р.).

Особистий внесок здобувача.

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

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

Апробація матеріалів дисертації.

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

Публікації.

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

Структура та обсяг дисертації.

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

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ

ДЕДП – це дерматит кистей і стоп, що характеризується пухирцями від малих до великих розмірів з гістологічною картиною спонгіотичних везикул. [17,191] Термін “дисгідроз” був запропонований Фоксом у 1873 році, щоб описати хворобу долонь і підшов, яка, ймовірно, розвивалася через розлад потових залоз. Публікації протягом останніх 135 років показали відсутність зв'язку між дерматозом і потовими залозами. [163,173] З часом було визнано, що патологічний стан не має нічого спільного з дисфункцією потових залоз. [62,135] За локалізацією можливі дисгідротичні ураження долонь і підшов як окремо, так і разом. [188] Ураження виключно долонь становлять 70,0 %, виключно підшов – 10,0 %, долонно-підшовні форми складають 20,0 %. [113] Згідно з даними різних авторів, поширеність даного дерматиту коливається від 2,0 до 8,9 % населення. [82] Дисгідротична екзема становить від 5,0 до 20,0 % усіх випадків дерматитів кистей. [65,67,85,150] У доступних літературних джерелах вказівок на розповсюдженість дисгідротичної екземи стоп не виявлено. Патологічний стан частіше зустрічається в спекотну пору. [61] Піковий вік початку ДЕДП становить від 20 до 30 років. [67] Гендерної різниці в розвитку захворювання не виявлено. [181].

ДЕДП відносять до групи ендогенних екзематозних дерматитів, проте захворювання може загострюватися під впливом екзогенних факторів. Згідно з даними різних авторів, до найбільш вагомих факторів, що можуть викликати появу дисгідротичних проявів, належать: грибкові інфекції, аутосенсibiliзаційний дерматит (дерматофітні інфекції) та контактна алергія. [65,78,137,163] Атопія також може бути фактором схильності до розвитку

ДЕДП. [89,121,177] У дорослих з наявністю атопічного дерматиту існує ризик виникнення екзематозних проявів або депресії, що збільшується залежно від прогресування ступеня тяжкості з 2,5 до 3-х разів. [86] У літературі описана рідкісна аутосомно-домінантна форма дисгідротичної екземи. [85]

Закордонні дослідники виділяють екзему з переважним ураженням кистей рук, що вважається найпоширенішою серед шкірних хвороб. [69] За даними популяційного дослідження 2005 р. за участю 20000 дорослих осіб у Gotenbурg (Швеція) поширеність даної нозології становила 5,4 %. Водночас серед жінок частота виявлення була в 2 рази вищою, ніж серед чоловіків. Аналогічне дослідження проводилося в Швеції 20 роками раніше, тоді рівень поширеності становив лише 2,8 %. [141] Водночас дослідники відзначають, що найголовнішим чинником ризику розвитку цього виду екземи була асоціація з атопічним дерматитом. [90] Згідно з дослідженням, проведеним у Данії серед школярів у віці 14-15 років, у 24,5 % дітей з екземою з переважним ураженням кистей рук в анамнезі спостерігався атопічний дерматит і лише 5,1 % школярів, які не мали атопічного дерматиту, мали екзему. [146]

Екзема кистей рук (ЕКР) складає приблизно 10,0 % серед дерматологічних захворювань. [177,191] Згідно з даними різних авторів, серед екземи кистей від 20-25 до 37,7 % належать везикулярній рецидивуючій ДЕД. [57,145,191] Для ДЕДП характерні тривалий клінічний перебіг, рефрактерність до проведеної терапії, виражений психологічний і фізичний дискомфорт, а також зниження якості життя пацієнтів і значні економічні витрати на лікування даної нозології. [70,84,116,176] Загалом індекс якості життя хворих на екзему кистей рук з важким перебігом навіть нижчий за показник пацієнтів з псоріазом і атопічним дерматитом. [156] У хворих з важкими формами ДЕДП, які складають 4,0-5,0 %, визначаються високий рівень неспокою та депресії, схильність до суїциду. [156]

1.1. Сучасний погляд на етіологію та патогенез дисгідротичної екземи долонь і підшов

Етіологія та патогенез ДЕДП залишаються до кінця нез'ясованими. Дану патологію заведено вважати поліетіологічним захворюванням через складний комплекс етіологічних і патогенетичних факторів. Водночас переважне значення тих чи інших екзогенних та ендогенних впливів залишається суперечливим. [17,48]

Низка авторів вважають ДЕДП проявом неспецифічної реакції у відповідь на різні провокаційні фактори, як-от атопічна екзема, контактна алергія чи мікоз, але багато випадків також класифікуються як ідіопатичні. [17,171] Захворювання резистентне до лікування, тому дослідження з урахуванням нових терапевтичних можливостей при дисгідротичній екземі є важливим і актуальним.

ДЕДП може розвиватися в пацієнтів з атопічним дерматитом, алергічним контактним дерматитом, професійними алергічними дерматитами, травмами, опіками шкіри, нервово-психічними травмами чи нервовим перенапруженням.

Існують декілька теорій виникнення екзематозних уражень, серед яких особливе значення належить алергічній, імунній, неврогенній, спадковим та ендокринним факторам. [24,175,193] Особлива увага приділяється різним шлунково-кишковим розладам, патології підшлункової залози, печінки, а також хронічним інфекціям. [63,175,193] Контакти з різними біологічними (пилкок рослин) і хімічними (мінеральні оливи, смоли, хром, нікель тощо) речовинами, ароматизаторами, що входять до складу мийних засобів, шампунів, парфумів, кремів також можуть викликати екзематозні ураження. [115,122] Тригерними факторами можуть бути частий контакт з водою, детергентами, зміна температурного режиму (переважно високі температури). [63]

Провідну роль у виникненні дисгідротичної екземи відіграє алергічна

складова. Патогенетичними факторами вважають алергічну перебудову організму, що може проявлятися підвищеною чутливістю шкіри до низки антигенів, а також імуногенетичні особливості (асоціації з антигенами HLA-B22 та HLA-C1) організму. [2,39,57,131] Дендритні клітини (CD11c+, плазмоцитоїдні й епідермальні дендритні клітини) істотно стимулюють проліферацію Т-клітин в ураженій шкірі хворих на екзему. [110,140] Цитокіни (IL-12, IL-23, IL-15, IFN- α TNF- α) є важливими складовими, що беруть участь у розвитку екзематозних проявів і секретуються дендритними клітинами. Цитокіни викликають клональну проліферацію антиген-специфічних CD4+ лімфоцитів, які при повторному потрапленні антигену забезпечують формування вторинної імунної відповіді на конкретний антиген. Повторні контакти з антигеном можуть призвести до рецидивуючого перебігу захворювання, розвитку полівалентної сенсibiliзації й екзематозного процесу. Ступінь чутливості може знижуватися, якщо рівень впливу збудника не буде підвищуватися при повторному впливі, але при високому початковому рівні чутливості він може залишатися протягом усього життя. [64]

Однією з причин виникнення та розвитку багатьох дерматозів є дія алергенів, які називають антигенами та гаптенами (неповноцінні алергени), що можуть викликати різні процеси сенсibiliзації та, на певному етапі, алергічні реакції. Залежно від походження розрізняють екзо- й ендоалергени. Екзоалергени поділяються на інфекційні та неінфекційні алергени. До інфекційних алергенів належать вірусні, бактеріальні, паразитарні, а також грибкові, неінфекційних – побутові, хімічні, епідермальні, харчові, інсектні та пилкові алергени. Ендоалергени являють собою алергени, що утворюються в самому організмі. До них можуть належати природні тканини (колоїд щитоподібної залози, нервова тканина, кришталік ока) або антигени, що утворюються в тканинах під впливом деяких хімічних і фізичних факторів, і комплекси тканинних сполук з токсинами мікробних тіл чи антигенами.

Серед алергічних контактних дерматитів такі, що викликаються іонами нікелю (Ni^{2+}), складають значну частину алергодерматозів. [78,168] Згідно з даними сучасних досліджень, при вивченні цитокінів TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23 при хронічних і гострих екземах у пацієнтів з алергічними контактними дерматитами спостерігалася наявність картини змішаних Т-клітин підтипів цитокінів (Th/Tc). TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-13, IL-17 мали більшу поширеність при хронічній екземі, IL-2, IL-23 – гострій, IL-10 мали однакову поширеність при обох екземах. Але статистично значущою виявилася поширеність IL-4 й IL-13 при хронічній екземі. [168]

Нині спостерігається виражене зростання захворюваності на алергічні дерматози в усьому світі. Вони зустрічаються в усіх регіонах світу в осіб обох статей, у різних вікових групах і складають близько 10,0-15,0 % в усьому світі. [178] Крім того, спостерігається наростання тяжкості перебігу та торпідності алергодерматозів до терапії, що проводиться. [144]

Одним з основних дерматозів, у виникненні та розвитку якого провідним є алергічний компонент, вважається екзема. [22,34,115,164] Детальне вивчення та дослідження етіології та патогенезу, а також клінічних особливостей екземи з урахуванням вибору оптимального лікування є важливими та значущими проблемами сучасної медицини. Це пов'язане з високим рівнем захворюваності, постійно рецидивуючим перебігом, значним зростанням кількості провокуючих факторів, недостатньою ефективністю загальноприйнятого лікування та необхідністю комплексної терапії з урахуванням рекомендацій фахівців різних спеціальностей. [5,45,46]

Основними завданнями лікувальних і профілактичних заходів при алергічних захворюваннях шкіри є: послаблення або повне усунення свербіжів та запальних проявів у шкірі, відновлення структурних і функціональних складових шкіри (нормалізація ліпобалансу та гідробалансу), а також запобігання розвитку важких форм даних нозологій, що ведуть до зниження якості життя пацієнтів.

Згідно з даними різних авторів, головним діагностичним дослідженням,

що має бути проведеним у всіх пацієнтів з гострим або хронічним дерматитом (екземою), в яких існує підозра чи необхідно виключити алергічну природу, незалежно від віку чи анатомічної локалізації є патч-тестування. [123,154] Патч-тестування – це інструмент для відтворення в клінічних умовах міні-моделі алергічного контактного дерматиту з використанням алергенів. [111] Патч-тест – єдине наукове дослідження, що підтверджує діагноз алергічного контактного дерматиту. [189] Завдяки високій достовірності отриманих результатів, простоті методики та її безпеці, патч-тестування, відповідно до сучасних Європейських і Американських протоколів, є базовим дослідженням, “золотим” стандартом діагностики алергічного контактного дерматиту. [109] Пацієнти з дисгідротичними ураженнями мають приблизно 63,0 % позитивних результатів при проведенні патч-тестування. [65] Екзема долонь має різні клінічні особливості та складну етіологію. Алергічний контактний дерматит є важливою причиною виникнення дисгідротичних уражень, яку можна виявити за допомогою тесту пластиру для виявлення збудників алергії. Для покращення терапевтичного результату при лікуванні рецидивуючих хронічних форм дисгідротичних уражень застосування патч-тестування виявляється важливим і необхідним. [154]

Імунне запалення шкіри на тлі пригнічення клітинної ланки імунітету (зниження активності цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-хелперної активності лімфоцитів зі зменшенням їхньої кількості) зі свого боку призводить до порушень гуморального імунітету та пригнічення неспецифічної резистентності (дисфункція неспецифічних факторів захисту (поліморфноядерні лейкоцити, лізоцим, фактори комплементу, катіонні білки), що підвищує ймовірність приєднання вторинної мікрофлори, а також сприяє хронізації вже наявних вогнищ). [133]

На користь невrogenної теорії розвитку екземи свідчить те, що в пацієнтів висипання супроводжуються свербіжем, розташовуються симетрично, пов'язані з емоційними стресами та психотравмами. [145]

Основою цієї екзематозної реакції вважаються функціональні зміни шкіри, зокрема її нервово-рецепторного апарату. [20,47] Опосередковано підтверджують невrogenний характер патогенезу екземи позитивні результати, що нерідко відзначаються при застосуванні гіпнотерапії, електросну, седативних засобів. [53]

Різноманітні зовнішні чинники сприяють розвитку екзематозного процесу та функціональним порушенням шкіри. [27] На думку деяких авторів, тривалий вплив на шкіру екзогенних факторів може сам собою стати причиною функціональних змін центральної нервової системи, а отже, сприяти виникненню екзематозної реакції (шкірно-шкірний рефлекс). [30,38,40] З цього погляду може бути пояснений процес вторинної екзематизації, тобто виникнення екземи на тлі іншого шкірного захворювання (дерматиту, піококових епідермодермітів тощо). [19,43] Порушення з боку нервової системи виражаються в вегетативному дисбалансі (переважання активності парасимпатичної системи над симпатичною), підвищенні чутливості шкірних рецепторів і розвитку нейrogenного запалення. [53] У хворих з екземою в шкірі відзначається стійке підвищення рівня ацетилхоліну, який є одним з факторів, що сприяє підвищенню проникності судин, розвитку запалення та свербіжу. [172]

Екзему можуть спровокувати психічні травми, нервові перенапруження, вегетативно-судинна дистонія, різні психічні розлади. [92] Нині збільшуються докази на підтримку двостороннього зв'язку між психологічними чинниками та запальними розладами шкіри. [53,155]

Циклічне повернення хвороби через досить ритмічні тимчасові інтервали є підставою для виділення річного та піврічного типів рецидивуючої екземи. Цей зв'язок обумовлений постійною взаємодією між нервовою й імунною системами, що забезпечується нейропептидами та гормонами, з одного боку, цитокінами – з іншого. [104]

Запальний процес у шкірі зумовлений підвищеною чутливістю нервових закінчень до різних зовнішніх подразників. В основі цієї реакції

лежить секреція клітинами Меркеля комплексу нейропептидів у відповідь на подразнення шкірних нервів, що зі свого боку викликає розвиток серозного запального набряку сосочкового шару дерми, спонгіозу шипуватого шару епідермісу з формуванням у ньому класичних спонгіотичних везикул. [54]

Згідно з літературними даними, важливою патогентичною ланкою є генетичне підґрунтя розвитку екземи. Більшість іноземних досліджень були зосереджені на вивченні генів, що асоціювалися з астмою/атопією та були досліджені стосовно зв'язку з екземою. Як мінімум 20 генів були визнані статистично значущими у виявленні асоціації з екземою, але лише шість асоціацій були повторені в двох чи більше незалежних дослідженнях: IL4, Interleukin-4 receptor (IL4R), Mastcellchymase (CMA1), Serineproteaseinhibitorkazal-type 5 (SPINK5), Filaggrin (FLG). [76,77,126,139] Більшість досліджень щодо генетичних причин атопії й екземи спочатку були зосереджені на системній імунній відповіді, що характерно показувало переважання TH2 відповіді та підвищений рівень IgE.

Останнім часом інтерес багатьох дослідників зосереджений на специфічних для шкіри генах, що беруть участь у шкірному імунитеті, запаленні, а також епідермальній бар'єрній функції. [126] Незважаючи на те, що гени можуть бути класифіковані відповідно до їхнього основного функціонального значення, чітко виражений взаємозв'язок між системним, шкірним імунитетом (як вродженим, так і набутим) та епідермальним бар'єром, що має ключову функцію в обмеженні надходження алергенів та інфекційних агентів. [76]

При екземі встановлені виражені порушення стану глюкокортикоїдної та тиреоїдної ланок ендокринної системи: підвищення вмісту адренкортикотропного гормону, кортизолу, тиреотропного гормону, трийодтироніну. [52] При хронічному перебігу екземи спостерігається функціональна недостатність гіпофізарно-надниркової системи з підвищенням парасимпатичних медіаторів у шкірі, що різко збільшує чутливість гладких м'язових клітин і проникність стінок судин.

[52] При тривалому перебігу екзематозного процесу підвищена активність щитоподібної залози виявлена в осіб з рідкими рецидивами хвороби. Її можна розцінювати як адаптивну реакцію, спрямовану на збереження гомеостазу в умовах наявних функціональних резервних можливостей щитоподібної залози. У хворих із частими рецидивами хвороби функціональна активність щитоподібної залози знижена. Це може свідчити про зменшення її резервної функції. [169]

1.2. Особливості клінічних проявів дисгідротичної екземи долонь і підшов

Згідно з літературними даними, дисгідротична екзема вважається хронічною, якщо вона триває більше 3-х місяців або має рецидиви два або більше разів на рік. [99,101] Чим довше зберігається захворювання, тим сильніша його тенденція перейти в хронічну форму навіть після усунення провокуючого фактора, якщо він був визначений. [74] Низка авторів вважають дисгідротичну екзему хронічною при тривалості захворювання понад 6 місяців. [106]

Хвороба має хвилеподібний перебіг: після регресу гострозапальних змін, зменшення проявів інфільтрації та ліхенізації наставали загострення, що клінічно проявлялися появою нових везикул, мокнуття й інших симптомів, характерних для ДЕДП.

Типова для звичайної екземи клінічна картина з появою мікроевезикул описана в низці досліджень. [21,145] Визначено, що дисгідротична екзема локалізується в ділянках долонь і підшов, бічних поверхонь пальців і проявляється сагоподібними пухирцями з щільною покривкою діаметром від 1 до 5 мм (іноді багатоканальними) на тлі незначної гіперемії. Пухирці або розкриваються, перетворюючись в ерозії, або підсихають з утворенням плоских кірочок жовтуватого

кольору. Іноді пухирці зливаються у великі багатокамерні везикули. Осередок дисгидротичної екземи чітко відмежований від здорової шкіри та нерідко буває оточений за периферією роговим “комірцем”, за межами якого в періоди загострення з’являються нові пухирці. Поступово, збільшуючись у розмірах, вогнище ураження може розповсюджуватися на тильні поверхні кистей або стоп. Для гіперкератотичної форми характерні присутність еритематозних інфільтрованих бляшок з поверхневими та глибокими тріщинами, втрата еластичності шкіри, відчуття болю. [49,68] У низці випадків можливе приєднання вторинної інфекції з розвитком лімфангіїту та лімфаденіту. Така форма ДЕДП може являти собою вторинну шкірну реакцію при грибкових, піококових ураженнях, що свідчить про наявність у хворих гіперергічного стану. [37] Типовим є помірний, часом сильний, свербіж, що передуює спалаху захворювання або рецидиву. [57]

1.3. Роль спадковості та значення молекулярно-генетичних досліджень у дерматології

Практична медицина орієнтована на сукупність клінічних характеристик, що властиві для індивіда на певній стадії розвитку, для уточнення й опису певних захворювань. У минулому для вирішення цього завдання використовувалися недосконалі порівняно з сучасними методи оцінки, що ускладнювало диференціювання різних нозологій. З часом, в епоху розвитку передових технологій, стало доступним застосування молекулярних досліджень. Цей напрям набув особливого практичного застосування в дерматології. Клінічні прояви різних дерматологічних захворювань можуть бути подібними. У таких випадках патоморфологічні показники та молекулярно-генетичні ознаки є більш достовірними для проведення диференційної діагностики. [107,108,157]

Незважаючи на чисельні дослідження, етіологія та патогенез дисгідротичної патології ще значно залишаються невивченими, проте очевидним є те, що, крім впливу зовнішніх факторів, що запускають появу екземи, важливе значення в механізмах розвитку патології має генетична складова. Саме особливості молекулярно-генетичних механізмів зумовлюють зростання ризику розвитку патологічного запального процесу в шкірі. [33] Нині не викликає сумніву той факт, що впровадження в клінічну практику молекулярно-генетичних досліджень сприяло новим досягненням, а саме розробці фармакогенетичних підходів, і створило нові можливості для персоніфікованого лікування. Ідентифікація відповідного алельного варіанта гена, що зумовлює зміну фармакокінетики та/або фармакодинаміки лікарського засобу, дозволяє скорегувати терапію (дозу, кратність), підвищити ефективність і безпеку лікування пацієнта. Водночас, незважаючи на такі можливості, недостатньо ефективна та безпечна фармакотерапія залишається однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Згідно з даними різних авторів, у 10,0-40,0 % пацієнтів застосування лікарських засобів виявляється неефективним, у 10,0 % розвиваються небажані лікарські реакції. [33] Отже, враховуючи, що індивідуальні генетичні особливості хворого відіграють значну роль у виникненні та перебігу захворювання, а також впливають на ефективність терапії, їх виявлення є пріоритетним напрямом науки та клінічної медицини. [23,179]

Мутації, ідентифіковані в генах, що кодують визначені структурні білки, лежать в основі патологій різних генодерматозів. [108] Протягом останніх декількох десятиліть був досягнутий значний прогрес у визначенні генів, що лежать в основі виникнення різних шкірних захворювань і широкого спектра фенотипів. Останнім часом почали активно досліджуватися генетичні складові, що пояснюють розвиток шкірних захворювань з тяжким перебігом. Вивчаються локуси відповідних за морфологічними проявами генів, що можуть бути причетними до появи

різних фенотипічних проявів захворювання та відповіді на стандартні схеми лікування. [91,97,118,187]

Протягом останніх десятиріч гістологічні, ультраструктурні й імунологічні дослідження сприяли формуванню напрямів роботи з виявлення молекулярних основ провідних патогенетичних механізмів, що лежать в основі патологій деяких успадкованих шкірних захворювань. Для цього також використовувалися досліди на тваринах, в яких для вивчення функції окремих генів здійснювали їх блокування, щоб чітко встановити зв'язок з патогенезом захворювання та розвитком конкретних проявів для кожної патології. [97]

Такий підхід до вивчення й організації досліджень найбільш припустимий і для вивчення шкірних захворювань, при яких інформація про дефектний генний продукт (тобто кератинова проміжна складова) та його біологічну функцію може бути використана для ідентифікації захворювання. Класичним прикладом застосування цих підходів є відкриття мутацій у кератиноцитах базальних і надбазальних шарів епідермісу, що лежать в основі аутосомно-домінантного захворювання шкіри – бульозного епідермолізу й епідермолітичного гіперкератозу. [76]

Аналогічно бульозному епідермолізу в літературних джерелах описаний рідкісний іхтіоз – епідермолітичний гіперкератоз, який раніше називався бульозною вродженою іхтіозіформною еритродермією, що характеризується цитолізом у надбазальній частині епідермісу та гіперпроліферацією базальних кератиноцитів. Близько 30 років потому було відомо, що недиференційовані кератиноцити, експресуючи *KRT5* і *KRT14*, вимикають ці гени, щоб потім експресувати *KRT1* і *KRT10*, що є маркерами кінцевої диференціації. [76]

При міграції базальних кератиноцитів до надбазального шару епідермісу супрабазальні клітини припиняють транскрипцію *K5* і *K14*, але замість цього експресують *K1* і *K10*. Мутації або *K1*, або *K10* спричиняють кілька шкірних захворювань людини, як-от

епідермолітичний і бульозний іхтіози, долонно-підшовна кератодермія й епідермолітичний невус. Бульозний та епідермолітичний іхтіози викликаються рідкісними аутосомно-домінантними мутаціями будь-якого з K1 або K10, що проявляються при народженні крихкими пухирями й ерозіями, що переростають у гіперкератотичні ураження. Рентгенівський аналіз кристалічної структури гетеродимеру K1-K10 припустив, що точкова мутація цих кератинів може порушити дисульфідний зв'язок та утворення вторинної структури між гетеродимером, що призводить до агрегації кератинових ниток. [134] Як останні були використані різні підходи до вивчення та дослідження кератиноцитів і регуляторних генів клітинного циклу. [88,98,170,192,194]

Нині встановлено, що мутації гена філагрину (*FLG*) вважаються найважливішими генетичними факторами, що сприяють розвитку екземи, іхтіозу, атопічного дерматиту. [23] *FLG* кодує білок профілагрин (філамент-агрегуючий білок), що є попередником філагрину та пізніше розрізається протеазами на мономери філагрину. Філагрин – це один з ключових білків, присутній в епідермісі шкіри вже на третьому місяці життя дитини, бере участь у диференціюванні кератиноцитів, перетворенні їх в ороговілі лусочки та підтримці водного балансу шкіри. [35,125,158]

Резистентність до глюкокортикостероїдних засобів може виникати при різних захворюваннях і мати генералізований (тобто проявляти сімейну стійкість) або локалізований (при окремих нозологіях, наприклад, бронхіальній астмі) характер. [91] У багатьох випадках причиною такої стійкості до стероїдів є наявність мутацій або поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора (*GR/NR3C1*), що належить до великої родини ядерних рецепторів. [75,81,94]

Генетичні особливості, що впливають на лікування та прогноз ДЕДП, потребують подальшого вивчення та вдосконалення. Поліморфізми різних генів, що кодують транспортери лікарських засобів і лікарські мішені, є потенційними факторами, що можуть впливати на

ризик повторного розвитку захворювання. [33] Гормон-рецепторний комплекс, проникаючи в ядро клітини-мішені шкіри (кератиноцит, фібробласт, лімфоцит), збільшує експресію генів, що кодують синтез пептидів ліпокортинів, що інгібують активність фосфоліпази А. Внаслідок цього зменшується утворення медіаторів запалення (простагландинів, лейкотрієнів) з фосфоліпідів. Ген *NR3C1* кодує глюкокортикостероїдні рецептори клітин-мішеней, що забезпечують контакт з глюкокортикостероїдними засобами, які переважно являють собою першу лінію терапії для шкірних захворювань. [94,96,101]

Великий прогрес був досягнутий у з'ясуванні генетичної складової моногенних шкірних захворювань за допомогою класичних генетичних методів. На основі досліджень, проведених протягом останніх кількох десятиліть, багато дізналися про будову шкіри, різних класів молекулярних складових шкіри і їхні функціональні значення, що підтримують загальну структурну цілісність шкіри. Ба більше, такі висновки дали нове розуміння їхніх ролі та значення для захворювань інших органів, що спостерігаються в пацієнтів зі спадковими шкірними захворюваннями, а також у тварин, які переносять мутації в тих же генах. [97]

Нині, вивчаючи як моногенні, так і складні генетичні хвороби, з'ясували незвичайні механізми від мозаїчних перебудов до ізодисомій, що призводять до фенотипічних варіацій у межах індивіда для певного захворювання. [97] Аналогічні й інші незвичайні генетичні механізми, як-от позиційні наслідки, хромосомні аномалії при шкірних захворюваннях, що пов'язані з додатковими ектодермальними дефектами, передаються в спадок. [97] Ці висновки доводять, що захворювання шкіри – не єдиний спосіб прояву фенотипу при певній патології. Це проливає світло на важливість просторово-часової регуляції експресії генів під час ектодермального розвитку. Отже, генетичний підхід, спрямований на визначення етіологічних і патогенетичних чинників дерматологічних захворювань, має широкий спектр досліджень і відкриттів.

Синтетичні глюкокортикостероїди широко застосовуються при багатьох захворюваннях, зокрема у хворих на дисгідротичну екзему. Дослідження, проведені в останні кілька років, дозволили більш детально вивчити складні процеси сигналізації глюкокортикостероїдів, що сприяло поліпшенню терапевтичної стратегії. Глюкокортикостероїди впливають на глюкокортикостероїдні рецептори, що присутні майже в кожній тканині людського організму в складі суперсімейства ядерних рецепторів. [120,174] Відомо, що глюкокортикостероїди є найбільш потужними протизапальними препаратами. Згідно з даними клінічних досліджень, для ДЕДП характерні тривалий клінічний перебіг, рефрактерність до проведеної терапії, виражений психологічний і фізичний дискомфорт, а також зниження якості життя пацієнтів і значні економічні витрати на лікування даної нозології. Хворі з тяжким перебігом захворювання демонструють недостатню відповідь на лікування.

Багато випадків глюкокортикостероїдної резистентності можуть бути пов'язані з мутаціями або поліморфізмом гена глюкокортикостероїдного рецептора *NR3C1*. [94,102,148,149,174,196,199] Нині відомі 2571 поліморфізмів цього гена, але найпоширенішим є поліморфізм *NR3C1 646 C>G*. [127] Дослідження поліморфних генетичних показників, асоційованих з ризиком розвитку патологічних станів, є одним з перспективних підходів до створення системи індивідуального прогнозування перебігу захворювання, тому предметом проведеного дослідження було вивчення можливих асоціацій поліморфного варіанта *C646G (rs41423247)* гена *NR3C1*. Згідно з літературними даними відомо, що варіації *C646G (rs41423247)* були окремо пов'язаними з ризиком виникнення стресових розладів. [132]

Глюкокортикостероїдний рецептор (GR) є особливо важливим елементом, що визначає певні реакції пацієнтів на екзогенні глюкокортикостероїдні засоби, які є найважливішими протизапальними

засобами для контролю перебігу багатьох нозологій. [127] Ген *NR3C1* кодує глюкокортикоїдний рецептор (GCR), що може функціонувати як фактор транскрипції, який зв'язується з глюкокортикоїд-відповідальним елементом у промоторах генів для активації їхньої транскрипції. Ген *NR3C1* локалізується на хромосомі 5q31.3 та складається з дев'яти екзонів. Генетичні варіації в послідовності екзону 1 визначають транскрипційні особливості, а в екзонах 2-8 розташовані консервативні ланки гена. [12,71,191] Екзон 9 визначає два альтернативні варіанти сплайсингу. Продуктом експресії гена *NR3C1* є матрична рибонуклеїнова кислота (мРНК), що являє собою основу для GCR ізоформ, що утворюються в результаті альтернативного сплайсингу (GCR α , GCR β , GCR δ , GCR γ та GCR-P), серед яких лише α ізоформа є активною. GCR β здатна гальмувати шлях сигналу ізоформи α та призводить до порушення чутливості до глюкокортикостероїдів. [119] Довжина гена складає 157581 пар основ, містить дев'ять екзонів, що кодують послідовність із 777 амінокислотних залишків. [75] Експресія гена *NR3C1* перебуває під контролем альтернативних варіантів першого екзону (за різними даними від семи до дев'яти), що передують CpG послідовності (ділянки промотора). [81,180]

Поліморфізм *NR3C1 646 (C>G)* являє собою однонуклеотидну заміну цитозину (C) на гуанін (G) у 646 нуклеотидній послідовності в інтроні 2. [95,186] Поліморфізм *NR3C1646 C>G* суттєво впливає на процес альтернативного сплайсингу гена *NR3C1* і в межах цього механізму підвищує чутливість до глюкокортикостероїдів. [94,148,151] Серед кількох відомих функціонально релевантних алелів глюкокортикостероїдного рецептора (GCR) є алелі, що містять *NR3C1 646 C>G*. Алель, що вміщує цитозин, називають алелем C, той, що містить гуанін, – алелем G, у результаті чого можливі три генотипи в цій позиції: гомозиготний CC, гетерозиготний CG і гомозиготний GG. [13,96]

У лікуванні важких форм різних захворювань, зокрема екзем,

першою лінією терапії є призначення глюкокортикостероїдних препаратів. Поліморфний варіант гена глюкокортикостероїдного рецептора *NR3C1*, що обумовлює резистентність до глюкокортикостероїдної терапії, має важливе значення в отриманні позитивної або негативної відповіді на лікування стероїдними засобами. [94,191] Феномен резистентності при хронічних запальних захворюваннях до глюкокортикостероїдних рецепторів зустрічається досить часто, проте його точний молекулярний механізм досі нез'ясований. [191] При різних захворюваннях можливе зниження чутливості тканин до глюкокортикостероїдів через зменшення або відсутність функціональних глюкокортикостероїдних рецепторів. [119]

Поліморфізм, тобто варіації в послідовності ДНК, з частотою понад 1 % у здоровій популяції можуть погіршувати структуру GC-GR комплексу та згодом впливати на лікування. [94]

Застосування підходів молекулярної медицини нині дозволяє розв'язувати питання вибору оптимальної терапії при лікуванні дерматологічної патології та визначення генетичних особливостей хворого, що можуть впливати на метаболічні перетворення ліків та ефективність їхнього використання. [33] Досягнення ефективної відповіді при проведенні першої лінії терапії покращує індивідуальний прогноз хворого, оскільки знижує ймовірність виникнення медикаментозної резистентності та сприяє отриманню швидкого й ефективного результату терапії.

1.4. Патоморфологічні зміни при дисгідротичній екземі

З урахуванням того, що клінічні прояви дисгідротичної екземи достатньо різноманітні та можуть спостерігатися при інших дерматозах (псоріаз, нейродерміт, кератодермія, грибкова інфекція, ID-реакція), виникають певні труднощі в діагностиці хвороби. Діагноз дисгідротичного

ураження встановлюється або підтверджується на підставі гістологічного дослідження. [8,9,17,61]

Патоморфологічна основа клінічних проявів дисгідротичної екземи представлена внутрішньоепідермальними спонгіотичними везикулами, які, згідно з даними світлової й електронної мікроскопії, не захоплюють акросірінгіум. В епідермісі зазвичай відзначається лімфатичний інфільтрат, дермі – змішаний інфільтрат. [1,7,17,103] У гострій фазі гістологічні ознаки включають внутрішньоепідермальний спонгіоз з утворенням везикул і поверхневим периваскулярним запальним інфільтратом, що переважно складається з лімфоцитів і гістіоцитів. [28,67,147,166] Для хронічної екземи характерні масивний гіперкератоз, паракератоз, акантоз, місцями розширення судин верхньої частини дерми. Периваскулярні інфільтрати переважно складаються з гістіоцитів із залученням незначної кількості лімфоцитів. У деяких біоптатах виявляється псоріазіформна епідермальна гіперплазія. [17,58] У цих випадках спостерігаються нерегулярні епідермальні гіперплазії з мінімальним або відсутнім спонгіозом. [197] Епідерміс потовщений переважно за рахунок збільшення клітин рогового шару. [195]

1.5. Сучасні методи лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов

Проблема раціональної терапії хронічних дерматозів, зокрема дисгідротичної патології, є актуальною в сучасній клінічній дерматології. Вона характеризується відсутністю ефективних методів, що призводять до повноговиліковування, збільшенням кількості пацієнтів з тяжкими, резистентними до лікування, формами та частим розвитком вторинних інфекційних ускладнень. [25,31,60,77]

Комплексна терапія дисгідротичних уражень спрямована на усунення патогенетичних механізмів, що обумовлюють формування клінічних

симптомів хвороби (раціональна дієтерапія, гіпосенсибілізуючі, антигістамінні препарати). Детальний аналіз повного анамнезу хвороби, надання порад щодо програми захисту шкіри є обов'язковими складовими та запорукою успішного лікування. Зовнішня терапія була та залишається обов'язковою та найважливішою складовою комплексного лікування, проводиться з урахуванням стадії захворювання, ступеня вираженості клінічних проявів і локалізації вогнищ. [29,50,153]

Нині провідну позицію в лікуванні більшості гострих і хронічних дерматозів займають топічні глюкокортикостероїди. [36] Їх впровадження в клінічну практику в п'ятдесяті роки минулого століття виявилось переломним у зовнішній терапії дерматозів. Більшість дерматовенерологів вважають ці препарати найбільш популярними через те, що для них не існує терапевтичної альтернативи за швидкістю настання й активністю протизапальної дії. Використання топічних глюкокортикостероїдів призводить до швидкого регресу висипань, проте у випадках, коли не дотримується режим терапії (кратність нанесення, застосування препарату в неадекватній кількості, тривалість терапії, використання засобів лікувальної косметики), а також за наявності резистентності до стероїдних засобів, можливі рецидиви дерматозів, ускладнення та повна відсутність ефекту від проведеного лікування. [32,79]

Місцеві побічні ефекти топічних стероїдів виникають через вплив гормонів на обмінні процеси в шкірі. [51] Низка авторів вказують, що застосування топічних стероїдів призводить до: стоншення шкіри та підшкірно-жирової клітковини з формуванням шкірних стрий, атрофічних смужок, уповільнення загоєння ран, розвитку волосяних фолікулів за типом піодермії, приєднання вторинної бактеріальної або грибової інфекції, гіпо- чи гіперпігментації шкіри, гіпертрихозу. [117] До порушень з боку судинних структур шкіри відносять: стероїдну пурпуру (підшкірні крововиливи), телеангіектазії. Дуже часто гормональні

препарати чинять подразнюючу дію на вражені ділянки шкіри, приводячи до розвитку дерматитів. [21,80,105,117]

Лікування хворих на ДЕДП повинно бути комплексним з урахуванням локалізації патологічного процесу, гостроти, тривалості захворювання, результатів попереднього лікування та його ефективності, віку пацієнта та наявності супутньої патології. Важлива розробка персоналізованої схеми лікування та реабілітації хворих. [101,182,183]

Більшість пацієнтів з ДЕДП, які звертаються за дерматологічною допомогою, мають хронічний перебіг захворювання. [159] Лікування ДЕДП повинно враховувати патогенетичні механізми патології: етіологічні чинники (атопічні, алергічні, іритантні), ступінь тяжкості хвороби, гостроту (гостра або хронічна екзема), морфологію процесу (почервоніння, лущення, ліхеніфікація, міхурі, гіперкератоз), локалізацію (долоні, підошви, тил, пальці, міжпальцеві проміжки). Успішна терапія вимагає ідентифікації й уникнення причинно-наслідкового екзогенного або ендогенного провокатора-фактора (алергенів, подразників). [101,185]

Згідно з європейськими протоколами, до місцевого лікування ДЕДП відносять: топічні стероїди, топічні інгібітори кальциневрину (такролімус, пімекролімус), інші види місцевого лікування (дьюготь, перманганат калію, ацетат алюмінію). [17,19,101,106]

Емолієнти традиційно застосовуються при всіх видах шкірних захворювань, що пов'язані з епідермальною патологією та бар'єрною дисфункцією, для лікування та профілактики. Для дисгідротичної патології це вкрай важливо й актуально тому, що руки є візитівкою кожної людини. Незважаючи на те, що емолієнти дуже широко використовуються та рекомендуються лікарями, бракує доказів їхньої ефективності, поглибленого вивчення речовин, що входять до конкретного засобу. [72] Переважна більшість емолієнтів доступна та може використовуватися взаємозамінно. [128] Догляд за шкірою повинен

бути раціональним з регулярним використанням зволожувальних засобів та емолієнтів, що зумовлено особливостями будови епідермісу в пацієнтів з ДЕДП (збільшення трансепідермальної втрати води, порушення процесів кератинізації, зміна структури ліпідів). Він сприятиме попередженню рецидивів хвороби. Неодноразово доведена клінічними дослідженнями висока ефективність комбінації зволожувальних засобів з топічними стероїдними препаратами під час хронічного запального процесу та в подальшому самостійному тривалому застосуванні емолієнтів у міжрецидивний період. [101,130,152]

Препаратам, що містять ліпіди й ідентичні ліпідам шкіри, надають особливу перевагу серед всіх емолієнтів. За такої умови заміщується недолік ліпідів, що формують шкірний бар'єр. Дані засоби не мають у своєму складі барвників, ароматизаторів та інших алергенів, що можуть провокувати загострення дерматозу. [101,200]

Зовнішня терапія є І-ою лінією терапії, обов'язковою та важливою частиною комплексного лікування екзем. Вона спрямована на купірування запальних реакцій та усунення свербіжів, стимулювання репаративних процесів і відновлення бар'єрної функції шкіри, попередження/усунення розвитку вторинного інфікування. [79,59] Топічні кортикостероїди мають широку доказову базу ефективності, відіграють суттєву роль у лікуванні різних шкірних захворювань і рекомендуються як вибір першої лінії терапії при дисгідротичних проявах. [83,106,162,191] Але ці ліки мають побічні прояви, що обмежує їх використання терміном у 6 тижнів. [191] У довгостроковій перспективі їх застосування може розглядатися як підтримуюча та проактивна терапія, що, на жаль, не завжди призводить до повного вилікування. Можлива комбінація з інгібіторами кальциневрину. [68]

Місцеві інгібітори кальциневрину (такролімус і пімекролімус) можуть бути застосовані для пацієнтів з ДЕДП, які потребують тривалого лікування,

хоча докази їхньої ефективності обмежені. [73,106,162] Їх застосування можливе та рекомендується тільки у хворих з обтяженим atopічним анамнезом. Ці препарати мають ліцензію на лікування пацієнтів з atopічним дерматитом у тих випадках, коли досягти успіху при місцевому застосуванні стероїдів не вдається. Згідно з результатами досліджень, доведено, що такролімус так само ефективний, як і мометазону фураат, тоді як пімекролімус не поступається топічному стероїду середньої сили дії. [73,129,162]

Європейські протоколи системного лікування дисгідротичної екземи включають: системні глюкокортикостероїди, оральні цитостатики (азатіоприн, циклоспорин і мофетилмикофенолат), ретиноїди (ацитретин, алітретіноїн), IFN- γ , IV Ig, інфліксимаб, китайські трави. [17,19]

Фототерапія також застосовується в терапії ДЕДП. [184] Невеликі випробування показали, що ультрафіолет може покращити хронічну рецидивуючу екзему протягом 10 тижнів, але більш актуальним залишається псорален UVA (PUVA), який широко використовується для лікування екземи кистей. На жаль, така терапія базується більше на рівні ознайомлення та клінічного досвіду, ніж на даних доказових рівнів. Більшість дерматологів використовують місцеву, а не системну PUVA, оскільки це виявляється більш безпечним. [106]

Системна терапія призначається при тяжкому перебігу захворювання та рефрактерності до топічної терапії. Ліцензованим в Європі препаратом, що має значні рандомізовані дослідження в дорослих, які страждають на важкі хронічні форми дисгідротичної екземи та не відповідають на топічне лікування, є алітретіноїн. [156] Перевагу алітретіноїну віддають у терапії гіперкератотичної форми екземи (9-цисретіноева кислота). [156] Алітретіноїн є агоністом обох типів ретиноїдів рецепторів (RAR і RXR), механізм дії якого спрямований на імуномодулюючу та протизапальну ланки патогенезу. Рекомендованими дозами є 10 і 30 мг/добу терміном 12-24 тижні. Лікування слід зупинити,

якщо після нього не відбулося жодного ефекту через три місяці. На жаль, даний препарат в Україні не зареєстрований.

Усі препарати системної дії мають потенційно суворі побічні ефекти, що включають: нефротоксичність, ризик злоякісності, підвищення артеріального тиску та збільшений ризик інфікування. [106]

Обов'язкові моніторинг пацієнтів з дослідженням рівнів ліпідів, печінкових трансаміназ і контрацепція в жінок дітородного віку.

У комплексному лікуванні хворих на ДЕДП необхідна корекція супутньої патології у відповідних лікарів-спеціалістів.

В Україні нині не існує уніфікованого протоколу лікування екземи, тому терапія залежить від форми та стадії захворювання, повинна бути комплексною й індивідуалізованою.

Потрібно зазначити, що підхід до вибору тактики лікування у хворих на ДЕДП повинен бути диференційованим, що дозволить підвищити ефективність терапії в період загострення, істотно зменшити системну фармакологічну навантаженість, досягти стійкої тривалої ремісії захворювання та значно поліпшити якість життя таких пацієнтів.

Висновки до розділу 1

Отже, проведений аналіз сучасної літератури з досліджуваної теми показав, що, на жаль, усі наявні методи медикаментозної терапії не завжди дають бажаний ефект, часом період ремісії є дуже короткочасним.

На підставі вищевикладеного вважаємо, що розробка персоніфікованого методу комплексної патогенетичної терапії хворих на дисгидротичні ураження з урахуванням індивідуальних генетичних та імунологічних змін є актуальною та вимагає подальшого вивчення та вдосконалення.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгидротична екзема долоней та підшопов: сучасний погляд на проблему. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць

співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 25. Київ; 2016, с. 591-9.

2. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротичні ураження долоней та підшов. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;1-2(5):7-12.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на хронічну дисгідротичну екзему долонь і підшов

Під нашим спостереженням у КНП “Дерматовенерологія” (м. Київ) та КНП “Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня” (м. Київ) у період з 2015 по 2019 рр. перебували 111 хворих на хронічну дисгідротичну екзему в стадії загострення, які були проліковані за загальноприйнятою схемою терапії. Протягом 10-14 днів у 29 пацієнтів було досягнуте клінічне одужання, у 82 осіб гострозапальні прояви хвороби регресували, але залишалися клінічні прояви хронізації процесу в шкірі (поодинокі везикули, сухість, екскоріації, лущення, тріщини). Серед досліджуваних були 55 жінок віком від 18 до 73 років, 27 чоловіків віком від 18 до 80 років.

До наукового дослідження та проведення подальшої терапії були залучені 82 хворих на хронічну дисгідротичну екзему. У всіх пацієнтів була отримана добровільна письмова згода на участь у науковому дослідженні, на яку є дозвіл комісії з біоетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. До початку лікування хворим були проведені загальноклінічні, біохімічні аналізи крові, виконані молекулярно-генетичне та комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри.

Молекулярно-генетичне визначення генотипів *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* було виконане в 68 пацієнтів, комплексне патоморфологічне дослідження враженої шкіри – 57, зокрема імуногістохімічне – 45.

Серед 82 осіб був 51 пацієнт з дисгідротичною екземою кистей (ДЕК), 27 – ДЕДП, 4 – дисгідротичною екземою підшов (ДЕП).

Включення хворих у програму обстеження проводилося за спеціально

розробленими критеріями відбору.

Критерії включення:

1. встановлений діагноз дисгідротичної екземи;
2. особи з хронічною дисгідротичною екземою без проявів вторинної інфекції;
3. вік пацієнта від 18 до 80 років;
4. підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

1. наявність супутньої тяжкої патології в стадії суб- і декомпенсації;
2. невиконання хворим призначених рекомендацій і плану обстеження;
3. бажання пацієнта припинити участь у дослідженні.

Після вищезазначених обстежень було проведене лікування у два етапи. На I-му у 82 хворих на хронічну дисгідротичну екзему відповідно до міжнародного протоколу була застосована перша лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності (мазь клобетазолу пропіонату 0,05 % один раз на день протягом 6 тижнів) з подальшою оцінкою ефективності терапії. За результатами лікування вони були поділені на дві групи: I-ша – 42 пацієнти, в яких настало клінічне одужання, II-га – 40 осіб, які не отримали клінічного одужання після проведеного лікування.

Пацієнтам, які були нечутливі до топічної терапії, була запропонована терапія циклоспорином (II-й етап), що входить до протоколів з лікування дисгідротичних екзем. З різних причин від терапії відмовилися 15 хворих, 25 пацієнтів з перманентним перебігом захворювання пройшли курс лікування циклоспорином (100 мг на добу протягом від 4-х до 12-ти тижнів).

У дерматологічній практиці методи оцінки тяжкості перебігу шкірних захворювань використовуються для моніторингу відповіді на терапію, а також для аналізу ефективності різних методів лікування. Отримані результати допомагають лікарям в оцінці та підборі ефективніших методів терапії різних нозологій. [66,82,114,142,143,198] На прикладі ДЕДП були

проаналізовані системи скорингу, що використовуються для даної нозології.

Для оптимізації оцінки ефективності різних методів лікування був використаний валідизований показник, що довів свою практичну значущість у клінічних дослідженнях, – індекс DASI. [66,114,160,161,190,195,198] Він характеризує ступінь клінічного прояву захворювання на момент огляду, але ступінь тяжкості не визначає прогнозу й ефективності терапії. Індекс DASI базується на визначенні ступеня тяжкості окремих ознак і розповсюдженості вогнищ ураження (pA). [190,198] Для розрахунку оцінки ступеня тяжкості були використані клінічні характеристики на момент первинного звернення пацієнтів (до лікування топічним стероїдним засобом):

$$DASI=(pV+pE+pS+pI)*pA.$$

Ступінь тяжкості захворювання включає чотири показники: кількість везикул (pV), еритему (pE), десквамацію (pS) та свербіж (pI). Кожний показник оцінювався згідно з умовною шкалою від 0 до 3 (0 – відсутність проявів, 1 – помірні, 2 – середні, 3 – виражені прояви). [190]

Показник DASI знаходиться в діапазоні від 0 до 60 й оцінюється як: легкий (0-15), середній (16-30) і тяжкий (31-60). [11,190]

Везикули. Розрахунок середньої щільності везикул передбачає середню кількість пухирців на см². Якщо декілька щільних пухирців мають зливний характер і великий розмір, що зустрічаються у важких випадках, оцінювали кількість дисгідротичних везикул, що були розташовані в основі великих пухирців і мали розмір не більше 1-2 мм у діаметрі. Аналіз цього показника проводився за класифікаційною шкалою: клас 0 – без пухирців взагалі; 1 – 1-2 пухирця/см² ураженої ділянки; 2 – 2-8 пухирців/см² ураженої ділянки; 3 – 8 і більше пухирців/см² ураженої ділянки.

Еритема та десквамація. Оцінка цих показників здійснювалася відповідно до загальних критеріїв згідно з умовною шкалою від 0 до 3.

Свербіж. Був оцінений суб'єктивно лише пацієнтом, який обирав один

з чотирьох класів тяжкості: 0 (свербіж відсутній), 1 (легкий свербіж), 2 (середній) або 3 (важкий). Також використовувалася візуальна аналогова шкала, на якій хворий вказував тяжкість між 0 і 10 балами, що відповідало вищеперерахованим класам: клас 0 =0 балів, 1 =1-3, 2 =4-7, 3 =8-10.

Площа ураження (pA). Була оцінена за 6-бальною шкалою (0,0 %; 0,0-20,0 %; 21,0-40,0 %; 41,0-60,0 %; 61,0-80,0 %; 81,0-100,0 %) і відповідала оцінювальній шкалі від 0 до 5 відповідно.

Загальна оцінка індексу DASI була розрахована з суми оцінки ступеня тяжкості балів за кожним із 4-х показників (V=везикули, E=еритема, S=десквамація, I=свербіж), що множилася на показник шкали площі ураження.

Ураження долонь і підшов оцінювали окремо. У випадках асиметричного розташування кожна ділянка також оцінювалася окремо.

Клінічна картина всіх 111 хворих характеризувалася наявністю в ділянках долонь і підшов, бічних поверхонь пальців мокнуття та сагоподібних пухирців із щільною покришкою діаметром від 1 до 5 мм (іноді багатокамерних) на тлі незначної гіперемії. Пухирці або розкривалися, перетворювалися в ерозії, або підсихали з утворенням плоских кірочок жовтуватого кольору. Іноді пухирці зливалися у великі багатокамерні везикули. Осередок дисгидротичної екземи був чітко відмежованим від здорової шкіри та нерідко оточеним за периферією роговим “комірцем”, за межами якого в періоди загострення з’являлися нові пухирці. Поступово, збільшуючись у розмірах, вогнище ураження розповсюджувалося на тильні поверхні кистей або стоп з появою мікроевезикул.

За індексом DASI серед 82 пацієнтів, які були взяті в дослідження, 16 мали легкий ступінь тяжкості клінічних проявів (0-15), 25 – середній (16-30), 41 – тяжкий (31-60).

Для досягнення мети та виконання поставлених задач були застосовані клінічні, патоморфологічні (морфометричні, імуногістохімічні), молекулярно-генетичні, статистичні методи. Був встановлений взаємозв’язок

між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості хворих на ДЕДП до топічної глюкокортикостероїдної терапії та патогістологічними змінами в їхній шкірі.

2.2. Молекулярно-генетичні методи дослідження

Виділення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з біологічного матеріалу проводили за допомогою набору “Quick-DNA™ Universal Kit” (Zymo Research, США) відповідно до інструкції. У центрифужну пробірку, що містила 200 μ l периферійної крові, додавали 200 μ l BioFluid & Cell Buffer (Red) і 20 μ l Proteinase K. Інкубували матеріал протягом 10 хв при 55°C, періодично вортексуючи 10-15 с. Після інкубації до зразків додавали 420 μ l Genomic Binding Buffer та вортексували 10-15 с. Лізат із центрифужних пробірок переносили до колонки Zymo-Spin™ ІС-XL Column, що знаходилася в колекторній пробірці Collection Tube, і центрифугували 1 хв при 12000 \times g. Додавали 400 μ l DNA Pre-Wash Buffer у колонку з новою колекторною пробіркою, центрифугували 1 хв при 12000 \times g і відбирали рідину з колекторної пробірки. У колонку вносили 700 μ l g-DNA Wash Buffer і центрифугували 1 хв при 12000 \times g, з колекторної пробірки відбирали відцентрифуговану рідину. Ще раз вносили в колонку 200 μ l g-DNA Wash Buffer і центрифугували на 14000 \times g протягом 1 хв. До чистої мікропробірки переносили колонку та наносили безпосередньо на фільтр колонки 60 μ l DNA Elution Buffer, після чого інкубували 5 хв при кімнатній температурі. Встановлені в центрифужні мікропробірки колонки центрифугували 1 хв при 14000 \times g для елюції ДНК. Надосадову рідину, що включала ДНК, застосовували для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Подальшим етапом молекулярно-генетичного дослідження поліморфного варіанта *C646G* за геном *GR (NR3C1)* (rs41423247) була постановка реакції ампліфікації (методом ПЛР) з використанням протоколу з

застосуванням специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) (табл. 2.1) і подальшим рестрикційним аналізом. [124]

Таблиця 2.1

Послідовності для ампліфікації дезоксирибонуклеїнової кислоти

Ген (варіант)	Олігонуклеотидні праймери (5'-3')	Розмір амплікону
<i>GR (NR3C1)</i> <i>C646G</i>	AAATTGAAGCTTAACAATTTTGGC GCAGTGAACAGTGTACCAGACC	206 п. н.

Специфічні фрагменти гена *GR (NR3C1)* ампліфікували з застосуванням комерційного набору “DreamTaq Green PCR Master Mix (2X)” (Thermo Scientific, США). Готували відповідні загальні робочі суміші для постановки реакції ампліфікації фрагментів ДНК, розносили в пробірки по 22 μ l та додавали по 3 μ l ДНК (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Склад ампліфікаційних сумішей

Ген (поліморфізм)	Реагенти	Кількість
<i>GR (NR3C1)</i> <i>C646G</i>	DreamTaq Green PCR Master Mix (2X)	12,5 μ l
	праймер F	30 pmol (0,3 μ l)
	праймер R	30 pmol (0,3 μ l)
	DEPC-treated Water	8,9 μ l
ДНК		3 μ l
Загальний об'єм суміші		25 μ l

Відповідний температурний режим ПЛР забезпечували постановкою мікропробірок з отриманою сумішшю реагентів у термоциклер FlexCycler (Analytik Jena, Німеччина) (табл. 2.3).

Режим ампліфікації фрагментів дезоксирибонуклеїнової кислоти

Ген (поліморфізм)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>GR (NR3C1)</i> <i>C646G</i>	Передплавлення	94°C	2 хв	X35
	Плавлення	94°C	30 с	
	Відпал	59°C	30 с	
	Синтез	72°C	30 с	
	Пролонгація синтезу	72°C	2 хв	

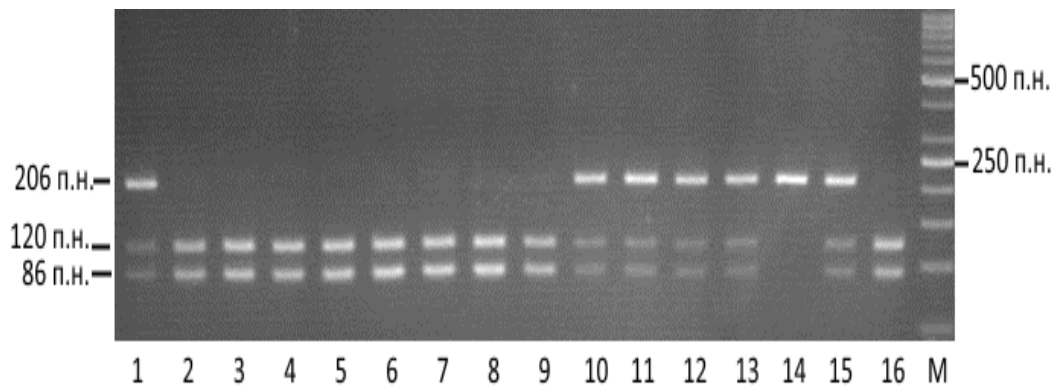
Продукт ампліфікації ДНК (амплікон) гена *GR(NR3C1)* підлягав гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції “FastDigest *BclI*” (Thermo Scientific, США). Для цього готували загальну суміш для проведення рестрикційного аналізу, розносили її по окремих пробірках по 10 μ l і додавали по 4 μ l ампліконів. Пропорційний склад компонентів рестрикційної суміші наведений у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Склад рестрикційної суміші для аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів

Ген (поліморфізм)	Реагенти	Кількість	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>GR (NR3C1)</i> <i>C646G</i>	10xFD Green Bufer	1 μ l	<i>Генотип CC:</i> 120 п. н., 86 п. н. <i>Генотип CG:</i> 206 п. н., 120 п. н. та 86 п. н. <i>Генотип GG:</i> 206 п. н.
	Рестриктаза <i>BclI</i>	1 μ l	
	DEPC-treated Water	8 μ l	
	Амплікон	4 μ l	

Реакцію рестрикції проводили в мікротермостаті при 37°C протягом 15 хв і зупиняли впродовж 20 хв при температурі 80°C. Отримані рестрикційні фрагменти поліморфного варіанта *C646G* гена *GR (NR3C1)* візуалізували в транслюмінаторі після прогонки в агарозному гелі (агароза “CSL-AG500”, Cleaver Scientific Ltd, Великобританія) з використанням в якості барвника етидію броміду. З метою оцінки довжини фрагментів вносили маркер “GeneRuler 50 bp DNA Ladder” (Thermo Scientific, США). Зображення обробляли за допомогою програми Vitran (рис. 2.1).



Примітка. зразки 2-9, 16 – генотип *CC*; зразки 1, 10-13, 15 – генотип *CG*; зразок 14 – генотип *GG*; М – маркер молекулярної ваги.

Рис. 2.1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *C646G* гена *GR (NR3C1)*.

Внаслідок гідролітичного розщеплення ампліконів утворювалися фрагменти з наступною молекулярною вагою (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Молекулярна вага рестрикційних фрагментів, утворених після гідролітичного розщеплення ампліконів

Ген (варіант)	Генотип	Довжина рестрикційних фрагментів
<i>GR (NR3C1) C646G</i>	<i>CC</i>	120 п. н., 86 п. н.
	<i>CG</i>	206 п. н., 120 п. н., 86 п. н.
	<i>GG</i>	206 п. н.

2.3. Морфологічні методи дослідження

Усім 57 пацієнтам за їх згодою до початку лікування було проведено комплексне патоморфологічне дослідження з вогнища ураження шкіри. Біоптати шкіри хворих на ДЕДП до лікування були комплексно морфологічно вивчені на кафедрі патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (завідувачка кафедри – професор Дядик О.О.). При патоморфологічному дослідженні отримані біоптати фіксували в 10,0 % розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом не менше 24-36 годин, матеріал проводили за стандартною методикою та заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі НМ 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином за Ван Гізоном. У всіх випадках для визначення фенотипу клітинного інфільтрату та виявлення комплемент-асоційованих змін проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Для цього зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер рН8. У дослідженні були використані мишині моноклональні антитіла (МАТ) до CD4⁺ (клон 4B12), CD138 (клон МІ 15), CD68 (клон КР1), CD20 (клон L26), S100 (клон4С49), С4d (Clone С4D204), поліклональні антитіла до фракцій комплементу С3 (полікомплементний). Були застосовані система детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific, США). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили з використанням світлооптичних мікроскопів “ZEISS” (Німеччина) з системою обробки даних “Axio Imager. A2” при збільшенні об’єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біноккулярної насадки 1,5, окулярів 10 з камерою ERc 5s, “Carl Zeiss” PrimoStar з камерою AxioCam 105 color.

При патоморфологічному вивченні в усіх випадках був підтверджений

діагноз “хронічний спонгіозіформний дерматит”.

На першому етапі морфологічному дослідженню підлягали 57 випадків біопсії шкіри, що забарвлювалися гематоксиліном та еозином за Ван Гізоном. Проаналізувавши отримані дані, всі випадки розподілили на дві групи: до першої з помірними патоморфологічними проявами увійшли 22 пацієнти, до другої з вираженими патоморфологічними проявами – 35.

На другому етапі, враховуючи клінічні прояви та генетичний аналіз, відібрали 45 випадків, матеріал яких підлягав ПХД дослідженню. Вони склали дві основних групи: групу “чутливих” хворих, які позитивно відповіли на глюкокортикостероїдну терапію (20 осіб), та групу “нечутливих” пацієнтів, у яких патологічний процес у шкірі не змінився (25 осіб). Зі свого боку за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* група “чутливих” хворих була розподілена на генотипи *CC* і *CG*, “нечутливих” – *CC*, *CG* і *GG*.

При застосуванні МАТ до CD4+, CD138, CD68, CD20, S100 оцінювалася наявність їх експресії в епідермісі, дермі, запальному інфільтраті. Оцінка отриманих результатів була проведена згідно з напівкількісною методикою підрахунку позитивно прореагованих клітин.

Експресію CD4+-позитивних клітин оцінювали морфометрично: проводився підрахунок позитивних клітин при великому збільшенні ($\times 400$) в 10-ти полях зору для кожного окремого випадку з подальшим визначенням середньої кількості клітин в одному полі зору. [1]

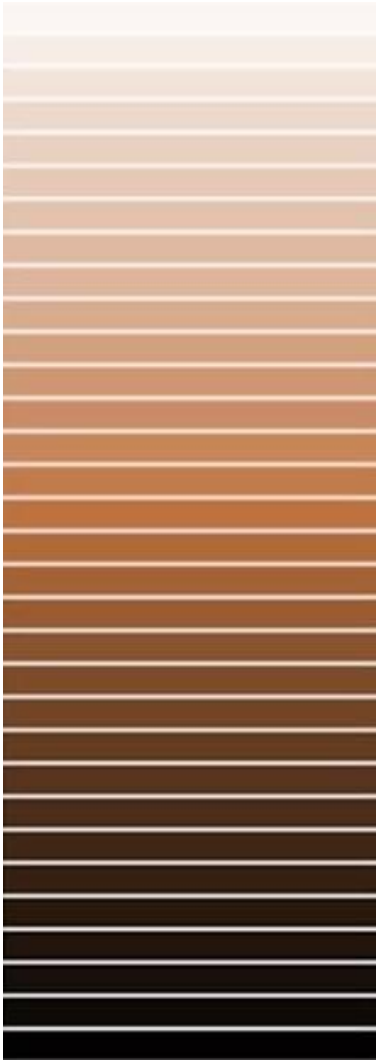
Оцінка депозитів фракцій комплементу C3 та C4d проводилася за трьома показниками: рівнем розповсюдження депозитів у епідермальному компоненті (X), дермальному компоненті (Y), інтенсивністю експресії (Z). Кожен із цих показників розцінювався від 1 до 3 балів. Бальна оцінка показників X та Y:

- 1 бал – окремо розташовані поля депозитів;
- 2 бали – зони експресії депозитів з тенденцією до злиття;
- 3 бали – зони експресії, що повністю наповнюють поле зору певної гістологічної структури шкіри.

У табл. 2.6 наведена оцінка показника Z за трибальною схемою.

Таблиця 2.6

Оцінка показника Z за трибальною схемою [93]

Знакова система оцінки (+/-)	Бальна система оцінки	Кольорова шкала інтенсивності забарвлення
«-»	0 балів	
«+»	1 бал	
«++»	2 бали	
«+++»	3 бали	

У результаті отримуємо формулу $X+Y+Z=0-9$ балів.

2.4. Статистичні методи дослідження

Дані для проведення дослідження були зібрані власноруч і збережені в

електронній таблиці Microsoft Excel 2016. Статистичне оброблення даних, отриманих під час клінічних і лабораторних досліджень, проводилося з застосуванням програмного пакета для статистичного аналізу “STATISTICA 10 for Windows” (Copyright® StatSoft Inc., США). [44]

Нормальність закону розподілу досліджуваних показників була перевірена з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. [18] Однорідність отриманих груп даних була підтверджена за допомогою кластерного аналізу.

Для аналізу отриманих даних використовувалися відповідні статистичні методи:

- для якісних параметрів проводився аналіз їхніх частотних характеристик з визначенням абсолютного числа спостережень (N) та розподілу у відсотках (%);
- для кількісних параметрів методами описової статистики визначалися середні рівні показників з оцінкою їхніх варіабельності та статистичної значущості – середня арифметична (M), середньоквадратичне (стандартне) відхилення (SD);
- для оцінки точності вимірювання середніх величин розраховувалася стандартна похибка (m);
- порівнювальний аналіз з оцінкою статистичної значущості різниці між досліджуваними групами за наявності частотних характеристик (якісних ознак) проводився з використанням критерію χ^2 ;
- для зіставлення змін у відгуках, викликаних лікуванням топічним стероїдним засобом, у планах дослідження типу “до та після” для залежних даних був застосований критерій МакНемара. [18,41]

В окремих випадках для порівняння параметрів, що рідко виявлялися в досліджуваних групах (мале число спостережень у підгрупах – 5 і менше) для оцінки значущості міжгрупової різниці за частотними розподілами, використовувався точний критерій Фішера.

Для порівняння й оцінки статистичної значущості відмінностей

незв'язаних показників, що були представлені кількісними ознаками, застосовувався t-критерій Стьюдента. [56]

Для всіх розрахованих статистичних оцінок проводилася перевірка їхньої статистичної значущості на рівні не нижче 95,0 % ($P < 0,05$).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

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

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ

ДЕДП – це мультифакторіальне захворювання, яке в більшості випадків має хронічний рецидивуючий перебіг. Від 5,0 до 7,0 % пацієнтів з ДЕДП мають хронічні тяжкі прояви хвороби та важко піддаються традиційному місцевому лікуванню. [100,116,153,185]

Через це актуальним є вивчення особливостей клінічних та анамнестичних проявів ДЕДП для удосконалення алгоритмів діагностики та лікування патології, подовження періодів ремісії.

Усім пацієнтам (111 осіб) з ДЕДП на момент звернення в клініку (у період загострення захворювання) була призначена загальноприйнята терапія: дезінтоксикаційні (реосорбілакт), гіпосенсибілізуючі (30,0 % натрію тіосульфат), антигістамінні (хлоропірамін, лоратадин, дезлоратадин) засоби. Зовнішнє лікування складалося з примочок з 2,0 % розчином борної кислоти, розчином риванолу.

У результаті проведеного протягом 10-14 днів лікування в 29 (26,13 %) хворих було досягнуте клінічне одужання: регресували еритема, везикули, відлущилися кірочки. Суб'єктивно скарг пацієнти не пред'являли. У 82 (73,87 %) осіб гострозапальні прояви хвороби регресували, але залишалися клінічні ознаки хронізації процесу – поодинокі везикули, сухість, екскоріації, лущення, тріщини.

Для наукового дослідження й аналізу були обрані 82 хворих на хронічну ДЕДП без гострозапальних проявів. Визначення генотипів *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* було проведене 68 пацієнтам, комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри – 57, імуногістохімічне – 45.

Після вищезазначених обстежень 82 хворим на хронічну ДЕДП відповідно до міжнародного протоколу лікування була застосована перша

лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності (мазь клобетазолу пропіонату 0,05 % один раз на день протягом 6 тижнів) з подальшою оцінкою ефективності терапії. За результатами лікування пацієнти були поділені на дві групи: I-ша – 42 особи, в яких настало клінічне одужання (чутливі до топічного лікування), II-га – 40, які не отримали клінічного одужання після проведеної терапії (нечутливі до топічного лікування). Був проведений порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних особливостей, молекулярно-генетичних показників, даних морфометричних змін в ураженій шкірі, імуногістологічних параметрів у двох групах.

Серед досліджуваних було 55 жінок віком від 18 до 73 років та 27 чоловіків віком від 18 до 80 років. [3]

Для оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів використовували індекс DASI, що базується на визначенні ступеня тяжкості окремих ознак і розповсюдженості вогнищ ураження (рА). На наш погляд, індекс DASI в більшості випадків характеризує ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду, але не визначає прогнозу перебігу захворювання й ефективності терапії. У проведеному дослідженні були використані клінічні характеристики на момент первинного звернення пацієнтів (до лікування топічним стероїдним засобом).

За індексом DASI серед 82 хворих 16 (19,51 %) мали легкий ступінь тяжкості клінічних проявів (0-15), 25 (30,49 %) – середній (16-30), 41 (50,00 %) – тяжкий (31-60).

У результаті обстеження 82 пацієнтів з дисгідротичними ураженнями було встановлено, що на момент розвитку захворювання вони були у віці від 18 до 80 років. Середній вік початку захворювання на ДЕДП у обстежених хворих був наступним: I-ша група – $(40,31 \pm 12,18)$ років, II-га – $(37,8 \pm 13,55)$ років. У визначених показниках не було виявлено достовірних відмінностей ($P > 0,05$) (табл. 3.1).

Розподіл хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов за віком

Групи пацієнтів	Вік пацієнтів, роки				Усього
	18-25	26-40	41-60	61-78	
I-ша	8	17	12	5	42
II-га	12	15	9	4	40
P	0,249	0,783	0,375	0,783	
Усього	20	32	21	9	82

Встановлено, що у вікових групах пацієнти розподілилися наступним чином: 18-25 років – 20 (24,39 %), 26-40 – 32 (39,03 %), 41-60 – 21 (25,60 %), 61-78 – 9 (10,98 %). Тобто основну частину хворих становили особи соціально-активного та працездатного віку (18-60 років) – 73 (89,02 %). Найчастіше дисгідротична екзема реєструвалася у віці 26-40 років – 32 (39,03 %) випадки.

Порівняльний аналіз розподілу хворих на ДЕДП за віком виявив, що кількість осіб з ДЕДП у віці від 18 до 25 років була в 1,5 раза більшою в II-й групі, ніж у I-й; від 26 років була більшою в I-й групі порівняно з II-ю: 26-40 років – у 1,13 раза, 41-60 – 1,33, 61-78 – 1,25, але достовірність у різниці показників не було статистично доведеною ($P > 0,05$).

Були проаналізовані скарги хворих на момент звернення (до лікування), враховували наявність сухості, болю, свербіжжю, печіння, лущення, тріщин. Результати дослідження представлені на рис. 3.1.

До лікування пацієнти I-ї та II-ї груп пред'являли скарги на відчуття сухості, болю, свербіжжю, печіння, лущення, наявність ерозій, везикул, тріщин у 100,0 % випадків.

Після лікування маззю клобетазолу пропіонату протягом 6 тижнів у 12 (28,57 %) хворих I-ї групи зберігалися скарги тільки на сухість шкіри, 37 (92,50 %) пацієнтів II-ї групи продовжували скаржитися на сухість шкіри,

свербіж, больові відчуття, наявність лущення та тріщин. [3]

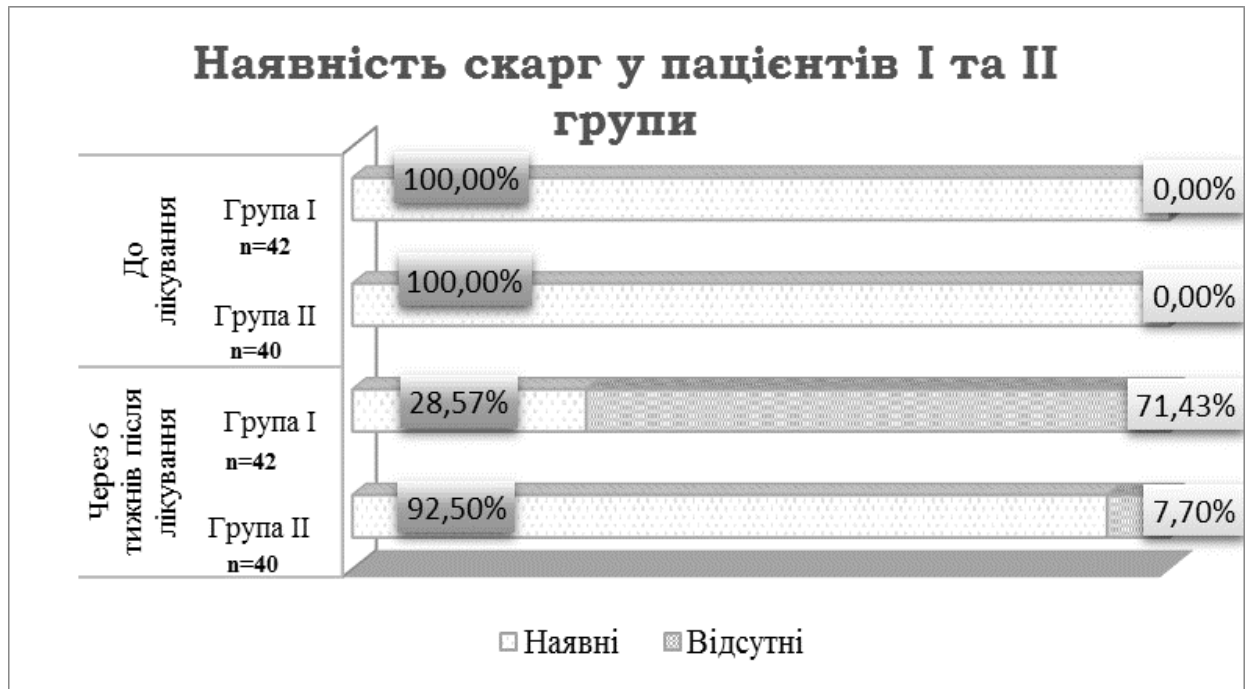


Рис. 3.1. Наявність скарг у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов.

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

Важливу роль у розвитку хронічної істинної екземи, до якої відноситься ДЕДП, відіграють генетичні фактори. [2,28,41] Тому був проаналізований сімейний анамнез пацієнтів. Результати дослідження представлені на рис. 3.2.

Було встановлене наступне:

- у 6 разів частіше екзема реєструвалася в родичів 1-го ступеня хворих II-ї групи: 12 (30,0 %) пацієнтів II-ї групи проти 2 (4,76 %) – I-ї ($P < 0,05$);
- атопія відмічалася в родичів 1-го ступеня 2 (5,0 %) хворих II-ї групи проти 1 (2,32 %) – I-ї ($P = 0,966$);
- атопічний дерматит майже з однаковою частотою зустрічався в обох групах: у I-й – 2 (4,76 %), II-й – 2 (5,0 %) ($P = 0,961$).



Рис. 3.2. Анамнез життя хворих на дисгідротичну екзему долонь і підошов.

Була проаналізована супутня патологія в пацієнтів з ДЕДП та виявлено наступне:

- захворювання шлунково-кишкового тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, гастрит) реєструвалися приблизно з однаковою частотою: в I-й група – 11 (26,19 %) осіб, II-й – 11 (27,50 %) ($P=0,894$);
- гіпертонічна хвороба зустрічалася в 1,29 раза частіше у хворих II-ї групи: в I-й – 7 (16,67 %) осіб, II-й – 9 (22,50 %), але статистично достовірних відмінностей між показниками груп виявлено не було ($P=0,506$);
- аутоімунний тиреоїдит спостерігався в 1 хворого (2,32 %) I-ї групи;
- цукровий діабет зустрічався в 2 пацієнтів (5,0 %) II-ї групи.

Відсутність значущого впливу супутньої патології можливо пояснити тим, що переважна більшість хворих (52; 63,41 %) були молодого віку від 18 до 40 років.

Ми проаналізували вплив пологів на розвиток дисгідротичних уражень

у жінок I-ї та II-ї груп. Результати дослідження представлені на рис. 3.3.

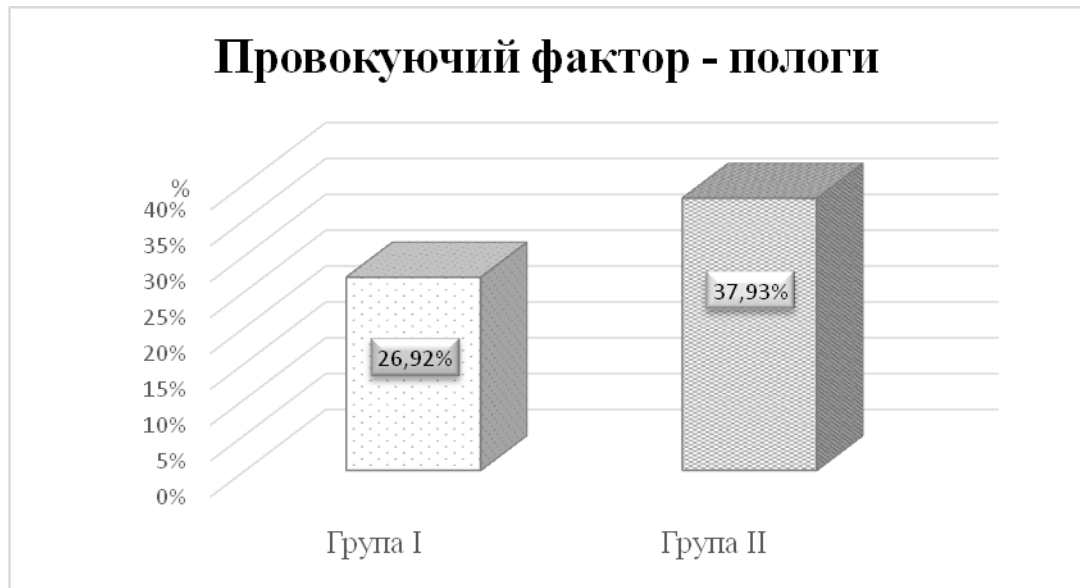


Рис. 3.3. Провокуючий фактор розвитку дисгідротичної екземи долонь і підшов – пологи.

Пологи як можливий тригерний фактор виникнення захворювання реєструвалися в 1,57 раза частіше в пацієток II-ї групи (II-га група – 11 (37,93 %), I-ша – 7 (26,92 %); $P < 0,05$). Розрахунок проводився з урахуванням кількості жінок в обох групах.

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

Результати дослідження тривалості захворювання представлені на рис. 3.4.

Встановлено, що кількість пацієнтів, які мали тривалість захворювання:

- від 3 до 6 місяців у I-й групі була більшою в 3,88 раза порівняно з II-ю (I-ша – 31 (73,81 %), II-га – 8 (20,00 %); $P < 0,001$);
- від 6 місяців до 1 року в I-й і II-й групах виявлялася приблизно однаковою (I-ша – 6 (14,29 %), II-га – 5 (12,50 %); $P = 0,931$);

- від 1 до 5 років у II-й групі була в 6,5 разів більшою, ніж у I-й (I-ша – 2 (4,76 %), II-га – 13 (32,50 %); $P < 0,05$);
- від 5 до 10 років у 3,6 раза більшою в II-й групі порівняно з I-ю (I-ша – 3 (7,14 %), II-га – 11 (27,50 %); $P < 0,05$);
- понад 10 років хворіли лише 3 (7,50 %) осіб II-ї групи, різниця між групами була незначущою ($P > 0,05$).

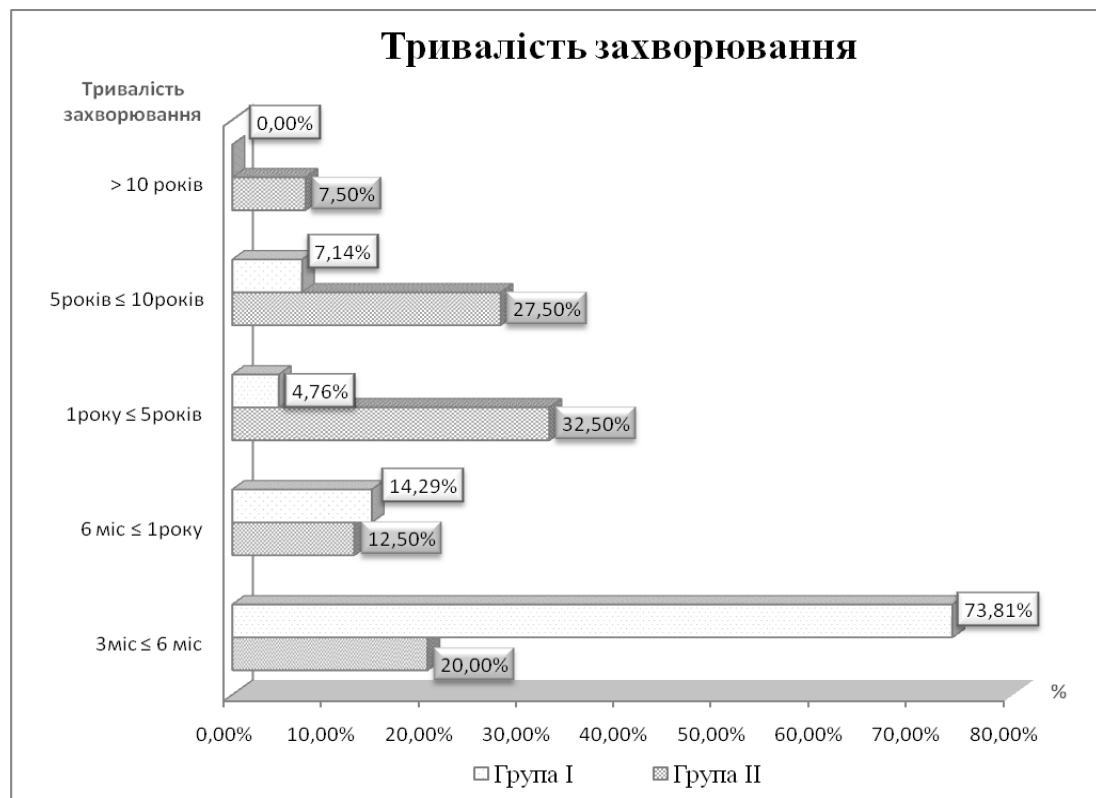


Рис. 3.4. Тривалість захворювання.

Результати дослідження кількості рецидивів за рік представлені на рис. 3.5.

Кількість рецидивів за 1 рік становила: 1-2 рецидиви на рік реєструвалися в 16 (38,10 %) пацієнтів I-ї групи та були відсутні в II-й ($P < 0,05$); 3 рецидиви виявлялися в 10 (23,81 %) хворих I-ї групи проти 3 (7,50 %) – II-ї ($P > 0,05$); 4 рецидиви реєструвалися в 13 (30,95 %) пацієнтів I-ї групи проти 5 (12,50 %) – II-ї ($P = 0,045$); перманентний перебіг зустрічався в 10,6 раза частіше у хворих II-ї групи порівняно з I-ю (I-ша – 3 (7,14 %), II-га – 32 (80,0 %); $P < 0,05$).

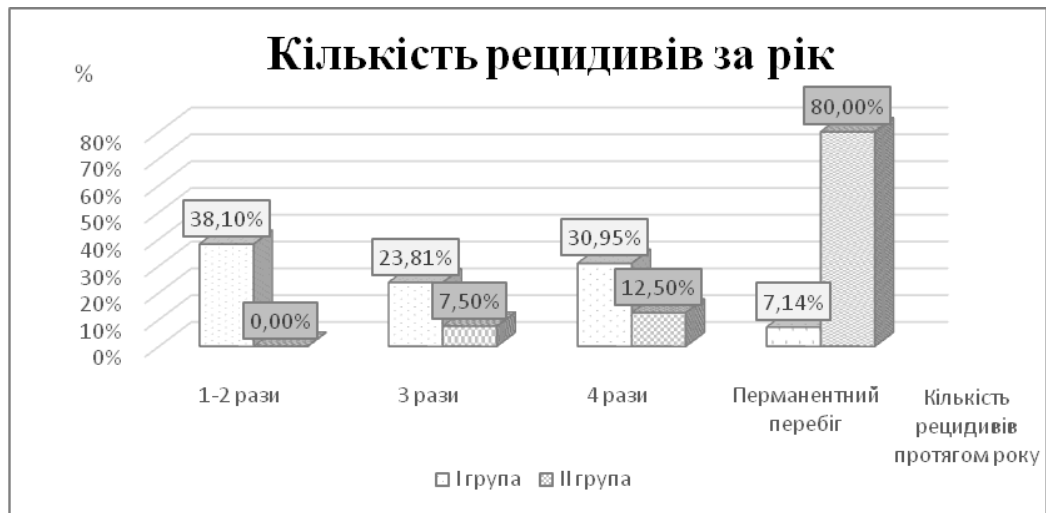


Рис. 3.5. Кількість рецидивів за рік.

Результати дослідження тривалості ремісій протягом року представлені на рис. 3.6.



Рис. 3.6. Тривалість ремісій протягом року.

При аналізі тривалості ремісій протягом року в пацієнтів I-ї та II-ї груп були виявлені наступні співвідношення:

- ремісії були відсутніми в 32 (80,0 %) осіб II-ї групи проти 3 (7,14 %) – I-ї ($P < 0,05$);
- тривалість ремісії до 3 місяців спостерігалася в 3 пацієнтів (7,14 %) I-ї групи проти 6 (15,0 %) – II-ї ($P > 0,05$);
- ремісії тривалістю від 3 до 6 місяців реєструвалися в 20 хворих

(47,62 %) I-ї групи та 2 (5,0 %) – II-ї ($P < 0,05$);

- ремісії тривалістю від 6 місяців до 1 року спостерігалися в 16 пацієнтів (38,10 %) I-ї групи та були відсутніми в II-й групі ($P < 0,05$).

Достовірність різниці розподілу кількості пацієнтів за ознаками тривалості ремісії була розрахована за точним критерієм Фішера.

Загальні дані анамнезу хвороби (тривалість захворювання, кількість рецидивів за рік, тривалість ремісії протягом року в обох групах) представлені на рис. 3.7 і в табл. 3.2.

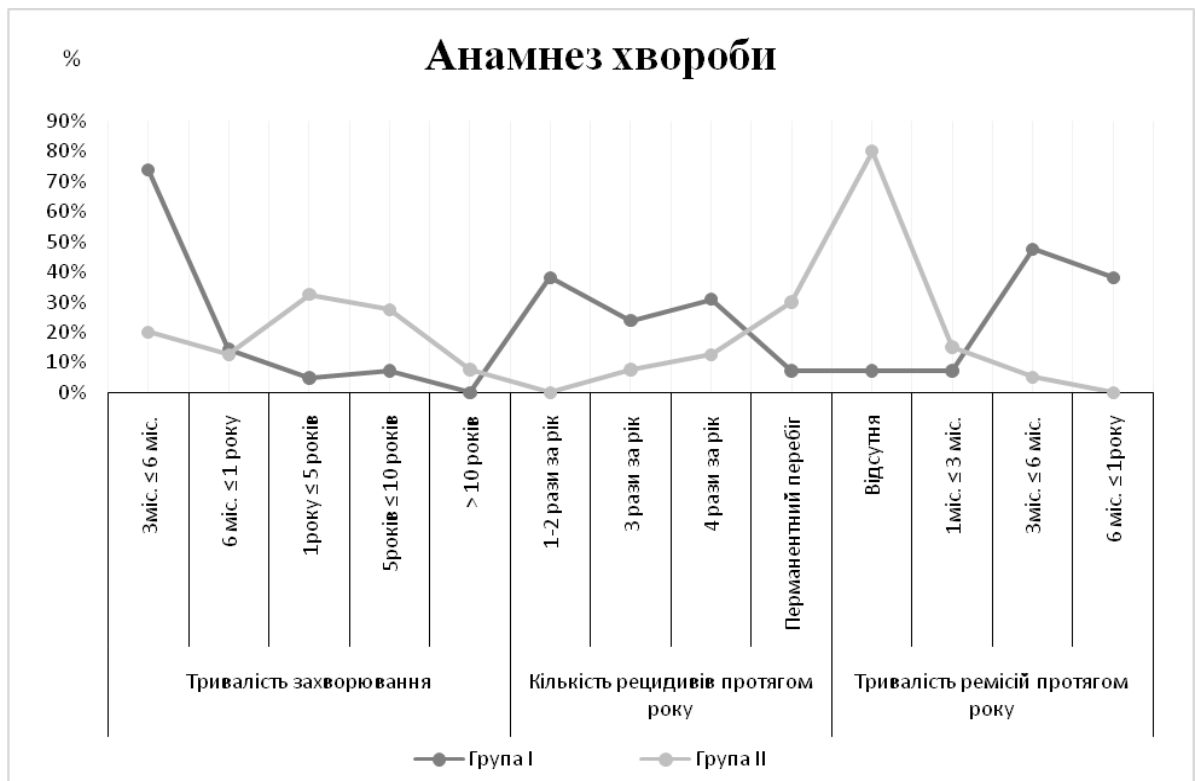


Рис. 3.7. Анамнез хвороби пацієнтів з дисгдротичною екземою долонь і підшов.

Був проаналізований вплив провокуючих факторів на розвиток дисгдротичних уражень у хворих I-ї та II-ї груп. Результати дослідження представлені на рис. 3.8.

При аналізі провокуючих факторів були враховані: контакт з водою, використання побутових хімічних засобів, професійні шкідливості (автоолії, парфуми, метали, цемент) та алергологічний анамнез. На контакт з водою як провокуючий фактор вказали 32 (76,19 %) пацієнти I-ї групи та 27 (67,50 %) –

II-ї (P=0,382); професійні шкідливості реєструвалися в 6 (14,29 %) осіб I-ї групи та 4 (10,00 %) – II-ї (P=0,297). Отже, достовірної різниці провокуючих факторів, як-от контакт з водою та професійні шкідливості, у хворих двох груп виявлено не було.

Таблиця 3.2

Анамнез хвороби осіб з дисгдротичною екземою долонь і підшов

Показники	Анамнез хвороби	N	I-ша група (N=42), %	N	II-га група (N=40), %	P
Тривалість захворювання	3 міс. ≤6 міс.	31	73,81	8	20,0	<0,001*
	6 міс. ≤1 року	6	14,29	5	12,50	0,931*
	1 року ≤5 років	2	4,76	13	32,50	<0,05**
	5 років ≤10 років	3	7,14	11	27,50	<0,05**
	>10 років	0	0,0	3	7,50	>0,05**
Кількість рецидивів на рік	1-2	16	38,1	0	0,0	<0,05**
	3	10	23,81	3	7,50	>0,05**
	4	13	30,95	5	12,5	0,045***
	перманентний перебіг	3	7,14	32	80,0	<0,05**
Тривалість ремісії протягом року	ремісія відсутня	3	7,14	32	80,0	<0,05**
	≤3 міс.	3	7,14	6	15,0	>0,05**
	3 міс. ≤6 міс.	20	47,62	2	5,0	<0,05**
	6 міс. ≤1 року	16	38,10	0	0,0	<0,05**

Примітка. * – критерій χ^2 з поправкою Йейтса; ** – точний критерій Фішера; *** – критерій χ^2

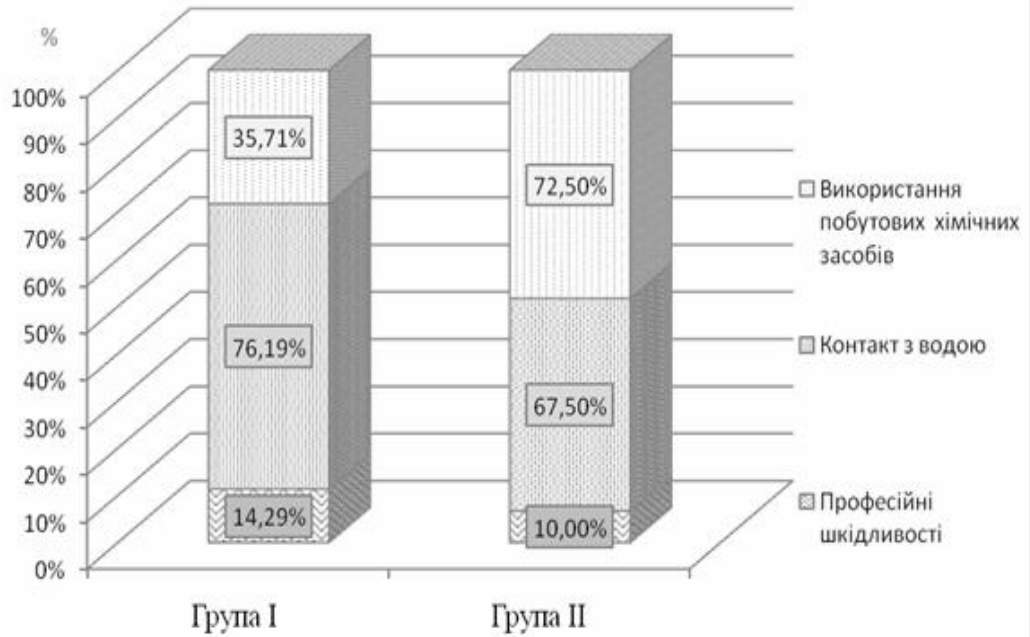


Рис. 3.8. Провокуючі фактори розвитку дисгідротичної екземи долонь і підшов.

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

Був проаналізований алергологічний анамнез у хворих I-ї та II-ї груп. Результати дослідження представлені на рис. 3.9.



Рис. 3.9. Алергологічний анамнез у пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов.

Достовірної статистичної різниці в появі алергії на лікарські препарати, харчові продукти та побутові хімічні речовини в обох групах не виявлено ($P > 0,05$), частіше реєструвалася алергія на харчові продукти (у 8 (19,05 %) хворих I-ї групи та 8 (20,0 %) – II-ї).

Був проаналізований ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду в пацієнтів I-ї та II-ї груп. Результати дослідження представлені на рис. 3.10.

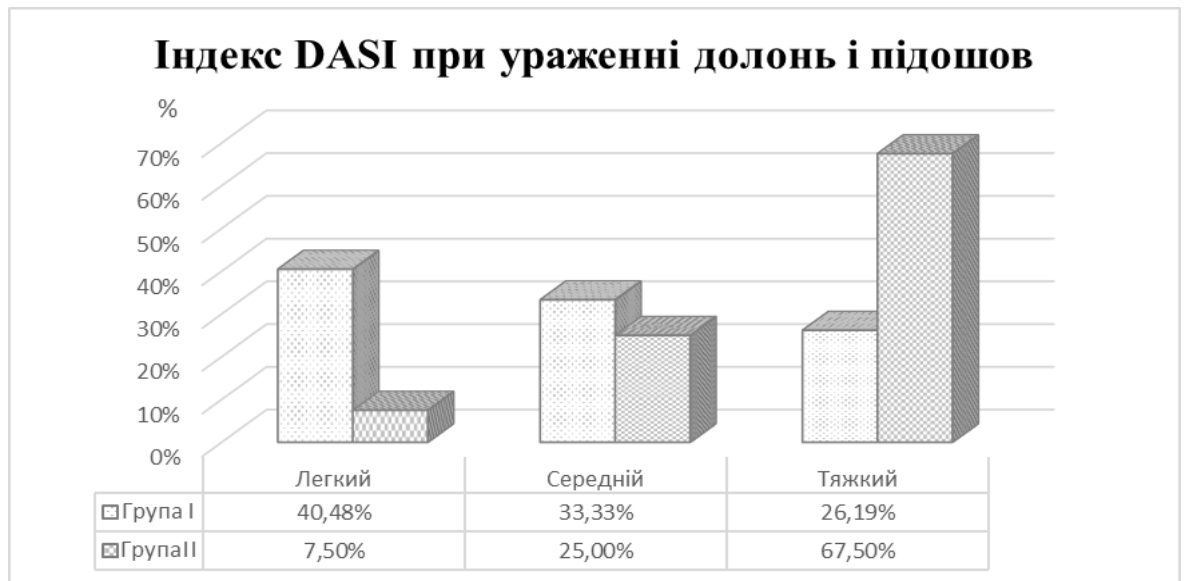


Рис. 3.10. Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index у пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов.

Ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду оцінювався за індексом DASI. Оцінка була проведена в 42 пацієнтів I-ї групи (ДЕК – 27 осіб, ДЕДП – 13, ДЕП – 2) та 40 – II-ї (ДЕК – 24 особи, ДЕДП – 14, 2 – ДЕП). Ступінь тяжкості клінічних проявів при одночасному враженні долонь і підшов збільшувався за рахунок зростання площі ураження.

Легкий ступінь клінічних проявів характеризувався слабо вираженою еритемою, поодинокими дрібними однокамерними везикулами діаметром до 1-2 мм, лентикулярними, міліарними папулами з незначною еритематозною основою, дрібно-пластинчастими сріблясто-білими лусочками, поверхневими тріщинами, точковими ерозіями, явищами незначної інфільтрації та

ліхеніфікації. Суб'єктивно типовими були слабкий свербіж, незначний біль, відчуття дискомфорту та сухості шкіри.

Середній ступінь клінічних проявів характеризувався помірною еритемою, поодинокими дрібними везикулами діаметром до 1-2 мм, що місцями мали зливний характер, папулами з помірною еритематозною основою, сріблясто-білими лусочками, плоскими кірочками жовтуватого кольору, поверхневими, місцями глибокими, тріщинами, точковими ерозіями, екскоріаціями, явищами помірної інфільтрації та ліхеніфікації. Суб'єктивно типовими були помірний свербіж, що передував спалаху захворювання, біль, відчуття дискомфорту та сухості шкіри.

Тяжкий ступінь клінічних проявів характеризувався папулами з еритематозною основою, що виходила за межі папули, кератотичними бляшками, глибокими болючими тріщинами, вираженою інфільтрацією, сагоподібними з щільною покришкою поодинокими пухирцями діаметром від 1 до 5 мм на тлі вираженої гіперемії, ерозіями більше 0,1 см, що з'являлися на місці розкритих пухирців, плоскими кірочками жовтуватого геморагічного кольору, крупно-пластинчастими лусочками, що важко відділялися, екскоріаціями. Іноді пухирці зливалися у великі багатокамерні везикули. Осередок дисгидротичної екземи був чітко відмежованим від здорової шкіри й оточений за периферією роговим "комірцем", за межами якого в періоди загострення з'являлися нові пухирці. У випадках гіперкератотичної екземи спостерігалися масивні кератотичні бляшки. Суб'єктивно типовими були сильний свербіж, відчуття вираженого болю, сухості, печії.

У пацієнтів I-ї групи легкий ступінь клінічних проявів відмічався в 5,67 раза частіше, ніж у II-ї (I-ша група – 17 (40,48 %), II-га – 3 (7,50 %); $P < 0,001$); середній спостерігався в 14 (33,33 %) хворих I-ї групи, 10 (25,0 %) – II-ї ($P = 0,408$); тяжкий відмічався в 2,45 раза частіше в пацієнтів II-ї групи (I-ша група – 11 (26,19 %), II-га – 27 (67,50 %); $P < 0,01$). Відмінності при легкому та тяжкому ступенях були статистично значущими ($P < 0,01$).

Висновки до розділу 3

У групах пацієнтів з ДЕДП, які мали позитивну відповідь на топічне лікування, та тих, які не отримали клінічного одужання після проведеної топічної терапії, виявлялася низка клініко-анамнестичних особливостей:

- тривалість захворювання від 3 до 6 місяців реєструвалася в переважній більшості чутливих до топічного лікування хворих (у 31 (73,81 %) пацієнта I-ї групи, 8 (20,0 %) – II-ї; $P < 0,001$);
- у нечутливих осіб захворювання було більш тривалим (від 1 до 10 років – у 24 (60,00 %) пацієнтів II-ї групи проти 5 (11,90 %) – I-ї; $P < 0,05$);
- перманентний перебіг ДЕДП протягом останнього року зустрічався в 10,6 раза частіше в нечутливих хворих порівняно з чутливою групою (II-га група – 32 (80,0 %), I-ша – 3 (7,14 %); $P < 0,05$);
- у 20 (47,62 %) чутливих пацієнтів і 2 (5,0 %) – нечутливих реєструвалися ремісії тривалістю від 3 до 6 місяців ($P < 0,05$);
- найбільші ремісії тривалістю від 6 місяців до 1 року спостерігалися в чутливих до топічної терапії хворих (16; 38,10 %), були відсутніми в нечутливих пацієнтів ($P < 0,05$);
- у групі чутливих до топічної терапії осіб легкий ступінь клінічних проявів відмічався в 5,67 раза частіше, ніж у групі нечутливих пацієнтів (I-ша група – 17 (40,48 %), II-га – 3 (7,50 %); $P < 0,001$), тяжкий – у 2,45 раза частіше в групі нечутливих пацієнтів (I-ша група – 11 (26,19 %), II-га – 27 (67,50 %); $P < 0,01$).

Низка клініко-анамнестичних особливостей у хворих на ДЕДП, нечутливих до топічної терапії (наявність сімейного анамнезу екземи, тривалість захворювання понад рік, перманентний перебіг захворювання протягом останнього року, тяжкий ступінь клінічних проявів, безконтрольне використання топічних стероїдів у анамнезі), можуть бути враховані в прогнозуванні перебігу захворювання та розробці персоналізованого

лікування.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

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

РОЗДІЛ 4

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ
ЧУТЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І
ПІДОШОВ ДО ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Відомо, що глюкокортикоїди – це стероїдні гормони, що регулюються циркадними та стрес-зв'язаними чинниками для підтримання різних метаболічних і гомеостатичних функцій, які необхідні для життя. Згідно з даними низки авторів, глюкокортикоїди – це ключові гормони в організмі, що причетні до стресу та відіграють біологічну роль через зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами. [136,174] Синтетичні глюкокортикостероїди широко застосовуються при багатьох захворюваннях, зокрема у хворих на дисгидротичну екзему. Ген *NR3C1* кодує глюкокортикоїдний рецептор (GCR), що може функціонувати як фактор транскрипції, який зв'язується з глюкокортикоїд-відповідальним елементом у промоторах відповідних генів для активації їх транскрипції, й як регулятор інших факторів транскрипції. [75]

Для пошуку інформативних прогностичних показників відповіді на лікування стандартними схемами першої лінії терапії хворих розділили на дві групи залежно від результатів лікування. До I-ї групи за результатами клінічної оцінки увійшли 28 пацієнтів, у яких був досягнутий позитивний ефект від проведеної терапії, до II-ї – 40 осіб, в яких застосування лікування не супроводжувалося досягненням бажаного ефекту.

Було досліджене розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з ДЕДП залежно від відповіді на терапію (табл. 4.1).

Генотип *646 CC* був виявлений у 60,71 % хворих I-ї групи, 27,50 % – II-ї. Отже, в I-й і II-й групах пацієнтів показники частоти за генотипом *646 CC* ($\chi^2=7,502$; $P=0,007$) мали достовірні відмінності. Розподіл частот за генотипами *646 CG* ($\chi^2=1,628$; $P=0,202$) не виявив достовірних відмінностей у

I-й і II-й групах хворих. Генотип *646 GG* спостерігався тільки в II-й групі.

Таблиця 4.1

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

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

Були проаналізовані показники віку на момент виникнення захворювання в пацієнтів з рецидивуючими формами дисгідротичних уражень і частота розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* (табл. 4.2).

Показники кількості хворих у I-й і II-й групах за поліморфним варіантом гена *NR3C1(C646G)* при ДЕДП у всіх вікових категоріях не мали статистично достовірних відмінностей ($P > 0,05$), що вказувало на відсутність зв'язку між віком на момент виникнення захворювання та поліморфним варіантом дослідженого гена. Для оцінки рівня значущості відмінностей у групах використовувався точний критерій Фішера.

Була проаналізована частота розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у хворих на дисгідротичні ураження долонь і підшов з урахуванням індекса DASI на момент огляду (табл. 4.3).

При розподілі пацієнтів на групи залежно від індексу DASI було з'ясовано, що частота розповсюдження генотипу *646 CC* була значуще

вищою серед осіб з легкими клінічними проявами хвороби порівняно з показниками пацієнтів із середніми ($\chi^2=11,38$; $P<0,001$) і тяжкими ($\chi^2=19,36$; $P<0,001$) проявами.

Таблиця 4.2

Порівняльна оцінка показників віку на момент виникнення захворювання з генотипічними особливостями за поліморфним варіантом гена *NR3C1(C646G)* у хворих на рецидивуючі форми дисгідротичних уражень

Вік на початок захворювання, роки	Генотипи						Порівняння за генотипами					
	І група (N=28)			ІІ група (N=40)			CC		CG		GG	
	C	C	G	C	C	G	знач. крит. Фішера	P	знач. крит. Фішера	P	знач. крит. Фішера	P
18-25	4	1	0	3	8	1	0,434	>0,05	0,071	>0,05	0,989	>0,05
26-40	6	4	0	2	8	4	0,056	>0,05	0,748	>0,05	1,137	>0,05
41-60	6	3	0	4	4	2	0,297	>0,05	0,899	>0,05	0,508	>0,05
61-78	1	3	0	2	2	0	0,101	>0,05	0,396	>0,05		

Була виявлена значуща відмінність (значно вище) в розповсюдженні генотипу *646 CG* між пацієнтами з середнім ступенем порівняно з легким ($\chi^2=8,25$; $P<0,01$). Частота розповсюдження генотипу *646 CG* також була значуще більшою серед осіб з тяжким ступенем проявів порівняно з показником хворих з легким ступенем ($\chi^2=11,91$; $P<0,001$). Достовірності в частоті розповсюдження генотипу *646 CG* у пацієнтів із середніми та тяжкими проявами хвороби (між собою) виявлено не було. Отже, розповсюдженість гетерозиготного варіанта *646 CG* дослідженого гена була значуще найменшою при легкому перебігу захворювання, а *646 GG* при останньому взагалі виявлено не було. [11]

Частота розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у хворих на дисгідротичні ураження долонь і підшов з урахуванням **Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index на момент огляду**

Поліморфний варіант гена <i>NR3C1(C646G)</i>	DASI						Порівняння DASI					
	легкий ступінь (0-15) (N=14)		середній ступінь (16-30) (N=20)		тяжкий ступінь (31-60) (N=34)		легкий і середній ступені		легкий і тяжкий ступені		середній і тяжкий ступені	
	N	%	N	%	N	%	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
<i>646 CC</i>	13	92,85	7	35,0	8	23,53	11,38	<0,001	19,36	<0,001	0,826	0,364
<i>646 CG</i>	1	7,15	11	55,0	21	61,76	8,25	<0,001	11,91	<0,001	0,239	0,626
<i>646 GG</i>	0	0,0	2	10,0	5	14,71	0,5	>0,05	0,302	>0,05	0,247	0,62
<i>C алель</i>	27	96,42	25	62,50	37	54,42	10,53	0,002	15,75	<0,001	0,674	0,412
<i>G алель</i>	1	3,58	15	37,50	31	45,58	17,411	<0,001	15,76	<0,001	0,67	0,41

Розповсюдження *C*-алеля дослідженого гена було значуще вищим, а *G*-алеля – значуще нижчим при легкому перебігу захворювання порівняно з середнім ($\chi^2=10,53$; $P<0,01$) і тяжким ($\chi^2=15,75$; $P<0,001$). Частоти алелів не відрізнялися між собою при середньому та тяжкому ступенях клінічних проявів ($\chi^2=0,674$; $P>0,05$).

Розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з ДЕДП залежно від відповіді на терапію показало, що наявність генотипу *646 CC* сприяє отриманню позитивного результату при лікуванні

топічним стероїдом (17 (60,71 %) пацієнтів I-ї групи проти 11 (27,50 %) – II-ї; $\chi^2=7,502$; $P=0,007$).

Поліморфізм *C646G* за геном *NR3C1* мав суттєвий вплив на особливості та ступінь тяжкості клінічних проявів дисгідротичних уражень у хворих. Була встановлена асоціація між різними варіантами гена та ступенем тяжкості дисгідротичних уражень долонь і підшов: генотип *646 CC* був асоційований з легким перебігом захворювання, *646 CG* і *646 GG* – середнім і тяжким. *646 C* алель достовірно частіше виявлявся в пацієнтів з легким ступенем клінічних проявів, а *646 G*, навпаки, був достовірно підвищеним серед хворих із середнім і тяжким ступенями. Наявність генотипу *646 CC* у пацієнтів сприяє отриманню позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом. [12]

Визначення поліморфних варіантів гена *NR3C1* є перспективним з погляду прогнозування перебігу дисгідротичних уражень.

Висновки до розділу 4

Розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з ДЕДП залежно від відповіді на терапію показало, що наявність генотипу *646 CC* сприяє отриманню позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом (17 хворих (60,71 %) I-ї групи проти 11 (27,50 %) – II-ї; $\chi^2=7,502$; $P=0,007$). Згідно з результатами проведеного дослідження, генотипи *646 CG* і *646 GG* за геном *NR3C1* у хворих з дисгідротичними ураженнями долонь і підшов асоційовані зі зниженою чутливістю до лікування топічним глюкокортикостероїдним препаратом (мазь клобетазолу пропіонату 0,05 %).

Була встановлена асоціація між різними варіантами гена та ступенем тяжкості дисгідротичних уражень долонь і підшов: генотип *646 CC* був асоційований з легким перебігом захворювання, *646 CG* і *646 GG* – середнім і тяжким.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Возіанова СВ, Горovenko НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням

генотипічних особливостей пацієнтів. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27. Київ; 2017, с. 230-8.

2. Возіанова СВ, Горовенко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASІ, шкали оцінки HECSI та поліморфізму *C646G* за геном *NR3C1*. Дерматол. та венерол. 2017;78(4):21-5.

РОЗДІЛ 5

ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН В УРАЖЕНІЙ ШКІРІ У ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ

5.1. Загальна характеристика гістологічних змін в ураженій шкірі хворих на дисгидротичну екзему долонь і підшов

Комплексне патоморфологічне дослідження біоптатів ураженої шкіри було проведене до лікування 57 хворим на ДЕДП. За результатами терапії мазью клобетазолу пропіонату 0,05 % 1 раз на день протягом 6 тижнів вони були розподілені на 2 групи: I-ша – хворі, які позитивно відповіли на зазначене лікування (28; 49,12 %), II-га – пацієнти, в яких патологічний процес на шкірі не змінився (29; 50,88 %).

Гістологічне дослідження біоптатів шкіри хворих на ДЕДП дозволило виявити характерну патоморфологічну картину з проявами гіпер- і паракератозу, акантозу, спонгіозу, запальних клітинних інфільтратів у дермі, проте ці зміни варіювали залежно від тяжкості патологічного процесу.

При подальшому дослідженні в кожній із цих двох груп були виділені 2 підгрупи (А і В) за виразністю патологічних змін у шкірі (табл. 5.1).

У I-й групі було 12 (42,86 %) випадків з помірною виразністю патологічного процесу (підгрупа А), 16 (57,14 %) – виразними морфологічними змінами в шкірі (підгрупа В). У II-й групі з помірною виразністю патологічного процесу було 10 (34,48 %) осіб з помірними морфологічними змінами (підгрупа А), 19 (65,48 %) – виразними (підгрупа В). Різниця між пацієнтами з помірними (підгрупа А) та виразними (підгрупа В) проявами в I-й і II-й групах не була статистично значущою ($P > 0,05$).

Отже, підгрупу А з помірною виразністю патологічного процесу в шкірі склали 22 (38,60 %) хворих, В з виразними морфологічними змінами в шкірі – 35 (61,40 %) пацієнтів.

**Розподіл хворих за виразністю гістологічних змін після лікування маззю
клобетазолу пропіонату 0,05 %**

Підгрупи хворих за виразністю гістологічних змін у шкірі	Групи пацієнтів за результатом відповіді на лікування				Усього		χ^2	P
	I-ша		II-га		N	%		
	N	%	N	%				
A (помірні)	12	42,86	10	34,48	22	38,60	0,422	0,517
B (виразні)	16	57,14	19	65,52	35	61,40	0,422	0,517
Усього	28	100,0	29	100,0	57	100,0		

У 22 пацієнтів з помірною виразністю патологічного процесу в шкірі спостерігалися характерні наступні морфологічні зміни при забарвленні гематоксиліном та еозином (рис. 5.1).

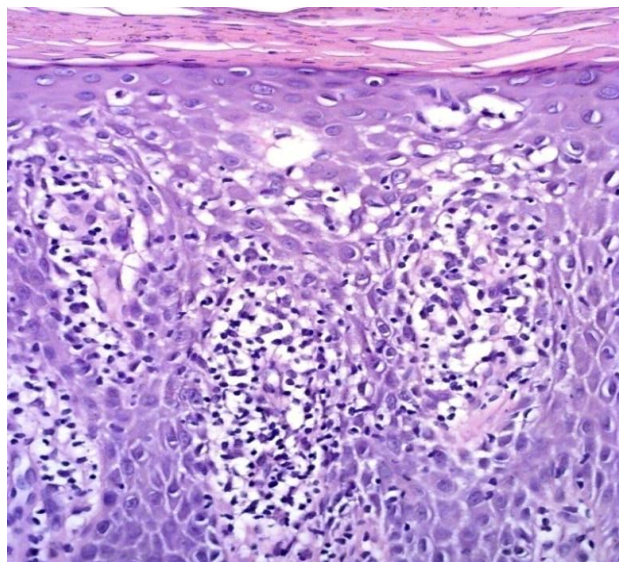


Рис. 5.1. Фрагмент шкіри хворого підгрупи А. Гіпер-, паракератоз, явища спонгіозу, що формують везикули, екзоцитоз лімфоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$.

В епідермісі наявні гіперкератоз і вогнищевий паракератоз з проявами

десквамації поверхневих шарів. Протягом усього явища акантозу, що були представлені подовженими епідермальними тяжами в тканину дерми. У товщі шипуватого шару епідермісу спостерігалися явища спонгіозу, що варіювали від помірного (у вигляді оптичного просвітлення тканини) до виразного з формуванням везикул. У багатьох везикулах визначався серозний ексудат з домішками лімфоцитів. У зоні дермо-епідермального з'єднання спостерігалися явища екзоцитозу лімфоцитів. У деяких випадках спостерігалось зменшення кількості та розмірів придатків шкіри, що оточені помірною запальною лімфогістіоцитарною інфільтрацією.

У поверхневих шарах дерми субепідермально та периваскулярно визначалася помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація з поодинокими еозинофільними лейкоцитами (рис. 5.2).

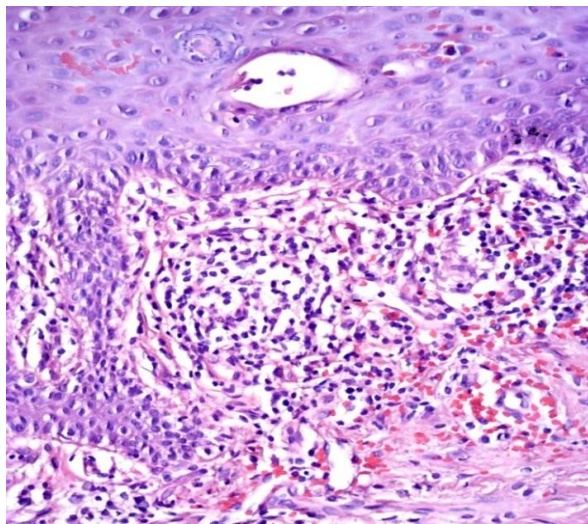


Рис. 5.2. Фрагмент шкіри хворого підгрупи А. Інтрацелюлярний набряк епідермісу, акантоз, набряк папілярного шару дерми з лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

При забарвленні мікропрепаратів за ван Гізоном відмічався помірний вогнищевий набряк сполучної тканини верхньої третини дерми (рис. 5.3).

У 35 хворих з виразними морфологічними змінами в шкірі при забарвленні гематоксиліном та еозином виявляли наступне: в епідермісі спостерігалися більш виразні гіпер- і паракератоз з вогнищами десквамації поверхневих шарів (рис. 5.4). Звертав на себе увагу більший ступінь

виразності акантозу, що представлений епідермальними тяжами, які проникають у глибокі шари дерми вузькими та широкими пасмами. Водночас спостерігалася значна дезорганізація структури шарів епідермісу. Субкорнеально відмічалися більш виразні прояви спонгіозу. Наявні везикули великих розмірів частково заповнені плазмою. У просвіті деяких з них серед детриту, крім лімфоцитів, виявлялися поодинокі еозинофільні лейкоцити, плазмоцити й еритроцити.

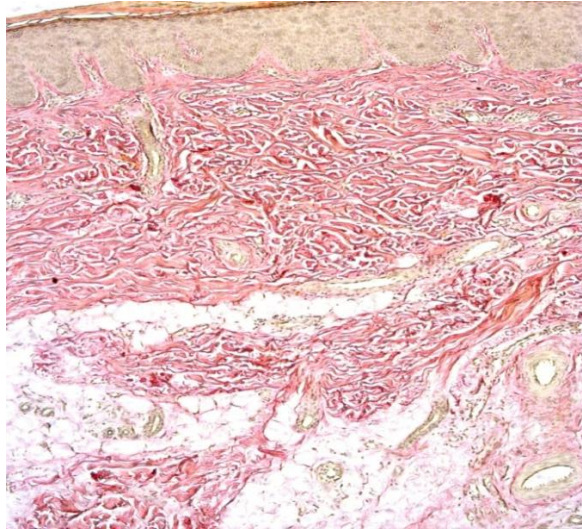


Рис. 5.3. Фрагмент шкіри хворого підгрупи А. Помірний набряк сполучної тканини верхньої третини дерми. Забарвлення за ван Гізоном, $\times 100$.

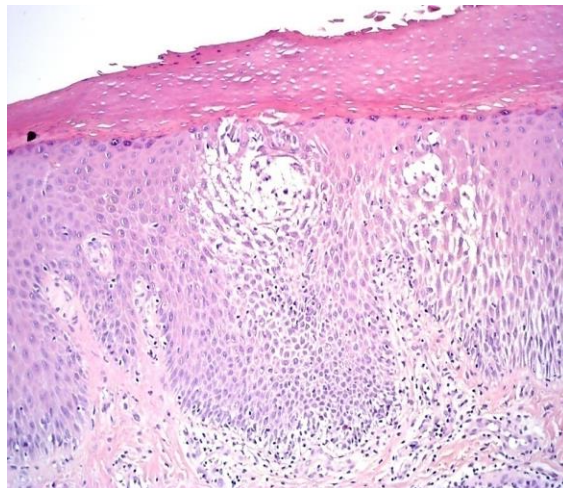


Рис. 5.4. Фрагмент шкіри хворого підгрупи В. Ділянка епідермісу зі значним інтрацелюлярним набряком і спонгіозом, що формують везикули, значний акантоз, дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

У значній кількості випадків везикули мали тенденцію до злиття та створювали ділянки розшарування епідермісу (рис. 5.5). Субепідермально спостерігалася виразна вогнищева периваскулярна та дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація, що розповсюджувалася в глибокі шари дерми.

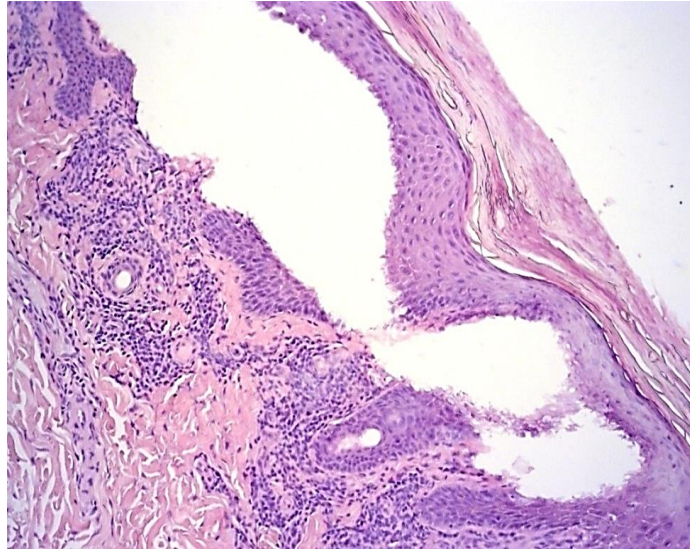


Рис. 5.5. Фрагмент шкіри хворого підгрупи В. У товщі епідермісу три везикули великих розмірів з тенденцією до злиття, ознаки гіперкератозу, розшарування зроговілих шарів. Субепідермально спостерігається виразна вогнищева периваскулярна лімфогістіоцитарна інфільтрація з тенденцією до злиття. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

Такі ж клітинні інфільтрати були наявними навколо придатків шкіри. Останні, що були представлені потовими залозами, мали прояви атрофії – їхня кількість і розміри були зменшеними. Епітеліальний компонент залоз із дегенеративними проявами, прилегла тканина з фіброзними змінами.

При забарвленні мікропрепаратів за ван Гізоном візуалізувалася сполучна тканина різних ступенів зрілості, що щільно огортала придатки шкіри, судини мікрогемодіаляторного русла та широкими тяжами розповсюджувалася в гіподерму (рис. 5.6).

Відмічався значний вогнищевий набряк сполучної тканини верхньої третини дерми. Судини мікроциркуляторного русла були з потовщеними

(склерозуванням) стінками.

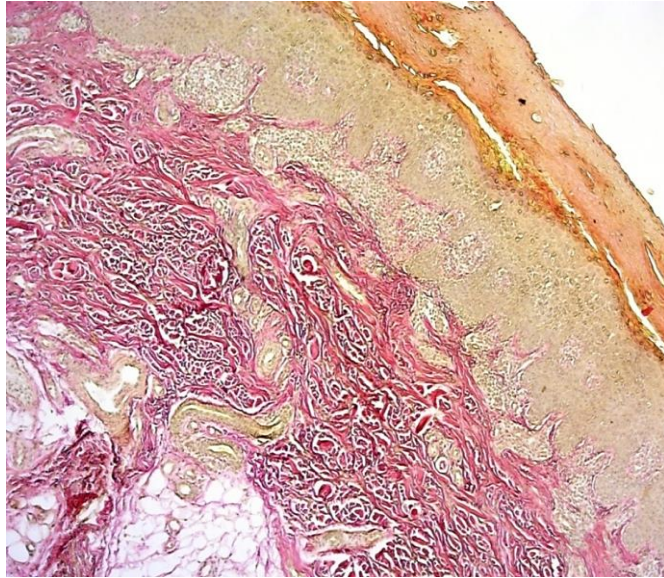


Рис. 5.6. Фрагмент шкіри хворого підгрупи В. Виразний набряк папілярної дерми. Забарвлення за ван Гізоном $\times 50$.

Отже, стандартне патоморфологічне дослідження біоптатів ураженої шкіри хворих на ДЕДП дозволило розділити їх на дві підгрупи за ступенем виразності патологічних змін. Водночас обом підгрупам були притаманні прояви пара- та гіперкератозу епідермісу у вогнищах ураження, явища акантозу й утворення в епідермісі везикулярних структур, що заповнені еозинофільною рідиною з домішками запальних клітин. У дермі характерними були ознаки вогнищового фіброзу різних ступенів виразності, прояви субатрофії й атрофії придатків шкіри, а також вогнищева, в деяких випадках дифузна запальна, лімфогістіоплазмочитарна інфільтрація. Дані зміни притаманні для всіх випадків і різняться лише виразністю патологічного процесу.

5.2. Морфометрична характеристика гістологічних змін в ураженій шкірі хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов

Описані зміни морфофункціонального стану шкіри хворих на ДЕДП підгруп А та В за результатом відповіді на лікування не дали наочної

інформації про ступінь патологічних зрушень і не дозволили об'єктивно їх оцінити.

Для вирішення цього завдання та подальшої об'єктивізації встановлення різниці у виразності виявлених патологічних змін в ураженій шкірі хворих на ДЕДП було проведено морфометричне дослідження гістологічних препаратів – обчислені абсолютні морфометричні величини (товщини гіперкератозу й акантозу, середня площа везикул) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Морфометричні показники стану шкіри у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов (M±m)

Показники	Підгрупи хворих за виразністю гістологічних змін у шкірі		P
	A (помірні) (N=22)	B (виразні) (N=35)	
Гіперкератоз, μm	186,98±15,32	201,19±17,27	>0,05
Акантоз, μm	218,38±23,91	241,87±24,09	>0,05
Середня площа везикул, μm ²	79695,74±7984,79	98036,24±10901,81	>0,05

Як впливає з отриманих даних, у підгрупі пацієнтів з ДЕДП з виразними гістологічними змінами в шкірі порівняно з підгрупою з помірними гістологічними змінами товщини гіперкератозу й акантозу, середня площа везикул збільшувалися в 1,08, 1,11 та 1,23 раза відповідно. Але ці показники достовірно не відрізнялися між підгрупами хворих з помірними та виразними гістологічними змінами в шкірі з урахуванням значень помилки визначення середньої арифметичної та t-критерію Стьюдента (P>0,05).

Отже, проведені морфометричні дослідження дозволяють зробити висновок, що в пацієнтів з ДЕДП морфометричні показники ураженої шкіри не дають достовірної відповіді щодо можливого результату застосованої терапії.

Для оцінки прогнозу перебігу та вибору тактики лікування захворювання необхідне проведення імуногістохімічного дослідження, що дозволяє об'єктивно оцінити зміни кількісних та якісних показників, є ключовим моментом для вибору тактики ведення хворого.

5.3. Імуногістохімічні особливості патологічного процесу у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов

З 57 пацієнтів з ДЕДП, яким до початку лікування було проведене комплексне патоморфологічне дослідження біоптатів ураженої шкіри, 45 було виконане ІГХД для визначення фенотипу клітинного інфільтрату та виявлення комплемент-асоційованих змін.

Серед 28 хворих I-ї групи, які позитивно відповіли на глюкокортикостероїдну терапію, ІГХД було проведене 20, а серед 29 пацієнтів II-ї групи, в яких патологічний процес на шкірі не змінився, – 25, що склало 44,40 % та 55,60 % відповідно від загальної кількості хворих, обстежених таким методом (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Розподіл пацієнтів за генотипом поліморфного варіанта *C646G* гена *NR3C1* після лікування маззю клобетазолу пропіонату 0,05 %

Підгрупи хворих за поліморфним варіантом <i>C646G</i> гена <i>NR3C1</i>	Групи хворих за результатом відповіді на лікування				Усього		P
	I-ша		II-га		N	%	
	N	%	N	%			
<i>CC</i>	14	70,0	5	20,0	19	42,20	<0,003*
<i>CG</i>	6	30,0	15	60,0	21	46,70	=0,089*
<i>GG</i>	0	0,0	5	20,0	5	11,10	>0,05**
Усього	20	100,0	25	100,0	45	100,0	

Примітка. * – розрахунки проводилися за допомогою тесту χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса; ** – розрахунки виконувалися за допомогою точного критерію Фішера.

З 20 хворих I-ї групи за результатами попередньо проведеного генетичного дослідження з генотипом *CC* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* були 14 (70,0 %) осіб, *CG* – 6 (30,0 %), *GG* – не було жодного.

З 25 пацієнтів II-ї групи за результатами попередньо виконаного генетичного дослідження з генотипами *CC* і *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* було по 5 (20,0 %) осіб, *CG* – 15 (60,0 %).

При проведенні ІГХД з МАТ до CD20, CD68, CD138 і S100 виразної різниці між наведеними групами та генотипами встановлено не було.

Натомість при застосуванні антитіл до CD4+, фракцій комплементу C3 та C4d спостерігали виразні кількісні й якісні зміни залежно від групи та генотипу.

У хворих I-ї групи з генотипом *CC* при ІГХД CD4+ відмічалася вогнищева позитивна експресія в клітинах запального інфільтрату з локалізацією в епідермісі навколо везикул і переважно в поверхневих відділах дерми, прилеглих до патологічно змінених ділянок епідермісу (рис. 5.7). Середня кількість CD4+-позитивних клітин склала $(59,5 \pm 2,45)$.

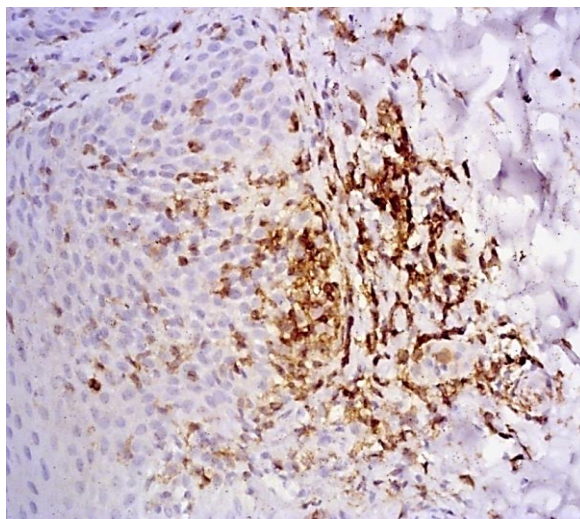


Рис. 5.7. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CC*. Вогнищеве скупчення CD4+ клітин (Т-хелперів) на межі епідермісу та дерми. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 400$.

Позитивна експресія депозитів фракції комплементу C3 оцінювалася за розповсюдженням окремо в епідермісі та дермі з урахуванням інтенсивності експресії (рис. 5.8). Середня кількість балів експресії депозитів C3 фракції комплементу склала $(7,79 \pm 0,16)$.

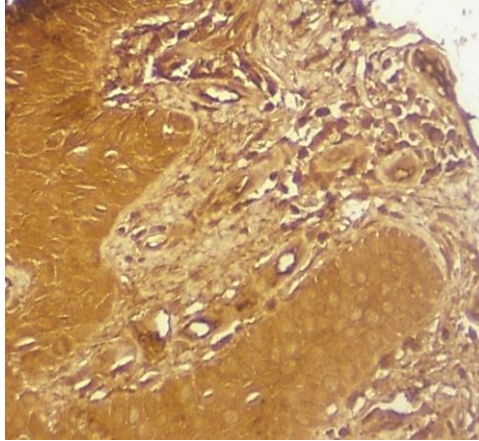


Рис. 5.8. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CC*. Дифузна експресія депозитів C3 фракції комплементу з виразною інтенсивністю забарвлення в дермо-епідермальній ділянці. Імуногістохімічне дослідження з C3+, $\times 400$.

Оцінка фракції комплементу C4d проводилася аналогічно комплементу C3 (рис. 5.9). Середня кількість балів експресії депозитів C4d фракції комплементу склала $(7,71 \pm 0,16)$.

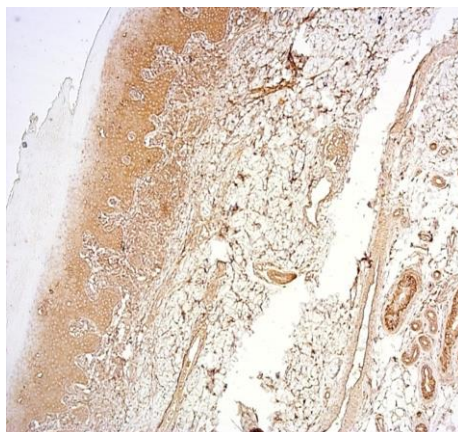


Рис. 5.9. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CC*. Експресія депозитів фракції комплементу C4d у глибоких шарах епідермісу, поверхневих шарах дерми й епітеліальному компоненті придатків шкіри. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до C4d, $\times 100$.

У пацієнтів I-ї групи з генотипом *CG* при ІГХД CD4+ відмічалася вогнищева експресія клітинами запального інфільтрату в дермі навколо судин, глибоких шарах епідермісу, переважно навколо везикулярних утворень і в просвіті везикул (рис. 5.10). Середня кількість CD4+-позитивних клітин склала $(35,3 \pm 1,72)$.

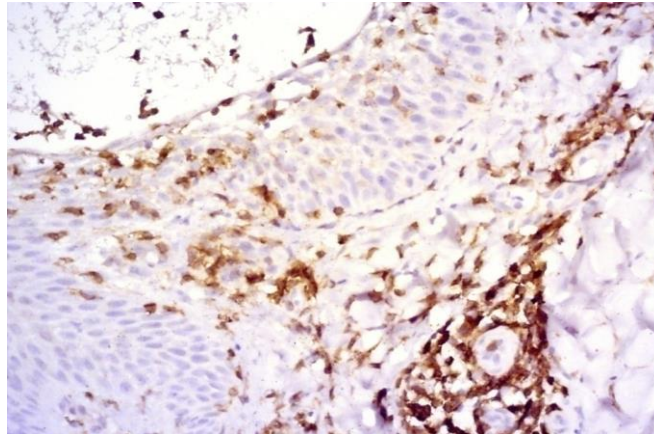


Рис. 5.10. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CG*. Вогнищеве розташування CD4+-позитивних клітин навколо патологічно змінених ділянок епідермісу та периваскулярно. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 400$.

У даній підгрупі середня кількість балів експресії депозитів С3 фракції комплементу склала $(6,33 \pm 0,21)$ (рис. 5.11).

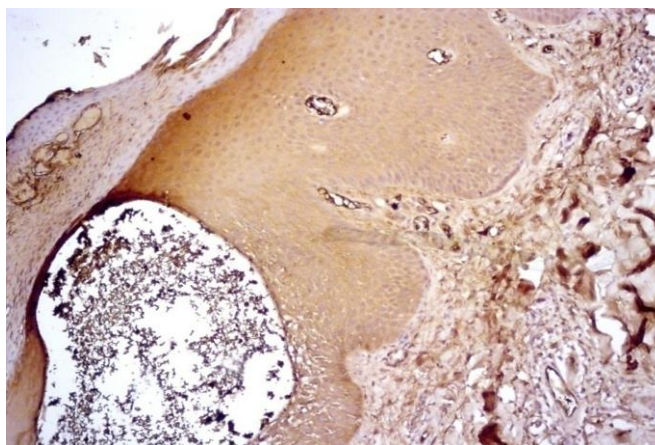


Рис. 5.11. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CG*. Депозити С3 фракції комплементу з неоднорідною інтенсивністю забарвлення в епідермісі, просвіті везикул і дермі. Імуногістохімічне дослідження з С3 фракцією комплементу, $\times 100$.

Депозити фракції комплементу C4d характеризувалися виразнішим накопиченням депозитів у епідермісі та менш виразним – у дермі, інтенсивністю забарвлення високого ступеня (рис. 5.12). У даній підгрупі середня кількість балів експресії депозитів C4d фракції комплементу склала $(6,17 \pm 0,17)$.

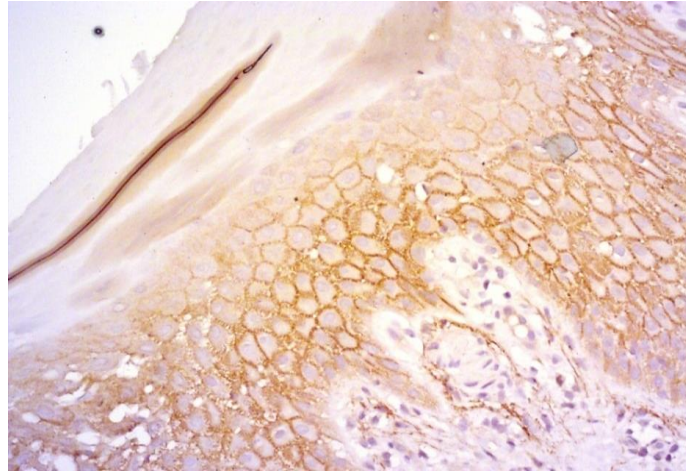


Рис. 5.12. Фрагмент шкіри хворого I-ї групи з генотипом *CG*. Депозити C4d фракції комплементу з локалізацією в епідермісі, дермі та навколо везикулярного компонента. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до C4d, $\times 200$.

У пацієнтів I-ї групи з генотипом *GG* ПХД не проводилося, оскільки в ній не було хворих, чутливих до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії.

У пацієнтів II-ї групи з генотипом *CC* при ПХД CD4⁺ виявлялися позитивні Т-хелпери з вогнищевою експресією помірної інтенсивності забарвлення в епідермально-дермальній зоні та товщі дерми (рис. 5.13). Середня кількість CD4⁺-позитивних клітин склала $(40,6 \pm 2,99)$.

У розподілі депозитів C3 фракції комплементу порівняно з попередньою I-ю групою відмічалось зниження щільності накопичення в епідермісі та дермі, інтенсивності забарвлення. У даній підгрупі середня кількість балів експресії депозитів C3 фракції комплементу склала $(4,40 \pm 0,25)$ (рис. 5.14).

Депозити фракції комплементу C4d у даній підгрупі мали виразнішу

експресію в епідермісі шкірі та знижену – в дермі, але середня кількість балів експресії депозитів С4d фракції комплементу становила $(4,20 \pm 0,20)$ (рис. 5.15).

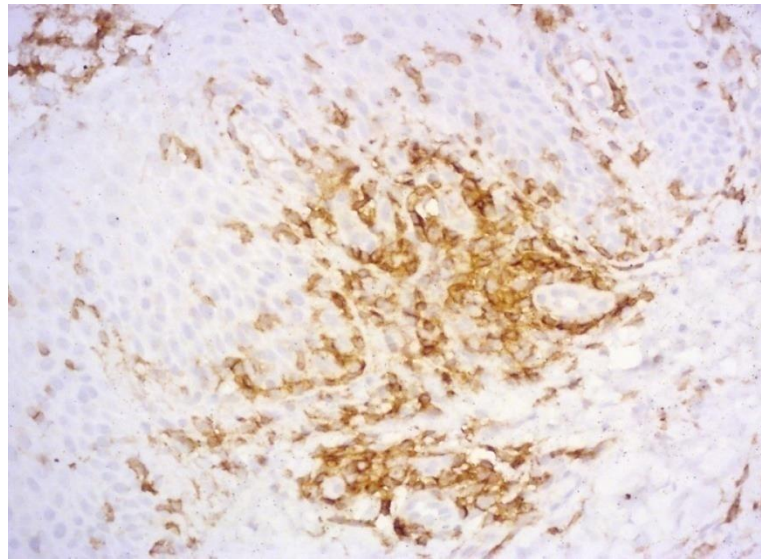


Рис. 5.13. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *СС*. Помірна вогнищева інфільтрація CD4+-позитивними Т-хелперами в епідермісі та периваскулярно в дермі. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 200$.

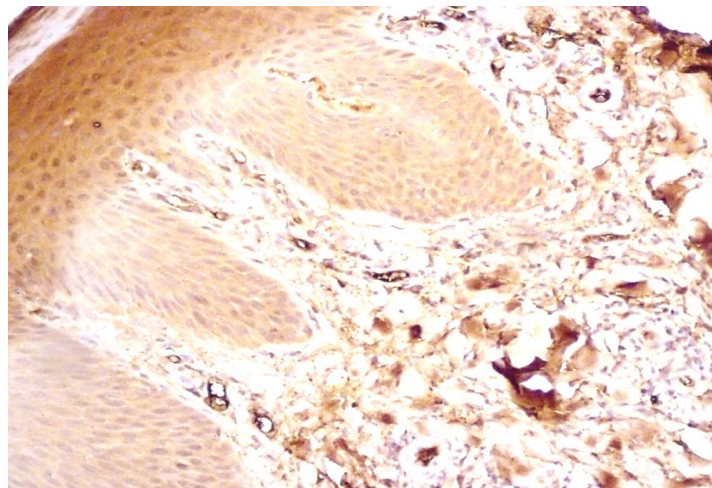


Рис. 5.14. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *СС*. Зниження інтенсивності експресії С3 фракції комплементу в епідермісі та збереження виразності депозиції в дермі. Імуногістохімічне дослідження з С3 фракцією комплементу, $\times 200$.



Рис. 5.15. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *CC*. Розповсюдженість депозитів C4d фракції комплекменту в епідермісі та дермі. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до C4d, $\times 100$.

У пацієнтів II-ї групи з генотипом *CG* при ПХД з МАТ до CD4+ виявлялася вогнищева експресія Т-хелперів у запальному інфільтраті у верхніх відділах дерми та в ділянках везикулярних змін епідермісу. Порівняно з попереднім генотипом *CC* I-ї та II-ї груп інтенсивність забарвлення та щільність розташування клітин були зменшеними. Середня кількість CD4+-позитивних клітин склала $(29,8 \pm 1,62)$ (рис. 5.16).

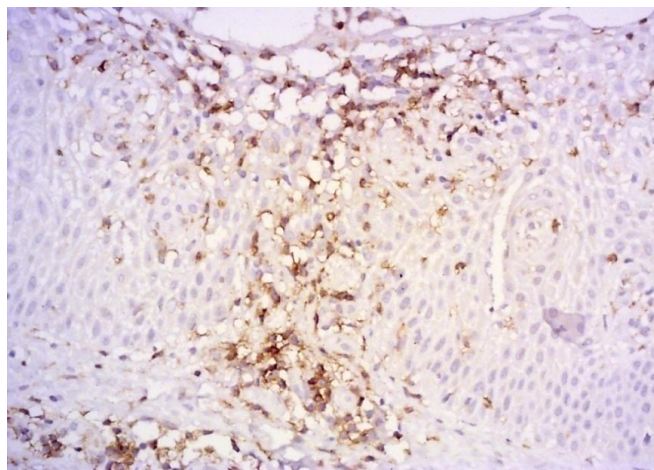


Рис. 5.16. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *CG*. Зниження кількості та компактності розташування Т-хелперів у запальному інфільтраті порівняно з попередніми групами. Переважне розміщення Т-хелперів безпосередньо в патологічному вогнищі та слабо виразна експресія

в прилеглих тканинах. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 200$.

У даній підгрупі відмічалоя різке зниження інтенсивності експресії депозитів С3 фракції комплементу в епідермісі та дермі (рис. 5.17). Слід зазначити, що в просвіті везикул клітинний інфільтрат зберігав помірну інтенсивність забарвлення, а в деяких випадках – навіть високий рівень. Отже, середня кількість балів експресії депозитів С3 фракції комплементу склала $(3,27 \pm 0,12)$.

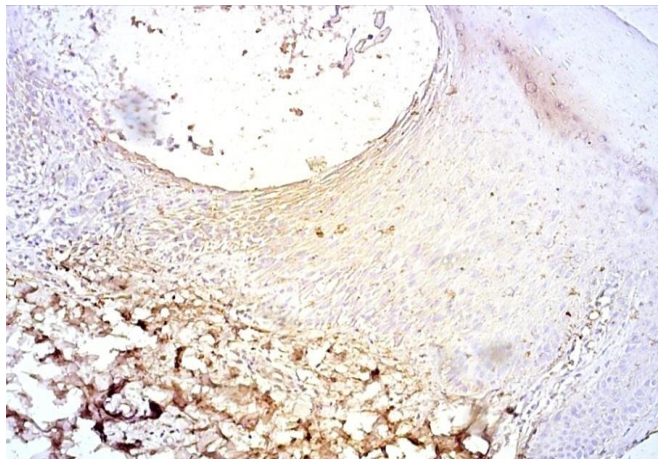


Рис. 5.17. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *CG*. Переважно збережена експресія депозитів С3 фракції комплементу в дермі, виразне зниження експресії в епідермісі та просвіті везикул. Імуногістохімічне дослідження з С3 фракцією комплементу, $\times 100$.

Рівень експресії депозитів С4d фракції комплементу був значно зниженим в епідермальному та дермальному компонентах (рис. 5.18). Середня кількість балів експресії депозитів С4d фракції комплементу склала $(3,27 \pm 0,12)$.

У хворих II-ї групи з генотипом *GG* при ІГХД з МАТ до CD4+ визначалася вогнищева експресія Т-хелперів у запальному інфільтраті, переважно в зонах везикулярних змін в епідермісі (рис. 5.19), тимчасом як у дермі вони були представлені поодинокими клітинами переважно периваскулярно. Середня кількість CD4+-позитивних клітин становила $(25,1 \pm 1,43)$.

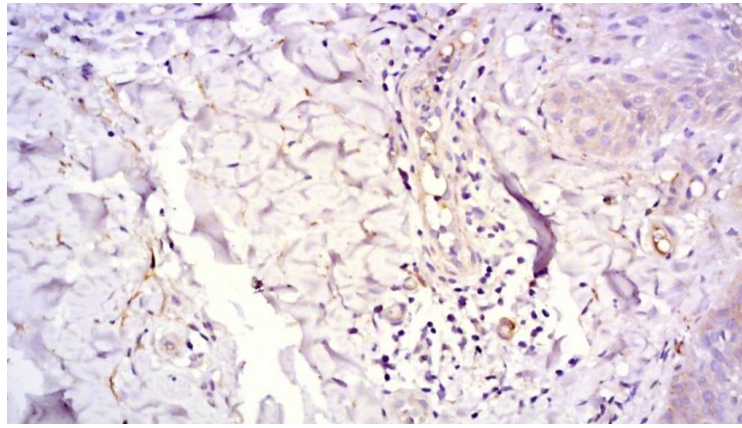


Рис. 5.18. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *CG*. Поодинокі депозити C4d фракції комплекменту в дермі й епідермісі зі слабкою інтенсивністю. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до C4d, $\times 200$.

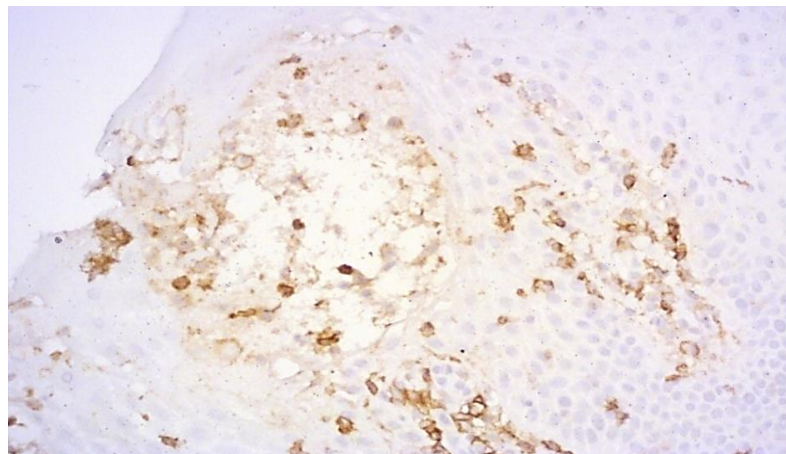


Рис. 5.19. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *GG*. Зниження кількості Т-хелперів у клітинному інфільтраті в просвіті та навколо везикул. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD4+, $\times 200$.

Інтенсивність забарвлення та розподіл депозитів фракцій комплекменту C3 та C4d для даної підгрупи були практично однаковими (рис. 5.20, 5.21). Відмінністю була виразніша експресія депозитів комплекменту C3 у везикулах. В епідермісі та прилеглих ділянках дерми середня кількість балів експресії депозитів C3 фракції комплекменту склала $(2,67 \pm 0,61)$, а C4d – $(3,20 \pm 0,20)$.

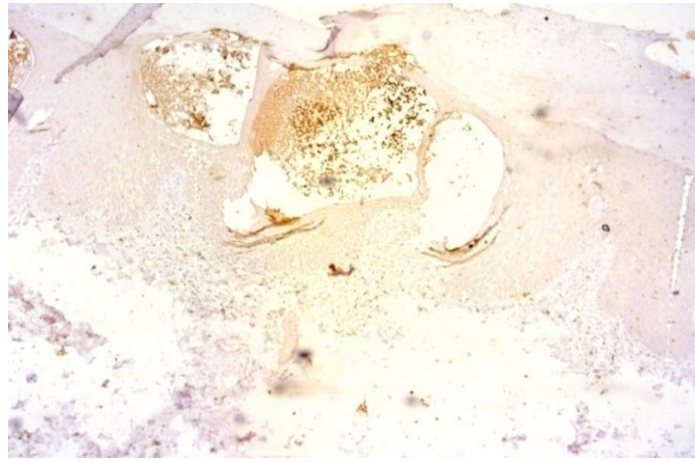


Рис. 5.20. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *GG*. Експресія депозитів С3 фракції комплементу в просвіті везикули та практично негативна реакція в тканині епідермісу та дерми. Імуногістохімічне дослідження з С3 фракцією комплементу, $\times 100$.

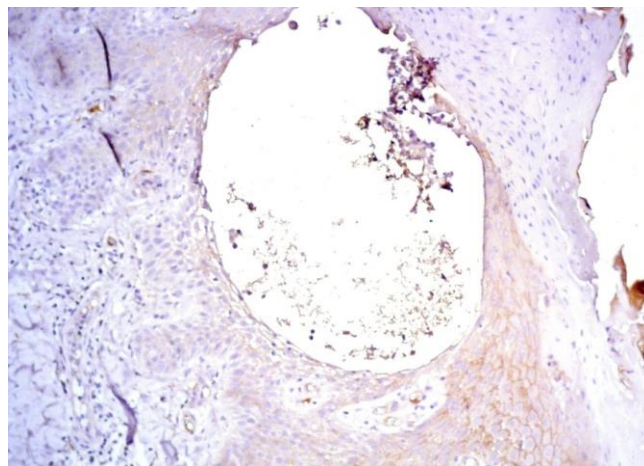


Рис. 5.21. Фрагмент шкіри хворого II-ї групи з генотипом *GG*. Депозити С4d фракції комплементу зі слабкою інтенсивністю переважно в епідермальному шарі навколо патологічних вогнищ. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до С4d, $\times 100$.

Отже, при застосуванні антитіл до CD4+, фракцій комплементу С3 та С4d спостерігали виразні кількісні й якісні зміни залежно від групи та генотипу (табл. 5.4-5.6). Здійснивши порівняльний аналіз між підгрупами відповідного комплементу (достовірність відмінностей проводилася за непараметричним критерієм U Манна-Уїтні), можна стверджувати, що існує статистично достовірна різниця між групами чутливих і нечутливих до

глюкокортикоїдної терапії пацієнтів за генотипами *CC* і *CG*.

Таблиця 5.4

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

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

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

Таблиця 5.5

Середня кількість балів експресії депозитів C3 фракції комплементу залежно від чутливості до стандартної терапії та генотипу (M±m)

Підгрупи хворих за поліморфним варіантом <i>C646G</i> гена <i>NR3C1</i>	Групи хворих за результатом відповіді на лікування				P
	I-ша	II-га	I-ша	II-га	
	N	N	Бали	бали	
<i>CC</i>	14	5	7,79±0,16	4,40±0,25	<0,001
<i>CG</i>	6	15	6,33±0,21	3,27±0,12	<0,001

Підгрупи хворих за поліморфним варіантом <i>C646G</i> гена <i>NR3C1</i>	Групи хворих за результатом відповіді на лікування				P
	I-ша	II-га	I-ша	II-га	
	N	N	Бали	бали	
<i>GG</i>	-	5	-	2,67±0,61	
Усього	20	25			

Середня кількість балів експресії депозитів С3 фракції комплементу в ураженій шкірі хворих I-ї групи з генотипом *CC* в 1,77 раза достовірно перевищувала цей показник у пацієнтів II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* – в 1,94 раза ($P < 0,001$).

Таблиця 5.6

Середня кількість балів експресії депозитів С4d фракції комплементу залежно від чутливості до стандартної терапії та генотипу ($M \pm m$)

Підгрупи хворих за поліморфним варіантом <i>C646G</i> гена <i>NR3C1</i>	Групи хворих за результатом відповіді на лікування				P
	I-ша	II-га	I-ша	II-га	
	N	N	Бали	бали	
<i>CC</i>	14	5	7,71±0,16	4,20±0,20	<0,001
<i>CG</i>	6	15	6,17±0,17	3,27±0,12	<0,001
<i>GG</i>	-	5	-	3,20±0,20	
Усього	20	25			

Середня кількість балів експресії депозитів С4d фракції комплементу в ураженій шкірі хворих I-ї групи з генотипом *CC* в 1,84 раза достовірно перевищувала цей показник у пацієнтів II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* – в 1,89 раза ($P < 0,001$).

Отже, проведений аналіз результатів ІГХД дозволяє зробити висновок,

що використання МАТ до CD20, CD68, CD138 і S100 не дає можливості встановити взаємозв'язок між тяжкістю перебігу захворювання й якісними та кількісними показниками патоморфологічних змін.

Найбільш демонстративними й інформативними за результатами ІГХД виявилися зміни, що спостерігалися при застосуванні МАТ до CD4+, C3 та C4d фракцій комплементу. При аналізі кількісних показників CD4+ клітин (Т-хелперів), виразності експресії депозитів C3 та C4d фракцій комплементів в ураженій шкірі відмічався зв'язок з генетичним підтипом хворого та тяжкістю перебігу захворювання. Отже, кількість позитивних CD4+ клітин і виразність експресії C3 та C4d фракцій комплементу зменшуються відповідно до тяжкості перебігу дерматозу.

5.4. Взаємозв'язок між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов до топічної глюкокортикостероїдної терапії та патогістологічними змінами в ураженій шкірі

Інтегральна оцінка результатів патоморфологічного дослідження біоптатів шкіри пацієнтів з ДЕДП з різними генотипічними варіантами *C646G* гена *NR3C1* чутливості до топічної глюкокортикостероїдної терапії дозволяє отримати об'єктивну інформацію про безпосередню ефективність лікування.

У 28 хворих І-ї групи, 17 з яких мали генотип *CC*, 11 – *CG*, відповідь на терапію топічним стероїдом виявилася ефективною, відмічалася повне клінічне одужання.

При патоморфологічному дослідженні в епідермісі спостерігалися прояви гіперкератозу, вогнищового паракератозу, виразного акантозу, дифузного спонгіозу, з формуванням везикул різного розміру, в яких виявлявся серозний ексудат. У дермі відмічались переважно помірні периваскулярні та дифузні лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішками

поодиноких еозинофільних лейкоцитів, що розповсюджуються на глибокі шари дерми.

При проведенні ІГХД спостерігалася виразна позитивна експресія CD4+ клітин у просвіті везикул і прилеглий до них тканині, зокрема периваскулярно. Водночас у ділянках запального інфільтрату в дермі, а також у везикулах виявлялася велика кількість депозитів фракції комплементу C3 (рис. 5.22, 5.23). При дослідженні фракції комплементу C4d позитивна експресія спостерігалася в клітинах запального інфільтрату в усіх шарах шкіри (рис. 5.24, 5.25).

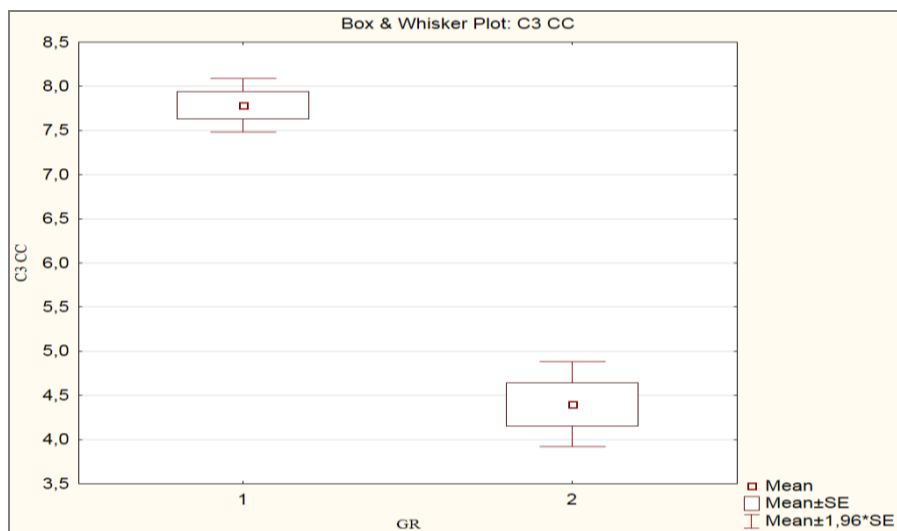


Рис. 5.22. Діаграма розподілу депозитів фракції комплементу C3 у хворих з генотипом *CC* за групами чутливості до глюкокортикостероїдної терапії.

У 29 хворих II-ї групи, 7 з яких мали генотип *CC*, 16 – *CG*, 6 – *GG*, відповідь на лікування топічним стероїдом виявилася неефективною та потребувала змін в алгоритмі лікування.

При патоморфологічному дослідженні спостерігалися морфологічні зміни, притаманні хворим I-ї групи, але відмічався їхній виразніший ступінь. Відмічались виразні гіпер- і паракератоз, значний псоріазоформний акантоз, спонгіозні структури з формуванням везикул різного розміру, в яких виявлявся серозний ексудат з домішками нейтрофільних лейкоцитів,

моноцитів і фібрину, явища екзоцитозу. Також у дермі спостерігалися більш виразні та щільні лімфогістіоплазмоцитарні клітинні інфільтрати з домішкою моноцитів, особливо периваскулярно з ознаками набряку стінок судин та екстравазії еритроцитів. У глибоких шарах дерми відмічалися явища вогнищового фіброзу.

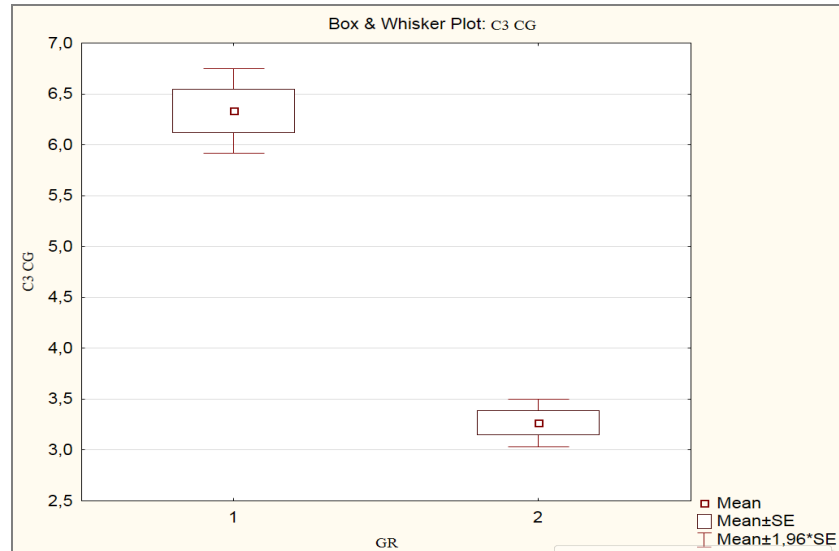


Рис. 5.23. Діаграма розподілу депозитів фракції комплементу C3 у хворих з генотипом *CG* за групами чутливості до глюкокортикостероїдної терапії.

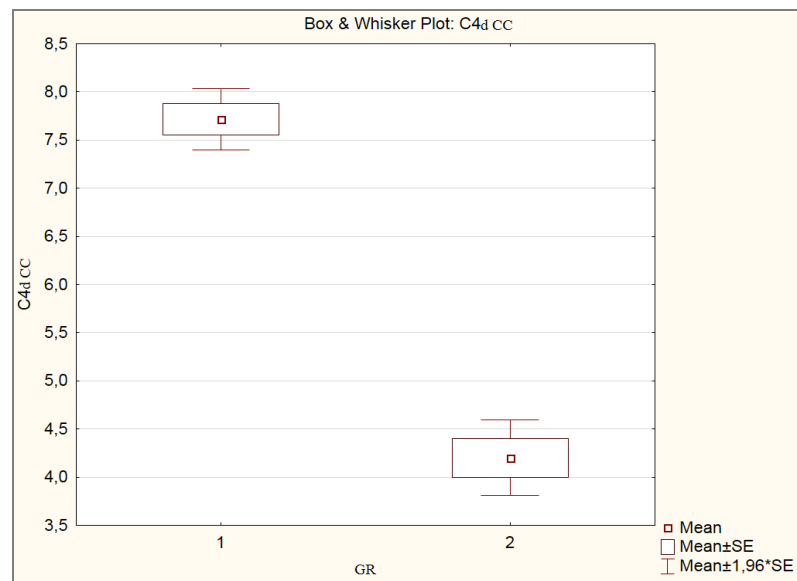


Рис. 5.24. Діаграма розподілу депозитів фракції комплементу C4d у пацієнтів з генотипом *CC* за групами чутливості до глюкокортикостероїдної терапії.

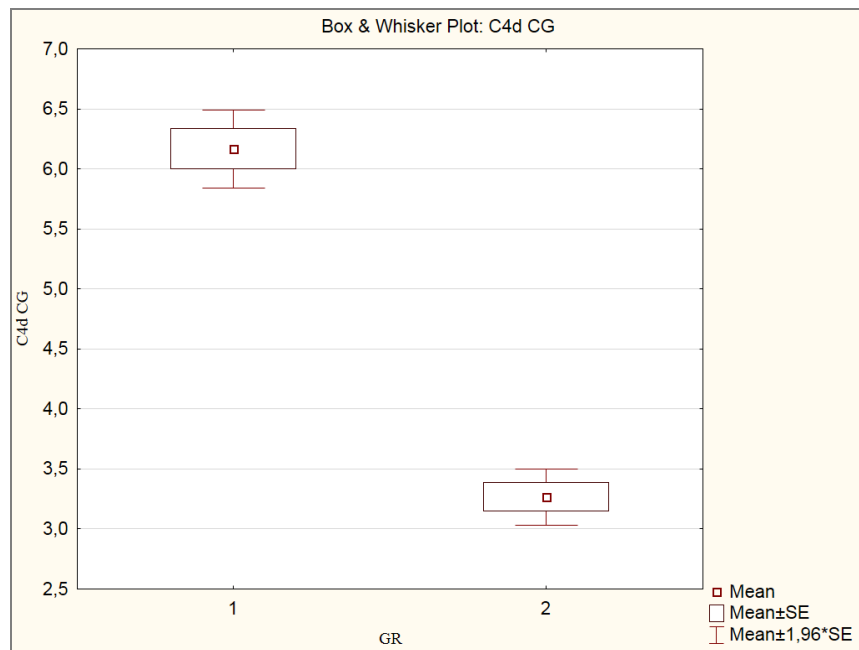


Рис. 5.25. Діаграма розподілу депозитів фракції комплементу C4d у хворих з генотипом *CG* за групами чутливості до глюкокортикостероїдної терапії.

При ІГХД виявлялися менш виразна та вогнищева експресія позитивних CD4⁺ клітин у ділянках клітинних запальних інфільтратів, поодинокі позитивні CD4⁺ клітини в поверхневих і глибоких шарах дерми. Позитивна експресія депозитів фракції комплементу C3 мала переважно меншу інтенсивність забарвлення та розповсюдження в усіх шарах шкіри, ніж у випадках I-ї групи.

Помірної інтенсивності позитивна експресія депозитів фракції комплементу C4d відмічалася переважно в поверхневих шарах епідермісу, виявлялася в просвіті везикул, ділянках клітинних інфільтратів, переважно в сосочковому шарі дерми та вогнищево навколо судин.

Отже, за результатами проведеного дослідження була встановлена чітка асоціація між різними генотипами за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1*, патоморфологічними особливостями та ступенем чутливості до глюкокортикоїдної терапії у хворих на ДЕДП.

У пацієнтів з генотипами *CC* і *CG*, які нечутливі до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії, відмічалася зниження рівня імунної відповіді

організму, що проявлялося зменшенням кількості Т-хелперів у вогнищах патологічного ураження та пригніченням системи комплементу за участі фракцій комплементів C3 та C4d.

Висновки до розділу 5

Стандартне патоморфологічне дослідження не встановило зв'язку патологічних змін у шкірі з генотипами поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* та чутливістю до топічної терапії глюкокортикоїдами. Отримані морфометричні показники стану ураженої шкіри в обох підгрупах хворих А та В не давали достовірної відповіді щодо ефективності топічної глюкокортикостероїдної терапії.

Об'єктивно оцінити зміни кількісних та якісних показників патологічного процесу в шкірі дозволяє ІХД. Воно є ключовим для оцінки прогнозу перебігу захворювання та вибору тактики ведення хворого. Використання МАТ до CD4+, C3 та C4d фракцій комплементів є найбільш інформативним і достовірним. При аналізі кількісних показників CD4+ клітин, виразності експресії депозитів C3 та C4d фракцій комплементів в ураженій шкірі відмічається зв'язок з генетичним підтипом хворого та тяжкістю перебігу хвороби. Встановлено, що кількість позитивних CD4+ клітин і виразність експресії C3 та C4d фракцій комплементів зменшується відповідно до тяжкості перебігу дерматозу, особливо в пацієнтів з генотипом GG. Водночас усі хворі на ДЕДП з генотипом GG були нечутливими до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії.

У пацієнтів I-ї групи з генотипом CC кількість CD4+ клітин в 1,47 раза, виразність експресії депозитів C3 фракції комплементу – 1,77 раза, C4d фракції комплементу – 1,84 раза перевищували відповідні показники у хворих II-ї груп ($P < 0,001$).

У пацієнтів I-ї групи з генотипом CG кількість CD4+ клітин в 1,18 раза ($P < 0,005$), виразність експресії депозитів C3 фракції комплементу – 1,94 раза, C4d фракції комплементу – 1,89 раза перебільшували відповідні показники у хворих II-ї групи ($P < 0,001$).

Отже, була встановлена чітка асоціація між різними генотипами за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1*, імуногістохімічними особливостями та ступенем чутливості до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії у пацієнтів з ДЕДП, що дозволяє прогнозувати перебіг хвороби та зробити індивідуалізований вибір оптимального лікування, включаючи альтернативні види системної терапії.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Клініко-морфологічні кореляції у хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з різними генотипічними варіантами. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 30. Київ; 2018, с. 545-57.
2. Бойко ВВ. Можливість застосування топічних глюкокортикостероїдів у хворих з дисгідротичною екземою на підставі дослідження позитивних CD4+ лімфоцитів у біоптатах шкіри. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):54-8.
3. Vozianova S, Dyadyk O, Boyko V, Radkevich Y. Genetic-morphological peculiarities of response to standard therapy in patients with dyshidrotic eczema of palms and soles. Wiad. Lek. 2018;LXXI(9):1707-13.
4. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Визначення тактики лікування хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням клініко-імуногістохімічних показників тяжкості перебігу хвороби. Art of Medicine. 2019;(9):32-9.

РОЗДІЛ 6

ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЬ І ПІДОШОВ З ОЦІНКОЮ ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

Усім пацієнтам (111 осіб) з ДЕДП у період загострення захворювання (на момент звернення в клініку) була призначена загальноприйнята терапія: дезінтоксикаційні (реосорбілакт), гіпосенсибілізуючі (30 % натрію тіосульфат), антигістамінні (хлоропірамін, лоратадин, дезлоратадин) засоби. Зовнішнє лікування включало примочування з 2 % розчином борної кислоти, розчином риванолу.

У 29 хворих протягом 10-14 днів настало клінічне одужання: регресували еритема, везикули, відлущилися кірочки. Суб'єктивно скарги пацієнти не пред'являли.

У 82 хворих гострозапальні прояви хвороби регресували, але залишалися клінічні прояви хронізації процесу в шкірі: сухість, еритема, поодинокі везикули, ерозії, інфільтрація шкіри, кірки, тріщини. Зберігалися скарги на сухість шкіри, біль. Відповідно до міжнародного протоколу лікування у хворих була застосована перша лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності – мазь клобетазолу пропіонату 0,05 % один раз на день протягом 6 тижнів з подальшою оцінкою ефективності терапії. Ад'ювантна терапія включала пом'якшувальні креми.

Після 6 тижнів використання топічного стероїду була проаналізована ефективність терапії та хворі були поділені на дві групи: I-ша – 42 пацієнти, які виявилися чутливими до проведеної терапії; II-га – 40 осіб, в яких не отримали позитивної відповіді на проведене лікування. Була здійснена ретроспективна оцінка ефективності топічної терапії (табл. 6.1).

У процесі лікування топічним стероїдом через два тижні позитивний ефект від терапії (покращення клінічних проявів) мали тільки 20 (24,40 %) хворих, 62 (75,60 %) пацієнти не відповідали на проведену терапію. У хворих

з позитивним ефектом від лікування топічним стероїдним засобом регресували поодинокі везикули, зменшилися еритема та тріщини за глибиною (затягувалися).

Таблиця 6.1

Оцінка ефективності терапії після 6 тижнів використання топічного стероїду

Групи	2 тижні		4 тижні		6 тижнів	
	N	%	N	%	N	%
Є ефект	20	24,40	36	43,90	42	51,20
Немає ефекту	62	75,60	46	56,10	40	48,80
Усього	82	100,0	82	100,0	82	100,0

Пацієнти відмічали послаблення (за своєю інтенсивністю) больових відчуттів і сухості. Через 4 тижні лікування позитивно відповіли на терапію 36 (43,90 %) хворих, але все ж таки більша частина пацієнтів (46; 56,10 %) залишилася нечутливою до неї. Кількість хворих, в яких за 4 тижні лікування з'явився позитивний ефект ($\chi^2=15,016$; $P<0,001$) була значущою. За 6 тижнів терапії топічним стероїдом 42 (51,20 %) пацієнти отримали позитивний ефект (клінічне одужання та покращення стану), збільшення частоти ознаки позитивного ефекту до 6-го тижня лікування теж було статистично значущим ($\chi^2=5,042$; $P=0,025$). Для порівняння відносних показників, що характеризують пов'язані сукупності, використовувався критерій χ^2 МакНемара, в якому для двох залежних показників з'ясовується, чи відбуваються зміни в структурі розподілу їхніх значень.

У 42 хворих (I-ша група) через 6 тижнів використання топічного лікування зникли везикули, значно зменшилися еритема та сухість, регресували тріщини: в 30 (71,42 %) пацієнтів I-ї групи було отримане клінічне одужання, в 12 (28,57 %) осіб залишалися помірна еритема, сухість, відчуття стягнення шкіри. Останнім було запропоновано продовжити топічне

використання мазі клобетазолу пропіонату 0,05 % двічі на тиждень, крему з сечовиною, емолієнтів. На 8-му тижні лікування у 8 (19,05 %) хворих було досягнуте клінічне одужання. 4 (9,52 %) пацієнти продовжували скаржитися на сухість шкіри.

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

Об'єктивні дані про безпосередню ефективність глюкокортикостероїдної терапії дозволяють отримати інтегральне оцінювання імуногістохімічного дослідження біоптатів шкіри з дисгідротичними ураженнями чутливих і нечутливих до топічної терапії хворих з різними генотипічними варіантами *C646G* гена *NR3C1*.

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

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

C646G гена *NR3C1* індивідуальної чутливості до топічного лікування й імуногістохімічними показниками. У хворих за генотипом *646 CC*, нечутливих до топічної кортикостероїдної терапії, виявлялися CD4+ позитивні Т-лімфоцити хелпери ($40,6 \pm 2,99$), C3 ($4,40 \pm 0,25$) і C4d ($4,20 \pm 0,20$) фракції комплементу. У пацієнтів за генотипом *646 CG*, нечутливих до топічного кортикостероїдного лікування, кількість CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів складала ($29,8 \pm 1,62$), C3 фракція комплементу – ($3,27 \pm 0,12$), C4d – ($3,27 \pm 0,12$). Хворі за генотипом *646 GG* мали ($25,1 \pm 1,43$) CD4+-позитивних Т-лімфоцитів хелперів, ($2,67 \pm 0,61$) C3 фракції комплементу, ($3,20 \pm 0,20$) C4d.

Встановлено, що кількість позитивних CD4+ клітин і виразність експресії C3 та C4d фракцій комплементу зменшуються відповідно до наявності генотипів *646 CC*, *646 CG* і *646 GG* за геном *NR3C1* і тяжкості перебігу дерматозу. Водночас усі хворі на ДЕДП з генотипом *GG* були нечутливими до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії.

Пацієнтам, які були нечутливими до топічного лікування, була запропонована терапія циклоспорином, що входить до протоколів з лікування дисгідротичних екзем. 15 хворих з різних причин відмовилися від терапії, 25 осіб з перманентним перебігом захворювання пройшли курс лікування циклоспорином (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Порівняльна оцінка клінічного стану в пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов (II-га група) протягом 12 тижнів терапії циклоспорином

Ефективність лікування	4 тижні		8 тижнів		12 тижнів	
	N	%	N	%	N	%
Клінічне одужання	2	8,0	6	24,0	16	64,0
Покращення	5	20,0	10	40,0	6	24,0
Без ефекту	18	72,0	9	36,0	3	12,0

Ефективність лікування	4 тижні		8 тижнів		12 тижнів	
	N	%	N	%	N	%
Усього	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Через 4 тижні лікування клінічне одужання було зареєстроване в 2-х пацієнтів (8,0 %), покращення спостерігалось в 5 (20,0 %) осіб, без ефекту залишилася більша частина хворих (18; 72,0 %). Клінічне покращення проявлялося зменшенням больових відчуттів, сухості шкіри, інфільтрації та глибини тріщин (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

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

Ефективність лікування	4 тижні		8 тижнів		χ^2	P
	N	%	N	%		
Клінічне одужання	2	8,0	6	24,0	4,0	0,046
Покращення	5	20,0	10	40,0	6,0	0,025
Без ефекту	18	72,0	9	36,0	8,028	0,005
Усього	25	100,0	25	100,0		

Примітка. Оцінка статистичної значущості зміни кількості хворих, які мали поліпшення стану за критерієм χ^2 МакНемара.

На 8-му тижні лікування клінічне одужання спостерігалось в 6 (24,0 %) пацієнтів, покращення – 10 (40,0 %), без ефекту залишалися 9 (36,0 %) осіб. Спостережуване збільшення частоти пацієнтів, які отримали клінічне одужання (P=0,046) та покращення (P=0,005), було статистично значущим (табл. 6.4).

Ще через 4 тижні (термін лікування 12 тижнів) клінічне одужання спостерігалось в 16 (64,0 %) хворих, покращення – 6 (24,0 %). Збільшення частоти пацієнтів, які отримали клінічне одужання, виявилось статистично значущим ($P=0,03$), не отримали ефекту від лікування 3 (12,0 %) осіб (табл. 6.5).

Таблиця 6.4

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

Ефективність лікування	8 тижнів		12 тижнів		χ^2 *	P
	N	%	N	%		
Клінічне одужання	6	24,0	16	64,0	9,025	0,03
Покращення	10	40,0	6	24,0	4,0	0,046
Без ефекту	9	36,0	3	12,0	5,042	0,025
Усього	25	100,0	25	100,0		

Примітка. Оцінка статистичної значущості зміни кількості хворих, які мали поліпшення стану за критерієм χ^2 МакНемара.

Таблиця 6.5

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

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

Ефективність лікування	4 тижні		12 тижнів		χ^2	P
	N	%	N	%		
Усього	25	100,0	25	100,0		

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

При аналізі динаміки частоти покращення стану пацієнтів після лікування (регрес везикул, зменшення еритеми, глибини тріщин, відчуття болю та свербіж) в 16 осіб було наявне клінічне одужання, 6 – клінічне покращення. Було виявлене достовірне збільшення кількості хворих, які отримали клінічне одужання ($P < 0,001$), одночасно відбулося істотне зменшення кількості пацієнтів, які залишилися без ефекту від лікування ($P < 0,001$).

Група хворих, які приймали циклоспорин, перебувала під наглядом протягом року після його призначення: ремісії спостерігалися в 16 пацієнтів, які завершили прийом циклоспорину й отримали клінічне одужання, цей показник становив $(180,69 \pm 7,72)$ днів.

Висновок до розділу 6

Був встановлений взаємозв'язок між генотипами *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* індивідуальної чутливості хворих на ДЕДП до топічної терапії й імуногістохімічними показниками.

Запропонований персоніфікований комплексний підхід до обстеження та лікування пацієнтів з ДЕДП дозволив досягти клінічного одужання та покращення стану в 64 (95,50 %) хворих, які дали згоду на проведення терапії: у 42 осіб після застосування топічного глюкокортикостероїдного лікування та 22 пацієнтів з перманентним перебігом захворювання після призначення циклоспорину. Тривалість ремісії у хворих, які приймали циклоспорин, протягом року

спостереження склала $(180,69 \pm 7,72)$ днів.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

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

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Медико-соціальна проблема ДЕДП не втрачає своєї актуальності через розповсюдженість дерматозу, тривалий клінічний перебіг і рефрактерність до проведеної терапії. [3]

Питання етіології та патогенезу ще не мають остаточного вирішення. Дану патологію прийнято вважати поліетіологічним захворюванням завдяки складному комплексу етіологічних і патогенетичних факторів. Підвищений інтерес сучасних дослідників привертають генетичні та патоморфологічні особливості розвитку процесу. [12]

Продовжується робота над удосконаленням класичної терапії ДЕДП, розробкою персоніфікованого підходу до лікування з метою покращення якості життя пацієнтів і зменшення значних економічних витрат на лікування даної нозології.

Під нашим спостереженням перебували 111 хворих на хронічну дисгідротичну екзему різних ступенів тяжкості, які звернулися за допомогою в період загострення й яким було призначене лікування за загальноприйнятою терапією: дезінтоксикаційні (реосорбілакт), гіпосенсибілізуючі (30,0 % натрію тіосульфат), антигістамінні (хлоропірамін, лоратадин, дезлоратадин) засоби. Зовнішнє лікування включало примочування з 2,0 % розчином борної кислоти, розчином риванолу. [3]

У результаті проведеного протягом 10-14 днів лікування в 29 (26,13 %) хворих було досягнуте клінічне одужання. У 82 (73,87 %) пацієнтів гострозапальні прояви хвороби регресували, але залишалися клінічні ознаки хронізації процесу: поодинокі везикули, сухість, екскоріації, лущення, тріщини.

Для наукового дослідження й аналізу були відібрані 82 хворих на хронічну ДЕДП без гострозапальних проявів. 28 пацієнтів були обстежені амбулаторно та перебували на стаціонарному лікуванні, 54 особи були обстежені та проліковані тільки амбулаторно. Серед досліджуваних були 55

жінок віком від 18 до 73 років, 27 чоловіків віком від 18 до 80 років.

Пацієнтам до початку лікування були проведені загальноклінічні, біохімічні аналізи крові, виконані молекулярно-генетичне та комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри, підписані інформовані згоди для участі в дослідженнях.

Визначення генотипів *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* було проведене 68 хворим, комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри – 57, імуногістохімічне – 45.

Для оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів використовували загальноприйнятій індекс *DASI*, що базується на визначенні ступеня тяжкості окремих ознак і розповсюдженості вогнищ ураження (рА). На наш погляд, індекс *DASI* в більшості випадків характеризує ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду, але не завжди визначає прогноз перебігу захворювання й ефективність терапії. У дослідженні були використані клінічні характеристики на момент первинного звернення пацієнтів (до лікування топічним стероїдним засобом).

За індексом *DASI* 16 (19,51 %) з 82 пацієнтів мали легкий ступінь тяжкості клінічних проявів (0-15), 25 (30,49 %) – середній (16-30), 41 (50,00 %) – тяжкий (31-60).

В усіх хворих на ДЕДП відповідно до міжнародного протоколу лікування була застосована перша лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності (мазь клобетазолу пропіонату 0,05 %) один раз на день протягом 6 тижнів з подальшою оцінкою ефективності лікування. За результатами терапії через 6 тижнів пацієнти були поділені на дві групи: I-ша – 42 хворих, які були чутливими до проведеного топічного лікування (отримане клінічне одужання або покращення), II-га – 40 осіб, які виявилися нечутливими до топічної терапії, тобто не отримали клінічного одужання після проведеного лікування.

Серед пацієнтів I-ї групи були 27 осіб з ДЕК, 13 – ДЕДП, 2 – ДЕП. Серед хворих II-ї групи були 24 особи з ДЕК, 14 – ДЕДП, 2 – ДЕП.

Враховуючи, що ДЕДП – це поліетіологічне захворювання, з метою встановлення можливих етіологічних чинників і факторів, що можуть впливати на формування хронічного рецидивуючого перебігу та рефрактерності до класичної терапії, була проведена порівняльна ретроспективна оцінка клініко-епідеміологічних показників з подальшим аналізом особливостей перебігу патології в двох визначених групах.

У результаті обстеження 82 хворих на дисгідротичні ураження було встановлено, що на момент розвитку захворювання пацієнти були у віці від 18 до 80 років. Середній вік початку захворювання на ДЕДП у обстежених хворих був наступним: I-ша група – $(40,31 \pm 12,18)$ років, II-га – $(37,8 \pm 13,55)$ років. У визначених показниках не було виявлено достовірних відмінностей ($P > 0,05$).

Встановлено, що пацієнти у вікових групах розподілилися наступним чином: 18-25 років – 20 (24,39 %), 26-40 – 32 (39,03 %), 41-60 – 21 (25,60 %), 61-78 – 9 (10,98 %) осіб. Тобто основну частину хворих становили особи соціально-активного та працездатного віку (18-60 років) – 52 (89,02 %). Найчастіше дисгідротична екзема реєструвалася у віці 26-40 років – 32 (39,03 %) пацієнти.

До лікування хворі I-ї та II-ї груп висували скарги на відчуття сухості, болю, свербіж, печіння, лущення, наявність ерозій, везикул, тріщин у 100,0 % випадків.

Після терапії маззю клобетазолу пропіонату 0,05 % протягом 6 тижнів у 12 (28,57 %) пацієнтів I-ї групи зберігалися скарги тільки на сухість шкіри, 37 (92,30 %) хворих II-ї групи продовжували скаржитися на сухість шкіри, свербіж, больові відчуття, наявність лущення та тріщин. [3]

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

Сучасні етіологічні та патогенетичні концепції включають важливу роль генетичних факторів у розвитку хронічної істинної екземи, до якої

відноситься ДЕДП. [2,28,41] Тому був проаналізований сімейний анамнез пацієнтів.

Було встановлено, що достовірно частіше (в 6 разів) екзема реєструвалася в родичів 1-го ступеня хворих II-ї групи (12 (30,0 %) пацієнтів II-ї групи проти 2 (4,76 %) – I-ї; $P < 0,05$).

Аналіз супутньої патології виявив, що майже третина хворих (11 (26,19 %) осіб I-ї групи й 11 (27,50 %) – II-ї) мали захворювання шлунково-кишкового тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, гастрит), що реєструвалися приблизно з однаковою частотою в обох групах ($P = 0,894$).

Гіпертонічна хвороба зустрічалася в 1,29 раза частіше в пацієнтів II-ї групи (у I-й групі в 7 (16,67 %) осіб, II-й – 9 (22,50 %)), але статистично достовірних відмінностей між показниками груп виявлено не було ($P = 0,506$). Ендокринна патологія (автоімунний тиреоїдит, цукровий діабет) виявлялася в поодиноких випадках.

Пологи як можливий тригерний фактор виникнення захворювання реєструвалися в 1,57 раза частіше в пацієток II-ї групи (III-га група – 11 (37,93 %), I-ша – 7 (26,92 %)); $P < 0,05$).

З нашої точки зору, відсутність значущого впливу супутньої патології можливо пояснити тим, що переважна більшість хворих (52; 63,41 %) перебувала в молодому віці (18-40 років).

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

Тривалість захворювання від 3 до 6 місяців (найбільша) реєструвалася в переважної більшості чутливих до топічного лікування пацієнтів (31; 73,81 %), у II групі – у 8 (20,0 %) осіб ($P < 0,001$). У нечутливих пацієнтів захворювання було тривалішим: від 1 до 5 років – 13 (32,50 %) хворих II-ї групи проти 2 (4,76 %) – I-ї ($P < 0,05$), від 5 до 10 років – 11 (27,50 %) осіб II-ї групи проти 3 (7,14 %) – I-ї ($P < 0,05$).

Найменша кількість рецидивів (1-2) за рік реєструвалася тільки в чутливих пацієнтів (16; 38,1 %). Перманентний перебіг зустрічався в 10,6 раза частіше в нечутливих хворих порівняно з чутливою групою (II-га група – 32 (80,00 %) осіб, I-ша – 3 (7,14 %); $P < 0,05$).

Відсутність ремісій спостерігалася в 32 (80,0 %) нечутливих до топічної терапії пацієнтів проти 3 (7,14 %) чутливих ($P < 0,05$). У 20 (47,62 %) чутливих хворих і 2 (5,0 %) нечутливих реєструвалися ремісії тривалістю від 3 до 6 місяців ($P < 0,05$). Найбільші (від 6 місяців до 1 року) ремісії спостерігалися в чутливих до топічної терапії пацієнтів (16; 38,10 %), вони були відсутніми в нечутливих пацієнтів ($P < 0,05$).

При аналізі провокуючих факторів розвитку екземи враховували контакт з водою, використання побутових хімічних засобів, професійні шкідливості (автоолії, парфуми, метали, цемент), алергологічний анамнез. Достовірної різниці провокуючих факторів, як-от контакт з водою та професійні шкідливості, в пацієнтів двох груп не виявлено.

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

Достовірної статистичної різниці появи алергії на лікарські препарати, харчові продукти та побутові хімічні речовини в обох групах не виявлено ($P > 0,05$), частіше реєструвалася алергія на харчові продукти (у 8 (19,05 %) хворих I-ї групи та 8 (20,0 %) – II-ї).

У пацієнтів I-ї та II-ї груп був проаналізований ступінь тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду, що оцінювався за загальноприйнятим індексом DASI.

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

Незважаючи на певні успіхи в дослідженні патогенетичних механізмів розвитку дисгидротичної патології, їхнє трактування залишається складним і суперечливим. Тому для усвідомлення прогнозу даного захворювання та розробки персоніфікованої терапії хворих на ДЕДП потрібний комплексний підхід з урахуванням клініко-анамнестичних особливостей (наявність сімейного анамнезу екземи, тривалість захворювання більше року, перманентний перебіг захворювання, тривале безконтрольне використання топічних стероїдів, часте застосування побутових хімічних засобів без належного захисту шкіри рук).

Спираючись на сучасні наукові дані, які доводять, що саме генетично обумовлені індивідуальні особливості хворого відіграють значну роль у виникненні та перебігу хронічних захворювань, впливають на ефективність терапії, 68 пацієнтам з ДЕДП було проведене молекулярно-генетичне дослідження. [23,26,179]

У хворих на ДЕДП було вивчене розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* залежно від відповіді на лікування. Ген *NR3C1* кодує глюкокортикоїдний рецептор (GCR), що є особливо важливим елементом, який визначає певні реакції пацієнтів на екзогенні глюкокортикостероїдні засоби. [127]

Для пошуку інформативних прогностичних показників відповіді на лікування стандартними схемами першої лінії терапії хворих розділили на дві групи залежно від результатів лікування. Згідно з результатами клінічної оцінки, до I-ї групи увійшли 28 пацієнтів, у яких був досягнутий позитивний ефект від проведеної терапії, II-ї – 40 осіб, в яких застосування лікування не супроводжувалося досягненням бажаного ефекту.

Слід зазначити, що генотип *646 CC* достовірно частіше виявлявся серед пацієнтів I-ї групи (60,71 %), а в II-й його мали 27,50 % осіб. Отже, в I-й і II-й групах показники частоти за генотипом *646 CC* ($\chi^2=7,502$; $P=0,007$) мали достовірні відмінності. Розподіл частот за генотипами *646 CG* ($\chi^2=1,628$; $P=0,202$) і *GG* ($\chi^2=5,732$; $P=0,054$) не виявив достовірних відмінностей у I-й і

II-й групах пацієнтів. Генотип *646 GG* спостерігався тільки в II-й групі хворих.

Зв'язок між віком пацієнтів на момент виникнення захворювання та поліморфним варіантом гена *NR3C1(C646G)* був відсутнім.

Була проаналізована частота розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у хворих на ДЕДП з урахуванням індекса DASI на момент огляду.

При розподілі пацієнтів на групи залежно від індексу DASI було з'ясовано, що частота розповсюдження генотипу *646 CC* була значуще вищою серед осіб з легкими клінічними проявами хвороби порівняно з середніми ($\chi^2=11,38$; $P<0,001$) і тяжкими ($\chi^2=19,36$; $P<0,001$). Була виявлена значуща відмінність (значно вище) в розповсюдженні генотипу *646 CG* між пацієнтами з середнім ступенем порівняно з легким ($\chi^2=8,25$; $P<0,01$). Частота розповсюдження генотипу *646 CG* також була значуще вищою серед осіб з тяжким ступенем клінічних проявів порівняно з легким ($\chi^2=11,91$; $P<0,001$). Достовірності в частоті розповсюдження генотипу *646 CG* у пацієнтів із середніми та тяжкими проявами хвороби (між собою) не виявлено. Отже, розповсюдженість гетерозиготного варіанта *646 CG* дослідженого гена була значуще найменшою при легкому перебігу захворювання, а генотипу *646 GG* при легкому перебігу взагалі виявлено не було.

Розповсюдження С-алеля дослідженого гена було значуще вищим, а G-алеля – значуще нижчим при легкому перебігу захворювання порівняно з середнім ($\chi^2=10,53$; $P<0,01$) і тяжким ($\chi^2=15,75$; $P<0,001$). Частоти алелів не відрізнялися між собою при середньому та тяжкому ступенях клінічних проявів ($\chi^2=0,674$; $P>0,05$).

Розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* у пацієнтів з ДЕДП залежно від відповіді на лікування показало, що наявність генотипу *646 CC* у хворих сприяла отриманню позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом (17 пацієнтів (60,71 %) I-ї групи проти 11

(27,50 %) – II-ї; $\chi^2=7,502$; $P=0,007$).

Аналіз отриманих даних свідчить, що поліморфізм *C646G* за геном *NR3C1* має суттєвий вплив на особливості та ступінь тяжкості клінічних проявів дисгідротичних уражень. Була встановлена асоціація між різними варіантами гена та ступенем тяжкості дисгідротичних уражень долонь і підшов: генотип *646 CC* був асоційований з легким перебігом захворювання, *646 CG* і *646 GG* – середнім і тяжким. *646 C* алель достовірно частіше виявлявся в пацієнтів з легким ступенем клінічних проявів, а *646 G*, навпаки, був достовірно підвищеним серед осіб із середнім і тяжким ступенями. Наявність генотипу *646 CC* у пацієнтів сприяла отриманню позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом.

Визначення поліморфних варіантів гена *NR3C1* є перспективним з погляду прогнозування перебігу дисгідротичних уражень та оцінки відповіді на топічну терапію глюкокортикостероїдами.

Для глибшого розуміння патологічних процесів, що відбуваються в шкірі пацієнтів з ДЕДП, до лікування було проведене комплексне патоморфологічне дослідження біоптатів ураженої шкіри 57 осіб з ДЕДП.

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

Підгрупу А (з помірною виразністю патологічного процесу в шкірі) склали 22 (38,60 %) хворих, В (з виразними морфологічними змінами в шкірі) – 35 (61,40 %) пацієнтів.

Порівняльна оцінка отриманих даних проводилася в 2-х групах осіб, які за результатами лікування маззю клобетазолу пропіонату

0,05 % протягом 6 тижнів були розподілені на: I-шу групу – хворі, які позитивно відповіли на зазначену терапію (28; 49,10 %), II-гу – пацієнти, в яких не було досягнуте клінічне одужання або значне поліпшення (29; 50,90 %).

У I-й групі було 12 випадків з помірною виразністю патологічного процесу (підгрупа А), 16 – виразними морфологічними змінами в шкірі (підгрупа В). У II-й групі помірну виразність патологічного процесу мали 10 осіб (підгрупа А), виразні морфологічні зміни в шкірі – 19 (підгрупа В). Достовірної різниці в досліджуваних показниках I-ї та II-ї груп не встановлено.

Стандартне патоморфологічне дослідження біоптатів ураженої шкіри хворих на ДЕДП виявило зміни, притаманні для всіх випадків, що різнилися лише за ступенем виразності патологічного процесу.

Для подальшої об'єктивізації встановлення різниці виразності виявлених патологічних змін в ураженій шкірі пацієнтів з ДЕДП було проведено морфометричне дослідження гістологічних препаратів – обчислені абсолютні морфометричні величини (товщини гіперкератозу й акантозу, середня площа везикул).

У підгрупі хворих на ДЕДП з виразними гістологічними змінами в шкірі порівняно з підгрупою осіб з помірними гістологічними змінами товщини гіперкератозу й акантозу, середня площа везикул збільшувалися в 1,08, 1,11 та 1,23 раза відповідно. Але ці показники достовірно не відрізнялися між підгрупами пацієнтів з помірними та виразними гістологічними змінами в шкірі з урахуванням значень помилки визначення середньої арифметичної та t-критерію Стьюдента ($P > 0,05$).

Отже, проведені морфометричні дослідження дозволили зробити висновок, що у хворих на ДЕДП морфометричні показники ураженої шкіри не давали достовірної відповіді щодо можливого результату застосованої терапії.

Стандартне патоморфологічне дослідження не встановило зв'язку патологічних змін у шкірі з генотипами поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* та чутливістю до топічної терапії глюкокортикоїдами.

У пошуках кількісних та якісних показників, що б дозволили об'єктивно оцінити зміни в шкірі пацієнтів з ДЕДП, 45 хворим було проведене ІХД для визначення фенотипу клітинного інфільтрату та виявлення комплемент-асоційованих змін.

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

При проведенні ІХД з моноклональними антитілами до CD20, CD68, CD138 і S100 достовірної різниці між наведеними групами та генотипами встановлено не було. Використання МАТ до CD20, CD68, CD138 і S100 не давало можливості встановлення чіткої кореляції між тяжкістю перебігу захворювання й якісними та кількісними показниками патоморфологічних змін.

Натомість при застосуванні антитіл до CD4+, фракцій комплементу C3 та C4d спостерігали виразні кількісні й якісні зміни у вищезазначених групах залежно від генотипу.

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

Кількість CD4+-позитивних клітин в ураженій шкірі хворих I-ї групи з генотипом *CC* в 1,47 раза перевищувала показник пацієнтів II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* – в 1,18 раза ($P < 0,005$).

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

1,94 раза ($P < 0,001$).

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

При аналізі кількісних показників CD4+ клітин, виразності експресії депозитів C3 та C4d фракцій комплементу в ураженій шкірі відмічався зв'язок з генетичним підтипом хворого та тяжкістю перебігу хвороби. Встановлено, що кількість позитивних CD4+ клітин, виразність експресії C3 та C4d фракцій комплементу зменшувалися відповідно до тяжкості перебігу дерматозу, особливо в пацієнтів з генотипом *GG*. Водночас усі хворі на ДЕДП з генотипом *GG* були нечутливими до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії.

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

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

Лікування пацієнтів з ДЕДП після здійснення комплексного обстеження було проведене в два етапи. I-й етап полягав у тому, що 82 хворим на хронічну дисгідротичну екзему відповідно до міжнародного протоколу була застосована перша лінія терапії та призначений топічний кортикостероїдний препарат IV-го класу потужності (мазь клобетазолу пропіонату 0,05 %) один раз на день протягом 6 тижнів з подальшою оцінкою ефективності лікування. За результатами терапії пацієнти були поділені на дві групи: I-ша – 42 хворих, в яких настало клінічне одужання

та покращення стану (чутливі до топічного лікування), II-га – 40, які не отримали клінічного одужання на проведену терапію (нечутливі до топічного лікування).

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

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

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

У нечутливих до топічної терапії хворих був зареєстрований наступний зв'язок між генотипами *CC*, *CG*, *GG* за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1* індивідуальної чутливості пацієнтів до топічного лікування й імуногістохімічними показниками.

У хворих за генотипом *646 CC*, нечутливих до топічної кортикостероїдної терапії, виявлялися $CD4+$ -позитивні Т-лімфоцити хелпери ($40,6 \pm 2,99$), С3 ($4,40 \pm 0,25$), С4d ($4,20 \pm 0,20$) фракції комплементу. У пацієнтів за генотипом *646 CG*, нечутливих до топічного кортикостероїдного лікування, кількість $CD4+$ -позитивних Т-лімфоцитів хелперів склала ($29,8 \pm 1,62$), С3 фракція комплементу – ($3,27 \pm 0,12$), С4d – ($3,27 \pm 0,12$). Хворі за генотипом *646 GG* мали ($25,1 \pm 1,43$) $CD4+$ -позитивних Т-лімфоцитів хелперів, С3 фракцію комплементу – ($2,67 \pm 0,61$), С4d – ($3,20 \pm 0,20$).

При аналізі кількісних показників $CD4+$ клітин, виразності експресії депозитів С3 та С4d фракцій комплементу в ураженій шкірі відмічався зв'язок з генетичним підтипом пацієнта та тяжкістю перебігу хвороби. Встановлено, що кількість позитивних $CD4+$ клітин і виразність експресії С3 та С4d фракцій комплементу зменшувалися відповідно до наявності генотипів *646 CC*, *646 CG* і *646 GG* за геном *NR3C1*, тяжкості перебігу дерматозу. Водночас усі хворі на ДЕДП з генотипом *GG* були нечутливими до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії.

Пацієнтам, які були нечутливими до топічного лікування, була запропонована терапія циклоспорином, що входить до протоколів з лікування дисгідротичних екзем. 15 хворих відмовилися від лікування з різних причин, 25 пацієнтів з перманентним перебігом захворювання пройшли курс терапії циклоспорином.

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

За результатами спостереження протягом року наявність ремісій відмічалася в 16 пацієнтів, які завершили прийом циклоспорину й отримали клінічне одужання, цей показник становив $(180,69 \pm 7,72)$ днів.

ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Стандартне патоморфологічне дослідження не виявило зв'язку патологічних змін у шкірі з поліморфним варіантом гена *NR3C1(C646G)* і чутливістю до топічної терапії глюкокортикоїдами. У підгрупі хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з виразними гістологічними змінами

шкіри порівняно з підгрупою осіб з помірними гістологічними змінами товщини гіперкератозу й акантозу та середня площа везикул збільшуються в 1,08, 1,11 та 1,23 рази відповідно, але ця різниця не є статистично достовірною ($P > 0,05$).

4. Встановлений взаємозв'язок між молекулярно-генетичними показниками індивідуальної чутливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов до топічної терапії та патогістологічними змінами шкіри. Кількість $CD4+$ -позитивних клітин в ураженій шкірі пацієнтів з дисгідротичною екземою долонь і підшов, чутливих до топічної терапії (I-ша група), з генотипом *CC* в 1,47 рази перевищувала цей показник у нечутливих хворих (II-га група) ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* в 1,18 рази ($P = 0,011$). Середня чисельність балів експресії депозитів $C3$ фракції комплементу в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,77 рази достовірно перевищувала цей показник у хворих II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* в 1,94 рази ($P < 0,001$). Середня кількість балів експресії депозитів $C4d$ фракції комплементу в ураженій шкірі пацієнтів I-ї групи з генотипом *CC* в 1,84 рази достовірно перевищувала цей показник у хворих II-ї групи ($P < 0,001$), а з генотипом *CG* в 1,89 рази ($P < 0,001$). Встановлено, що кількість позитивних $CD4+$ клітин і виразність експресії $C3$ та $C4d$ фракцій комплементу зменшуються відповідно до тяжкості перебігу дерматозу.

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина; 2002. 240 с.
2. Бардова ЕА. Экзема в практике семейного врача: клинические формы, дифференциальный диагноз, лечение. Клиническая иммунология и аллергология. 2013;1:22-7.
3. Бойко ВВ. Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів із дисгідротичними ураженнями долоней та підшав. Дерматол. та Венерол. 2019;83(1):20-6.
4. Бойко ВВ. Можливість застосування топічних глюкокортикостероїдів у хворих з дисгідротичною екземою на підставі дослідження позитивних CD4+ лімфоцитів у біоптатах шкіри. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):54-8.
5. Болотная ЛА. Новые подходы к наружной терапии хронической экземы. Укр. журн. Дерматол., Венерол., Косметол. 2012;2(45):68-75.
6. Возіанова СВ, Бойко ВВ, винахідники. Возіанова СВ, Бойко ВВ, патентовласники. Спосіб вибору оптимальної терапії лікування дисгідротичної екземи долоней та підшав з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. Патент України на корисну модель № 127662. 2018 Серп 10.
7. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Деякі клінічні та патоморфологічні особливості перебігу асоційованої патології дисгідротичної екземи долоней та підшав і псоріазу. В: Літус ОІ, Корольова ЖВ, Цепколенко ВО, Свистунов ІВ, Возіанов СВ, Каденко ОА, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. Спадкові та екологічні чинники в дерматовенерології. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2016;4(3-4):44-5.
8. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротична екзема долоней та підшав: сучасний погляд на проблему. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 25. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2016, с. 591-9.

9. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротичні ураження долоней та підшов. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;5(1-2):7-12.
10. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Призначення циклоспорину хворим на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних показників. В: Кутасевич ЯФ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. З міжнар. участю Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки та практики; 2019 Лист 21-22; Харків. Харків: ТОВ Медичний журн. «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»; 2019, с. 71.
11. Возіанова СВ, Горovenко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу *DASI*, шкали оцінки *HECSI* та поліморфізму *C646G* за геном *NR3C1*. Дерматол. Та Венерол. 2017;78(4):21-5.
12. Возіанова СВ, Горovenко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2017, с. 230-8.
13. Возіанова СВ, Горovenко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. В: Новошицький ВС, Белей НА, Римар МВ, редактори. Матеріали 40-ї ювіл. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки Інновації в медицині: досягнення молодих вчених; 2017 Трав 18; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2017, с. 37-9.
14. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Визначення тактики лікування хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням клініко-імуногістохімічних показників тяжкості перебігу хвороби. Art of Medicine. 2019;(9):32-9.

15. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Клініко-морфологічні кореляції у хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з різними генотипічними варіантами. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 30. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2018, с. 545-57.
16. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Особливості лікувального патоморфозу у хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов різних ступенів тяжкості з різними генотипічними варіантами. В: Гичка СМ, Михайлюк Ю, редактори. Матеріали Х конгресу Асоціації патологів України. Перспективи розвитку сучасної патології; 2018 Верес 27-28; Івано-Франківськ-Яремче; Івано-Франківськ-Яремче: Симфонія форте; 2018, с. 35-6.
17. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкрест Б, Паллер ЭС, Леффель ДДж. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 1, 2-е изд.: испр., перераб. и допол. Москва: Панфилова; 2015. 1168 с.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1998. 459 с.
19. Грэхем-Браун Р, Бурк Дж., Канлифф Т. Практическая дерматология. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 360 с.
20. Дащук АМ. Кожные болезни. Харьков: Основа; 2012. 203 с.
21. Дюдюн АД, Полион НН, Горбунцов ВВ, Захаров ВК, Захаров СВ, Башмаков ДГ, и др. Эффективность и переносимость Дермалекс / DermalexContactEczema крем в комплексном лечении больных хронической экземой. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2011;(1):4.
22. Дюдюн АД, Полион НН, Ющишин НИ. «Ирикар» в комплексном лечении больных атопическим дерматитом, нейродермитом и экземой. Дерматовенерол., Косметол., Сексопатол. 2008;11(1-2):229-32.
23. Зуева МИ. Мутации R501Xи 2282del4 гена FLGу больных аллергодерматозами. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія. Вип. 13. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна;

2011, с. 93-7.

24. Иванов ОИ, редактор. Кожные и венерические болезни: справочник. Москва: Медицина; 2007. 352 с.

25. Іщейкін КЄ. Застосування мазі Тримістин Дарниця у комплексному лікуванні при алергодерматозах. Мистецтво лікування. 2007;(5):30.

26. Карунас АС. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний. [диссертация] Уфа: ИБГ УНЦ РАН; 2012. 464 с.

27. Кацамба АД, Лотти ТМ, редакторы. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней: пер. с англ. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2014. 736 с.

28. Кемпф В, Ханчке М, Кутцнер Х, Бургдорф В. Дерматопатология: руководство: пер. с нем. Москва: Медицинская литература; 2015. 304 с.

29. Кениксфест ЮВ, Кохан ММ. Современный подход к наружной терапии и реабилитации кожи пациентов, больных атопическим дерматитом. Клин. Дерматол. и Венерол. 2006;(1):59-62.

30. Коляденко ВГ, Степаненко ВІ, Федорович ПВ, Скляр СІ. Шкірні та венеричні хвороби. Вінниця: Нова книга; 2006. 420 с.

31. Корсунская ИМ, Жаворонкова ЕВ, Дворянкова ЕВ, и др. Реабилитация кожи у пациентов с хроническими дерматозами. Клин. Дерматол. и Венерол. 2006;(4):70-2.

32. Корсунская ИМ, Лукашова НА, Невозинская ЗА, Агафонова ЕЕ. Результаты исследования эффективности негалоогенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы. Клин. Дерматол. и Венерол. 2008;(4):101-5.

33. Кулес ВГ, Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатъев ИВ. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. Биомедицина. 2007;(6):29-47.

34. Кутасевич ЯФ, Маштакова ИА. Рациональный выбор топического стероида. Укр. журн. Дерматол., Венерол., Косметол. 2012;1(44):55-8.

35. Левашева СВ, Эткина ЭИ, Гурьева ЛЛ, Бабенкова ЛИ,

Бикташева АР, Орлова НА, и др. Мутации гена филагтрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей. Лечащий врач. 2016;(1):22.

36. Ломоносов КМ, Игнатьев ДВ. Топические стероиды в лечении дерматозов с выраженным гиперкератозом. Дерматол. 2009;2:3-8.

37. Мавров ИИ, Болотная ЛА, Сербина ИМ. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. Харьков: Факт; 2007. 792 с.

38. Мэшфорд МА, Фишер Г, Маркс Р. Дерматология: справочник. Москва: Литера; 2005. 480 с.

39. Нурмухаметова Е. Взаимосвязь генетических вариантов химазы тучных клеток и экземы. Рос. мед. журн. 1997;6(5):17.

40. Павлова ОВ. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа. Москва: ЛКИ; 2007. 56 с.

41. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. Москва: Гэотар-Мед; 2003. 144 с.

42. Петров СВ, Райхлин НТ. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд.: доп. и перераб.; 2012. Казань. 624 с.

43. Потекаев НС. Экзема: ремарки к современным представлениям. Клин., Дерматол. и Венерол. 2009;(1):67-73.

44. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с.

45. Резніченко НЮ. Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури. Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. 2013;3(13):69-72.

46. Резніченко НЮ. Зміни метаболізму у чоловіків зрілого віку, хворих на хронічні алергічні захворювання шкіри. Вісник наук. досл. 2013;(3):16-20.

47. Родионов АН. Кожные и венерические заболевания: полное руководство для врачей. Санкт-Петербург: Наука и техника; 2012. 259 с.

48. Романенко ИМ, Кулага ВВ, Афонин СЛ. Лечение кожных

и венерических болезней: рук-во для врачей. Т 2, Москва: ООО Медицинское информационное агентство; 2006. 888 с.

49. Самцов АВ, Барбинов АВ. Дерматовенерология: учебник ВУЗов. Санкт-Петербург: ЭЛБИ; 2008. 355 с.

50. Свирид СГ. Зовнішня терапія хворих на екзему: стан проблеми та можливий напрям її вирішення. Укр. журн. Дерматол., Венерол., Косметол. 2007;(3):43-5.

51. Семенуха КВ, Горбенко ОВ, Ковальська ОА, Семенуха ОМ, Салей ОА. Практичний погляд на застосування топічних глюкокортикостероїдів для лікування стероїдчутливих дерматозів. Укр. журн. Дерматол., Венерол., Косметол. 2010;(3):38.

52. Скрипкин ЮК, Кубанов АА, Акимов ВГ. Кожные и венерические болезни: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 544 с.

53. Степаненко ВИ, редактор. Дерматологія, венерологія: підручник. Киев: КИМ; 2012. 902 с.

54. Сухарев АВ, Назаров РН, Патрушев АВ. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения экземы. Пласт. Хирург. и Косметол. 2011;(1):97-105.

55. Сычев ДА, Игнатъев ИВ, Раменская ГВ, Колхир СВ, Кукес ВГ. Значение полиморфизма гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии. Клин. Фармакол. и Терапия. 2005;14(1):1-5.

56. Харьковская ОА, Гржибовский АМ. Сравнение одной и двух несвязанных выборок с помощью пакета статистических программ STATA: непараметрические критерии. Экология человека. 2014(4):60-4.

57. Хэбиф ТП. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2007. 671 с.

58. Цветкова ГМ, Мордовцева ВВ, Вавилов АМ, Мордовцев ВН. Патоморфология болезней кожи: рук-во для врачей. Москва: Медицина; 2003. 496 с.

59. Юнусова ЕИ. Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии. Лечащий Врач [Интернет]; 2011. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2013/05/15435704>.
60. Юсупова ЛА, Хафизьянова РХ. Лечение больных экземой. Рос. Журн. Кож. и Вен. Болезней. 2005;(6):20-3.
61. Abreu-Velez AM, Pinto FJ Jr, Howard MS. Dyshidrotic eczema: relevance to the immune response in situ. N Am J med Sci. 2009;1(3):117-20.
62. Adams DR, Pharm D, Marks JG. Acute palmoplantar eczema (dyshidrotic eczema) [Internet]. US: UpToDate; 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-palmoplantar-eczema-dyshidrotic-eczema>.
63. Agarwa IP, Nijhawan M, Mathur D. Clinicopathological Study of Hyperkeratotic Lesions of Palms and Soles: An Observational Study. International Journal of Scientific Study. 2014;1(5):19-23.
64. Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P, Napalia S. Hand eczema. Indian J Dermatol [Internet]. 2014;59(3):213-24. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037938/DOI: 10.4103/0019-5154.131372](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037938/DOI:10.4103/0019-5154.131372).
65. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M, et al. Classification of hand eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2015;29(12):2417-22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13308> DOI: 10.1111/jdv.13308.
66. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Hand eczema severity and quality of life: A cross-sectional, multicenter study of hand eczema patients. Contact Dermatitis [Internet]. 2008;59(1):43-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0536.2008.01362.x> DOI: 10.1111/j.1600-0536.2008.01362.x.
67. Alexander KC, Barankin Benjamin, HonKam Lun. Dyshidrotic Eczema. J Enliven: Pediatrics and Neonatal Biology. 2014;1:1-3.

68. Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand Dermatitis: A Review of Clinical Features, Prevention and Treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2015;16(4):257-70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-015-0130-z> DOI: 10.1007/s40257-015-0130-z.
69. Apfelbacher C, Molin S, Weisshaar E, Bauer A, Elsner P, Mahler V, et al. Characteristics and Provision of Care in Patients with Chronic Hand Eczema: Updated Data from the CARPE Registry. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2014;94(2):163-7. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/0001-5555-1632> DOI: 10.2340/00015555-1632.
70. Apfelbacher CJ, Akst W, Molin S, Schmitt J, Bauer A, Weisshaar E, et al. CARPE: a registry project of the German Dermatological Society (DDG) for the characterization and care of chronic hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2011;9(9):682-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1610-0387.2011.07694.x> DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07694.x.
71. Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* [Internet]. 1995;95(6):2435-41. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/117943> DOI: 10.1172/JCI117943.
72. Bauer A, Rönch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar MLA, et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;4:CD004414. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004414.pub3/full> DOI: 10.1002/14651858.CD004414.pub3.
73. Belsito DV, Fowler JF Jr, Marks JG Jr, Pariser DM, Hanifin J, Duarte IA, et al. Multicenter Investigator G. Pimecrolimus cream 1 %: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis*. 2004;73(1):31-8.

74. Bissonnette R, Diepgen TL, Elsner P, English J, Graham-Brown R, Homey B, et al. Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010;24(Suppl 3):1-20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2010.03615.x> DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03615.
75. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* [Internet]. 2003;21(6):557-68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.10213> DOI: 10.1002/humu.10213.
76. Brown SJ, McLean WH. Eczema Genetics: Current State of Knowledge and Future Goals. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2009;129(3):543-52. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X\(15\)34248-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X(15)34248-2) DOI: 10.1038/jid.2008.413.
77. Brown SJ. Atopic eczema. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2016;16(1):66-9. Available from: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/16/1/66> DOI: 10.7861/clinmedicine.16-1-66.
78. Bryld LE, Agner T, Mene T. Relation between vesicular eruptions on the hands and tinea pedis, atopic dermatitis and nickel allergy. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2003;83(3):186-8. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.1080/00015550310007184> DOI:10.1080/00015550310007184.
79. Buchanan P, Courtenay M. Topical treatments for managing patients with eczema. *Nurs Stand* [Internet]. 2007;21(41):45-50. Available from: <https://journals.rcni.com/doi/abs/10.7748/ns2007.06.21.41.45.c4632> DOI: 10.7748/ns2007.06.21.41.45.c4632.
80. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007;156(2):203-21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.2006.07538.x> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07538.x.

81. Cao-Lei L, Leija SC, Kumsta R, Wüst S, Meyer J, Turner JD, et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. *Hum Genet* [Internet]. 2011;129(5):533-43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00439-011-0949-1> DOI: 10.1007/s00439-011-0949-1.
82. Carlsson A, Svensson Å, Anderson CD, Baranovskaya I, Hindsén-Stenström M, Holt I, et al. Scoring of Hand Eczema: Good Reliability of the Hand Eczema Extent Score (HEES). *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2017;97(2):193-7. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2521> DOI: 10.2340/00015555-25.
83. Chang C, Keen CL, Gershwin ME. Treatment of eczema. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2007;33(3):204-25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12016-007-0033-8> DOI: 10.1007/s12016-007-0033-8.
84. Charan UP, Peter CVD, Pulimood SA. Impact of hand eczema severity on quality of life. *Ind Derm Online J* [Internet]. 2012;4(2):102-5. Available from: <http://www.idoj.in/article.asp?issn=2229-5178;year=2013;volume=4;issue=2;spage=102;epage=105;aulast=Charan> DOI: 10.4103/2229-5178.110629.
85. Chen JJ, Liang YH, Zhou FS, Yang S, Wang J, Wang PG, et al. The gene for a rare autosomal dominant form of pompholyx maps to chromosome 18q22.1-18q22.3. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2006;126(2):300-4. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)32760-3/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)32760-3/fulltext) DOI: 10.1038/sj.jid.5700103.
86. Cheng BT, Silverberg JI. Predictors of hospital readmission in US children and adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2019;123(1):64-69e62. Available from: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(19\)30315-1/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(19)30315-1/fulltext) DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.016.
87. Cho SH. Pharmacogenomic approaches to asthma treatment. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2010;2(3):177-82. Available from: <https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2010.2.3.177> DOI: 10.4168/

air.2010.2.3.177.

88. Choi, M, Lee, C. Immortalization of Primary Keratinocytes and Its Application to Skin Research. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2015;23(5):391-9. Available from: <http://www.biomolther.org/journal/view.html?volume=23&number=5&spage=391&year=2015> DOI: 10.4062/biomolther.2015.038.
89. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult / therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult / Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J* [Internet]. 1999;13(5):1198-208. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/13/5/1198.long> DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e 43.x.
90. Coenraads PJ, Diepgen TL. Risk of hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 1998;71(1):7-13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007 % 2Fs004200050243> DOI: 10.1007/s004200050243.
91. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2004;4(12):978-88. Available from: <https:// www.nature.com/articles/nri1500> DOI: 10.1038/nri1500.
92. Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T. Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2006;54(2):106-11. Available from: <https://onlineli brary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0105-1873.2006.00783.x> DOI: 10.1111/j.0105-1873. 2006.00 783.x.
93. Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications* [Internet]. 4th Edition. Saunders; 2014. 1148 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/diagnostic-immunohistochemistry/dabbs/978-1-4557-4461-9>.
94. De Iudicibus S, Franca R, Martelossi S, Ventura A, Decorti G. Molecular

- mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(9):1095-108. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i9/1095.htm> DOI: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
95. Derijk RH, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2008;583(2-3): 303-11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299908000320?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.072.
96. DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2002;81(2):103-22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076002000626?via%3Dihub> DOI: 10.1016/s0960-0760(02)00062-6.
97. DeStefano GM, Christiano AM. The genetics of human skin disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2014;4(10):1-25. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/10/a015172.long> DOI: 10.1101/cshperspect.a015172.
98. Dickson MA, Hahn WC, Ino Y, Ronfard V, Wu JY, Weinberg RA, et al. Human keratinocytes that express hTERT and also bypass ap16(INK4a)-enforced mechanism that limits life span become immortal yet retain normal growth and differentiation characteristics. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2000;20(4):1436-47. Available from: <https://mcb.asm.org/content/20/4/1436> DOI:10.1128/mcb.20.4.1436-1447.2000.
99. Diepgen T, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Kollner A, Skudlik C, et al. Management von Handekzemen Leitlinie ICD10-Ziffer: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2009;7(3):1-16. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1610-0379.2009.07061_suppl.x DOI: 10.1111/j.1610-0379.2009.07061_suppl.x.
100. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, et

- al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. [Internet]. 2007;57:203-10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0536.2007.01179.x> DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01179.x.
101. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *JDDG* [Internet]. NY: John Wiley & Sons Ltd; 2014. p. e22. Available from: https://www.academia.edu/18662147/Guidelines_for_diagnosis_prevention_and_treatment_of_hand_eczema_-_short_version DOI: 10.1111/ddg.12510.
102. Du H, Zhao J, Su Z, Liu Y, Yang Y. Sequencing the exons of human glucocorticoid receptor (*NR3C1*) gene in Han Chinese with high-altitude pulmonary edema. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2018;37(1):7. Available from: <https://jphysiolanthropol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40101-018-0168-8> DOI: 10.1186/s40101-018-0168-8.
103. Elder DE, editor. *Lever's histopathology of the skin: 11th ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 1527 p.
104. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):595-638.
105. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2008;128(5):1067-70. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X\(15\)33863-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X(15)33863-X) DOI: 10.1038/jid.2008.88.
106. English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, Kownacki S, Statham B, White JM, et al. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2009;34(7):761-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2230.2009.03649.x> DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03649.x.

107. Feramisco JD, Sadreyev RI, Murray ML, Grishin NV, Tsao H. Phenotypic and genotypic analyses of genetic skin disease through the Online Mendelian inheritance in Man (OMIM) database. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2009;129(11):2628-36. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X\(15\)34124-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X(15)34124-5) DOI: 10.1038/jid.2009.108.
108. Feramisco JD, Tsao H, Siegel DH. Genetics for the Practicing Dermatologist. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2010;29(2):127-36. Available from: https://scmsjournal.com/article/buy_now/?id=202 DOI: 10.1016/j.sder.2010.04.006.
109. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL, Blessing-Moore J, Khan D, et al. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2015;3(3Suppl):1-39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219815001166?via%3Dihub> DOI:10.1016/j.jaip.2015.02.009.
110. Galli E, Ciucci A, Cersosimo S, Pagnini C, Avitabile S, Mancino G, et al. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with *TLR-2* and *TLR-4* polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2010;23(2):671-5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/039463201002300233> DOI: 10.1177/039463201002300233.
111. Ghosh S. Patch testing: Broadened spectrum of indications. *Indian J Dermatol*. 2006;51(4):283-5.
112. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996;76(5):371-6 [Internet]. Available from: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/0001555576371376> DOI: 10.2340/0001555576371376.
113. Guillet MH, Wierzbicka E, Guillet S, Dagregorio G, Guillet G. A 3-year causative study of pompholyx in 120 patients. *Arch Dermatol* [Internet].

- 2007;143(12):1504-8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/654498> DOI: 10.1001/archderm.143.12.1504.
114. Handa S, Kaur I, Gupta T, Jindal R. Hand eczema: Correlation of morphologic patterns, atopy, contact sensitization and disease severity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2012;78(2):153-8. Available from: <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2012;volume=78;issue=2;spage=153;epage=158;aulast=Handa> DOI: 10.4103/0378-6323.93631.
115. Heydorn S, Johansen JD, Andersen KE, Bruze M, Svedman C, White IR, et al. Fragrance allergy in patients with hand eczema. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2003;48(6):317-23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0536.2003.00133.x> DOI: 10.1034/j.1600-0536.2003.00133.x.
116. Heymann WR. Hand dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1078-80.
117. Hoeger PH, Lee KH, Jautova J. The treatment of Facial Atopic Dermatitis in Children who are intolerant of, or dependant on, corticosteroids: AR randomized, controlled Clinical Trial. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):415-22.
118. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2005;83(9):682-92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00109-005-0672-2> DOI: 10.1007/s00109-005-0672-2.
119. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006;117(3):522-43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674906002892> DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.032.
120. Jain Ankur, Robert J. Wordinger, Thomas Yorio, Abbot F. Clark. Role of the Alternatively Spliced Glucocorticoid Receptor Isoform GR β in Steroid Responsiveness and Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;30(2-3): 121-7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2013.0239> DOI: 10.1089/jop.2013.0239.

121. Jain VK, Aggarwal K, Passi S, Gupta S. Role of contact allergens in pompholyx. *J Dermatol* [Internet]. 2004;31(3):188-93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00655.x> DOI: 10.1111/j.1346-8138.2004.tb00655.x.
122. Jensen CS, Menne T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: A dose-response study. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2003;49(3):124-32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0105-1873.2003.00157.x> DOI: 10.1111/j.0105-1873.2003.00157.x.
123. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patchtesting – recommendation on best practice. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2015;73:195-221. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cod.12432> DOI: 10.1111/cod.12432.
124. Kostik MM, Klyushina AA, Moskalenko MV, Scheplyagina L A, Larionova VI. Glucocorticoid receptor gene polymorphism and juvenile idiopathic arthritis [Internet]. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:2. Available from: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-9-2> DOI: 10.1186/1546-0096-9-2
125. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, de Jongh CM, Thio HB, Campbell LE, et al. Loss-of-function mutations in the Laggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2008;128(8):2117-19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15339890> DOI: 10.1038/jid.2008.29.
126. Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis. *Allergol Int* [Internet]. 2008;57(1):39-56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893015307528?via%3Dihub> DOI: 10.2332/allergolint. R-07-150.
127. Kmyta V, Prystupa L. Influence of *Bcl-1* gene polymorphism

of glucocorticoid receptor on phenotypic expressions of bronchial asthma. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2015;5(2):10. Available from: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-5-S2-P10>
DOI: 10.1186/2045-7022-5-S2-P10.

128. Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett.* 2005;10(5):1-8.

129. Krejci-Manwaring J, McCarty MA, Camacho F, Manuel J, Hartle J, Fleischer A Jr, et al. Topical tacrolimus 0.1 % improves symptoms of hand dermatitis in patients treated with a prednisone taper. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(7):643-6.

130. Kucharekova M, Vfn De Kerkhof PC, Van Der Valk PG. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2003;48(6):293-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0536.2003.00119.x>. DOI: 10.1034/j.1600-0536.2003.00119.x.

131. Lehucher-Michel MP, Koepfel MC, Lanteaume A, Sayag J. Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2000;43(4):200-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0536.2000.043004200.x>
DOI: 10.1034/j.1600-0536.2000.043004200.x.

132. Lian Y, Xiao J, Wang Q, Ning L, Guan S, Ge H, et al. The relationship between glucocorticoid receptor polymorphisms, stressful life events, social support, and post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2014;14:232. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-014-0232-9>
DOI: 10.1186/s12888-014-0232-9.

133. Lima HC. Role of regulatory T cells in the development of skin diseases. *An Bras Dermatol.* [Internet] 2006;81(3):269-81. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-

05962006000300010&l ng=en&nrm=iso&tlng=en DOI: 10.1590/S0365-05962006000300010.

134. Ling-juan Zhang. Keratins in Skin Epidermal Development and Diseases [Internet]. London: IntechOpen; 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/books/keratin/keratins-in-skin-epidermal-development-and-diseases> DOI: 10.5772/intechopen.79050.

135. Lofgren SM, Warshaw EM. Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy. *Dermatitis* [Internet]. 2006;17(4):165-81. Available from: <https://insights.ovid.com/article/01206501-200612000-00002> DOI: 10.2310/6620.2006.05021.

136. Lu NZ, Cidlowski JA. Translational regulatory mechanisms generate N-terminal glucocorticoid receptor isoforms with unique transcriptional target genes. *Mol Cell* [Internet]. 2005;29;18(3):331-42. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097-2765\(05\)01218-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097-2765(05)01218-9) DOI: 10.1016/j.molcel.2005.03.025.

137. Magina S, Barros MA, Ferreira JA, Mesquita-Guimarães J. Atopy, nickel sensitivity, occupation, and clinical patterns in different types of hand dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 2003;14(2):63-8.

138. Mahajan BB, Kaur S. Impact of hand eczema severity on quality of life: a hospital based cross-sectional study. *Our Dermatol Online*. 2016;1:1-4.

139. Maintz L, Novak N. Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol*. 2007;17(4):267-83.

140. McPherson T, Sherman VJ, Aslam A, Crack L, Chan H, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin null mutations associate with increased frequencies of allergen-specific CD4+ T-helper 2 cells in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010;163(3):544-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2010.09866.x> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09866.x.

141. Meding B, Wrangsjo K, Jarvholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol* [Internet]. 2005;152(5):975-80.

Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2005.06494.x> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06494.x.

142. Meding B, Wrangsjö K, Järvholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: predictive factors. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2005;124(5):893-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15322806> DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23723.x.

143. Meding B, Wrangsjö K, Järvholm B. Hand eczema extent and morphology – association and influence on long-term prognosis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007;127(9):2147-51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15335661> DOI: 10.1038/sj.jid.5700841.

144. Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2009;161(2):397-403. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2009.09099.x> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09099.x.

145. Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. Chronic hand eczema - self-management and prognosis: a study protocol for a randomised clinical trial. *BMC Dermatology* [Internet]. 2012;12:1-9. Available from: <https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-5945-12-6> DOI: 10.1186/1471-5945-12-6.

146. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2001;144(3):523-32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.2001.04078.x> DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04078.x.

147. Nezafati KA, Cruz P. Dyshidrotic dermatitis. In: Heyman WR, Anderson BE, Hivnor C, et al, editors. *Clinical Decision Support: Dermatology*. Wilmington, Delaware: Decision Support in Medicine, LLC, electronic database.

148. Nicolaidis NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* [Internet].

- 2010;75(1):1-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X09002086?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.steroids.2009.09.002.
149. Niu N, Manickam V, Kalari KR, Moon I, Pelleymounter LL, Eckloff BW, et al. Human glucocorticoid receptor alpha gene (NR3C1) pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;94(8):3072-84. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/8/3072/2597503> DOI: 10.1210/jc.2008-2109.
150. Ortiz-Salvador JM, Esteve-Martínez A, García-Rabasco A, Subiabre-Ferrer D, Martínez-Leboráns L, Zaragoza-Ninet V. Dermatitis of the Foot: Epidemiologic and Clinical Features in 389 Children. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2017;34(5):535-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.13203> DOI: 10.1111/pde.13203.
151. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Milanowski M, Wieteska L, Górski P, et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med* [Internet]. 2013;5(2):572-80. Available from: <https://www.spandidos-publication.com/10.3892/etm.2012.809> DOI: 10.3892/etm.2012.809.
152. Peacock S. Use of emollients in the management of atopic eczema. *Br J Community Nurs* [Internet]. 2016;21(2):76,78,80. Available from: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/bjcn.2016.21.2.76> DOI: 10.12968/bjcn.2016.21.2.76.
153. Perry AD, Trafeli JP. Hand Dermatitis: Review of Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Hand Dermatitis: Etiology, Diagnosis, and Treatment* [Internet]. 2009;22(3):325-30. Available from: <https://www.jabfm.org/content/22/3/325> DOI: 10.3122/jabfm.2009.03.080118.
154. Phuong Pham Thi Minh, Trang Trinh Minh, Doanh Le Huu, Thuong Nguyen Van, Sau Nguyen Huu, Tung Vu Thanh, et al. Using Patch Testing to Improve Therapeutic Outcome in the Treatment of Hand Eczema in Vietnamese Patients. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019;7(2):204-7. Available from: <https://www.id-press.eu/mjms/article/view/oamjms.2019.051> DOI: 10.3889/oa

mjms.2019.051.

155. Rumsey N. Psychosocial adjustment to skin conditions resulting in visible difference (disfigurement): What do we know? Why don't we know more? How shall we move forward? *Intern J Women's Derm* [Internet]. 2018;4(1):2-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235264751730076X?via%3Dihub> DOI: 0.1016/j.ijwd.2017.09.005.

156. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008;158(4):808-17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2008.08487.x> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08487.

157. Sadreyev RI, Feramisco JD, Tsao H, Grishin NV. Phenotypic categorization of genetic skin diseases reveals new relations between phenotypes, genes and pathways. *Bioinformatics* [Internet]. 2009;25(22):2891-96. Available from: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/25/22/2891/180581> DOI: 10.1093/bioinformatics/btp538.

158. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* [Internet]. 2009;122(Pt9):1285-94. Available from: <https://jcs.biologists.org/content/122/9/1285> DOI: 10.1242/jcs.033969.

159. Scalone L, Cortesi PA, Mantovani LG, Belisari A, Ayala F, Fortina AB, et al. Clinical epidemiology of hand eczema in patients accessing dermatological reference centres: results from Italy. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015;172(1):187-95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.13220> DOI: 10.1111/bjd.13220.

160. Schempp CM, Czech W, Schöpf E, Simon JC. Treatment of dyshidrotic palmoplantar eczema with tap water iontophoresis. *Akt Dermatol*. 1996;22:198-

201.

161. Schempp CM, Müller H, Czech W, Schöpf E, Simon JC. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997;36(5)(Pt1):733-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096229780326X> DOI: 10.1016/s0190-9622(97)80326-x.

162. Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (*FK506*) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Derm* [Internet]. 2002;46(1):73-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962202206787> DOI: 10.1067/mjd.2002.117856.

163. Scotelaro-Alves HG, Fernandes NC, Ramos-e-Silva M. Clinical profile of recurrent vesicular palmoplantar dermatitis in children and adolescents. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2019;12:23-8. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-profile-of-recurrent-vesicular-palmoplantar-dermatitis-in-chi-pe> er-reviewed-article-CCID DOI: 10.2147/CCID.S150778.

164. Shams K, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009 – 2010. *ClinExpDermatol* [Internet]. 2011;36(6):573-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2230.2011.04078.x> DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04078.x.

165. Shankar Agarwal Uma, Besarwal Raj Kumar, Gupta Rahul, Agarwal Puneet, Napalia Sheetal Napalia. Hand Eczema. *Indian J Dermatol* [Internet] 2014;59(3):213-24. Available from: <http://www.e-ijd.org/article.asp?issn=0019-5154;year=2014;volume=59;issue=3;spage=213;epage=224;aulast=Agarwal> DOI: 10.4103/0019-5154.131372.

166. Shiraishi T, Yamamoto T. Severe dyshidrotic eczema after intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki syndrome. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2013;30(3):e30-31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1525-1470.2011.01717.x> DOI:

10.1111/j.1525-1470.2011.01717.x.

167. Shobhna Kajal, Sunil Kumar Gupta, Veenu Gupta, Sukhjot Kaur, Gurpoornam Jatana, Sandeep Kaur. Contact sensitizers in dyshidrotic eczema. *J Pakistan Association of Derm.* 2017;27(4):363-7.

168. Silvestre MC, Reis VM. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018;93(6):829-35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000600829&lng=en&tlng=en DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187126.

169. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* [Internet]. 2000;21(5):457-87. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/21/5/457/2423819> DOI: 10.1210/edrv.21.5.0410.

170. Smeets SJ, van der Plas M, Schaaij-Visser TB, van Veen EA, van Meerloo J, Braakhuis BJ, et al. Immortalization of oral keratinocytes by functional inactivation of the *p53* and *pRb* pathways. *Int J Cancer* [Internet]. 2011;128(7):1596-605. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25474> DOI: 10.1002/ijc.25474.

171. So JK, Hamstra A, Calame A, Hamann CR, Jacob SE. Another Great Imitator: Allergic Contact Dermatitis Differential Diagnosis, Clues to Diagnosis, Histopathology, and Treatment. *Curr Treat Options Allergy* [Internet]. 2015;2(4):333-48. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40521-015-0064-y> DOI: 10.1007/s40521-015-0064-y.

172. Steinhoff M, Ständer S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch. Dermatol* [Internet]. 2003;139(11): 1479-88. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama-dermatology/article-abstract/479566> DOI: 10.1001/archderm.139.11.1479.

173. Storrs FJ. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis not pompholyx

or dyshidrosis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007;143(12):1578-80. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/654465> DOI: 10.1001/archderm.143.12.1578.

174. Sundahl N, Bridelance J, Libert C, De Bosscher K, Beck IM. Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;152:28-41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725815000923?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.001.

175. Tanaka T, Satoh T, Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. *J Dermatol* [Internet]. 2009;36(8):462-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1346-8138.2009.00677.x> DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00677.x.

176. Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2016;27(6):577-83. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2016.1227422> DOI: 10.1080/09546634.2016.1227422.

177. Thyssen JP, Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. Trends of contact allergy to fragrance mix and Myroxylon pereirae among Danish eczema patients tested between 1985-2007. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2008;59(4):238-44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0536.2008.01418.x> DOI: 10.1111/j.1600-0536.2008.01418.x.

178. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2010;62(2):75-87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0536.2009.01669.x> DOI: 10.1111/j.1600-0536.2009.01669.x.

179. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;134(4):792-9. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009167491400863X> DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.
180. Turner JD, Alt SR, Cao L, Vernocchi S, Trifonova S, Battello N, Muller CP. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: CpG islands, epigenetics and more. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2010;80(12):1860-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295210004715?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.bcp.2010.06.037.
181. Ujwala Priya Charan, CV Dincy Peter, Susanne A Pulimood. Impact of hand eczema severity on quality of life Ujwala Priya Charan. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2013;4(2):102–105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673372/> DOI: 10.4103/2229-5178.110629.
182. Van Coevorden MA, Williams HC, Svensson ÅA, Diepgen TL, Elsner P, Coenraads PJ. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2002;(3):CD004055. Available from: <https://www.cochrane.library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004055/full> DOI: 10.1002/14651858.CD004055.
183. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, Bavinck JN, Diepgen TL, Naldi L, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema – the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* [Internet]. 2004;151(2):446-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2004.06040.x?sid=nlm%3Apubmed> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06040.x.
184. Van Coevorden AM, Kamphof WG, van Sonderen E, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Comparison of oral psoralen-UV-A with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen-UV-A in patients with chronic hand eczema: an open-label randomized controlled trial of efficacy. *Arch Dermatol* [Internet]. 2004;140(12):1463-6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/480913> DOI: 10.1001/archderm.140.12.1463.

185. Van Coevorden MA, Williams HC, Svensson ÅA, Diepgen TL, Elsner P, Coenraads PJ. Interventions for hand eczema (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002;3:CD004055. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004055.pub2/full> DOI: 10.1002/14651858.CD004055.
186. Van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, et al. Identification of the *BclI* polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2003;59(5):585-92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x?sid=nlm%3Apubmed> DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x.
187. Veal CD, Reynolds NJ, Meggitt SJ, Allen MH, Lindgren CM, Kere J, et al. Absence of association between asthma and high serum immunoglobulin E associated GPRA haplotypes and adult atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2005;125(2):399-401. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)32385-X/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)32385-X/fulltext) DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.2382.8.x.
188. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin* [Internet]. 2009;27(3):337-53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073386350900028X> DOI: 10.1016/j.det.2009.05.013.
189. Vigneshkarthik N, Ganguly S, Kuruvila S. Patch Test as a Diagnostic Tool in Hand Eczema. *J Clin Diag Res* [Internet]. 2016;10(11):WC04-WC07. Available from: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=11&page=WC04&issn=0973-709x&id=8884 DOI: 10.7860/JCDR/2016/23994.8884.
190. Vocksa E, Plötz SG, Ringa J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A Score Developed for the Assessment of Dyshidrotic Eczema.

- Dermatology [Internet]. 1999;198(3):265-9. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/18127> DOI: 10.1159/000018127.
191. Vozianova SV, Dyadyk OO, Boyko VV, Radkevich YS. Genetic-morphological peculiarities of response to standard therapy in patients with dyshidrotic eczema of palms and soles. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1707-13.
192. Wagner T, Gschwandtner M, Strajeriu A, Elbe-Bürger A, Grillari J, Grillari-Voglauer R, et al. Establishment of keratinocyte cell lines from human hair follicles. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):13434. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-31829-0> DOI: 10.1038/s41598-018-31829-0.
193. Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema. *MMW Fortschr Med.* 2009;151(19):31-4.
194. Wolbank S, Stadler G, Peterbauer A, Gillich A, Karbiener M, Streubel B, et al. Telomerase immortalized human amnion- and adipose-derived mesenchymal stem cells: maintenance of differentiation and immunomodulatory characteristics. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2009;15(7):1843-54. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2008.0205> DOI: 10.1089/ten.tea.2008.0205.
195. Wollina U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2010;11(5):305-14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F11533250-000000000-00000> DOI: 10.2165/11533250-000000000-00000.
196. Yang Y, Du H, Li Y, Guan W, Tang F, Ga Q, et al. *NR3C1* gene polymorphisms are associated with high-altitude pulmonary edema in Han Chinese. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2019;38(1):4. Available from: <https://jphysiolanthropol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40101-019-0194-1> DOI: 10.1186/s40101-019-0194-1.
197. Yoon SY, Park HS, Lee JH, Cho S. Histological and differentiation between palmpantar pustulosis and pompholyx. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013;27(7):889-93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/>

doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2012.04602.x DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04602.x.

198. Zabłudowska K, Ibler KS, Jemec GBE, Agner T. Photographic Documentation and Severity. Index for Severity Assessment of Hand Eczema Dermatitis [Internet]. 2017;28(4):280-3. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01206501-201707000-00010> DOI: 10.1097/der.0000000000000306.

199. Zalewski G, Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Chyczewski L. Response to prednisone in relation to *NR3C1* intron B polymorphisms in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2008;23(7):1073-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-008-0772-7> DOI: 10.1007/s00467-008-0772-7.

200. Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen APM, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2:CD012119. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012119.pub2/full> DOI: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротична екзема долоней та підшов: сучасний погляд на проблему. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 25. Київ; 2016, с. 591-9.
2. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Дисгідротичні ураження долоней та підшов. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;1-2(5):7-12.
3. Возіанова СВ, Горовенко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Прогнозування перебігу дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 27. Київ; 2017, с. 230-8.
4. Возіанова СВ, Горовенко НГ, Бойко ВВ, Россоха ЗІ. Аналіз показників ступеня тяжкості дисгідротичної екземи долонь і стоп з урахуванням індексу DASI, шкали оцінки HECSI та поліморфізму *C646G* за геном *NR3C1*. Дерматол. та венерол. 2017;78(4):21-5.
5. Возіанова СВ, Дядик ОО, Бойко ВВ, Радкевич ЯС. Клініко-морфологічні кореляції у хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з різними генотипічними варіантами. В: Вороненко ЮВ, редактор. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 30. Київ; 2018, с. 545-57.
6. Бойко ВВ. Можливість застосування топічних глюкокортикостероїдів у хворих з дисгідротичною екземою на підставі дослідження позитивних CD4+ лімфоцитів у біоптатах шкіри. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):54-8.
7. Vozianova S, Dyadyk O, Boyko V, Radkevich Y. Genetic-morphological peculiarities of response to standard therapy in patients with dyshidrotic eczema of palms and soles. [Internet] Wiad. Lek. 2018;LXXI(9):1707-

13.

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

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

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

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

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

13. Возіанова СВ, Бойко ВВ. Призначення циклоспорину хворим на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних показників. В: *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи в сучасній дерматовенерології: європейський та український досвід, взаємодія науки*

та практики; 2019 Лист 21-22; Харків: ДУ Інститут дерматології та венерології НАМН України; 2019, с. 71.

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

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

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

Додаток В

Акти впровадження результатів роботи в науковій і практичній діяльності

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Генеральний директор
 КНП «Прикарпатський клінічний
 шкірно-венерологічний центр
 Івано-Франківської обласної
 ради», к. мед. н. доцент,
 заслужений лікар України,
 І.Г. Цідило
 " 10 " _____ 2019 р.



Акт впровадження результатів наукових досліджень Бойко В.В.

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів.
 найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В.В.
 установа-робочник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Патент 127662 Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів Возіанова С. В., Бойко В. В. Патент Україна, Бюл15/2018 від 10.08.2018 р.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів КНП «Прикарпатський клінічний шкірно-венерологічний центр Івано-Франківської обласної ради».
 найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження: з 13.05.2019 р. по 06.12.2019 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями КНП «Прикарпатський клінічний шкірно-венерологічний центр Івано-Франківської обласної ради» у практичній діяльності.

« 10 » _____ 2019 р.

Медичний директор
 КНП «Прикарпатський клінічний
 шкірно-венерологічний центр
 Івано-Франківської обласної ради»
 Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.



Романчук С. М.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар
 Комунального некомерційного підприємства «Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний диспансер Кіровоградської обласної ради»



М. Ю. Попович
 "17" червня 2019 р.

Акт впровадження результатів наукових досліджень Бойко В. В..

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів.
 найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В. В.,
 установа-розробник, її поштова адреса. Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Патент 127662 Спосіб вибору оптимальної терапії дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів Возіанова С. В., Бойко В. В. Патент Україна. Бюл15/2018 від 10.08.2018 р.,
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів Комунального некомерційного підприємства «Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний диспансер Кіровоградської обласної ради».
 найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження: з 15.05.2019 р. по 16.12.2019 р..
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Комунального некомерційного підприємства «Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний диспансер Кіровоградської обласної ради» у практичній діяльності.

« 17 » червня 2019 р.

Головний лікар
 Комунального некомерційного підприємства
 «Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний
 диспансер Кіровоградської обласної ради»
 Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

М. Ю. Попович

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



Головний лікар комунального підприємства «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради

Н.В. Маняк
2019 р.

Акт впровадження результатів наукових досліджень Бойко В. В..

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів.
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В.В..
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Патент 127662 Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів Возіанова С.В., Бойко В.В. Патент Україна. Бюл 15/2018 від 10.08.2018
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів комунального підприємства «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради.
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження з 24.04.2019 р. по 28.11.2019 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями комунального підприємства «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради.

« 04 » грудня 2019 р.

Завідувачка організаційно-методичного кабінету комунального підприємства «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради
Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

Змієвська І.Д.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Головний лікар
КП «Полтавський обласний
клінічний шкірно-венерологічний
диспансер Полтавської обласної
ради»

І.Б. Попова
" 12 " грудня 2019 р.



Акт впровадження результатів наукових досліджень Бойко В. В.

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів.
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В.В.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Патент 127662 Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів Возіанова С.В., Бойко В.В. Патент Україна. Бюл15/2018 від 10.08.2018.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа вихідні дані статті, № а. с. і т. д.
4. Впроваджено у медичну практику лікарів КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради».
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження: з 26.04.2019 р. по 10.12.2019 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради» у практичній діяльності.

« 12 » грудня 2019 р.

Заступник головного лікаря
з лікувальної роботи
КП «Полтавський обласний
клінічний шкірно-венерологічний диспансер
Полтавської обласної ради»

Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

В. О. КУЗЬМЕНКО

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В.о. Головного лікаря
Київської міської клінічної
шкірно-венерологічної лікарні,
к.мед.н О.В. Чубар
" 03 " 2019 р.



Акт впровадження результатів наукових досліджень Бойко В. В..

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів.
найменування пропозиції для впровадження.

2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В. В..
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.

3. Джерело інформації: 1) Патент 127662 Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів Возіанова С. В., Бойко В. В. Патент Україна. Бюл15/2018 від 10.08.2018.
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 24.04.2019 р. по 28.11.2019 р.

6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання лікарями Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні у практичній діяльності.

« 03 » травня 2019 р.

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

А. М. Бойчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор
 МАПО імені П.Л. Шупика
 асистент-кор. НАМН України
 професор Ю.П. Вдовиченко

« 17 » грудня 2019 р.

Акт впровадження

результатів наукових досліджень Бойко В. В..

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгідротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів.
 найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В. В..
 установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Возіанова С. В., Дядик О. О., Бойко В. В., Радкевич Я. С. Визначення тактики лікування хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням клініко-імуногістохімічних показників тяжкості перебігу хвороби // Art of Medicine. – 2019. - №9. – С. 32-9.
 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 23.05.2019 р. по 16.12.2019 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання у викладанні дерматовенерології інтернам та курсантам Національної медичної академії імені П. Л. Шупика.

« 17 » грудня 2019 р.

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

О. І. Літус

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
Ужгородського національного
університету
д.фіз-мат.н., проф. Студеняк І.П.



Акт впровадження

результатів наукових досліджень Бойко В. В..

1. Спосіб вибору оптимальної терапії дисгидротичної екземи долоней та підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів
найменування пропозиції для впровадження.
2. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вулиця Дорогожицька, 9, заочний аспірант кафедри дерматовенерології Бойко В. В.
установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів.
3. Джерело інформації: 1) Возіанова С. В., Дядик О. О., Бойко В. В., Радкевич Я. С. Визначення тактики лікування хворих на дисгидротичну екзему долоней та підшов з урахуванням клініко-імуногістохімічних показників тяжкості перебігу хвороби // Art of Medicine. – 2019. - №9. – С. 32-9.
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 22.05.2019 р. по 12.12.2019 р.
6. Зауваження, додатки: Рекомендовано для подальшого використання у викладанні шкірних та венеричних хвороб студентам Ужгородського національного університету.

« 16 » чэрвень 2019 р.

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

Ю.В. Андрашко