

В. Ю. Мангушева

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ  
БІОЦЕНОЗУ ШКІРИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ  
У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ**  
*(експериментально-клінічні дослідження)*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

В. Ю. Мангушева

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ**  
**БІОЦЕНОЗУ ШКІРИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**  
**У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ**  
*(експериментально-клінічні дослідження)*

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2021**

Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 1 від 28.01.2021.

**Рецензенти:**

***Бронова І. Н.***

– канд. мед. наук, доц. кафедри дерматології та ВІЛ/СНІДу ХМАПО.

***Волкославська В. М.***

– д-р мед. наук, ст. наук. співробітник, зав. відділом науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології ДУ "ІДВНАМНУ".

**Мангушева В. Ю.**

М 23

Патогенетичне значення порушень біоценозу шкіри та їх корекція у хворих на алергодерматози (експериментально-клінічні дослідження) / В. Ю. Мангушева. – Харків : ХНМУ, 2021. – 116 с.

Монографія присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на алергодерматози (атопічного дерматиту, істинної та мікробної екземи) методом удосконалення комплексу терапії із застосуванням ступінчастої сорбційної терапії з використанням ентеросорбентів з різними властивостями та етапної зовнішньої терапії з використанням антибактеріальних засобів і топічних стероїдів на підставі вивчення змін біоценозу шкіри та кишечника й імунного статусу шляхом використання рівня ІЛ-17А як маркера загострення алергодерматозів та показника ефективності лікування.

Видання призначено для студентів та практикуючих лікарів усіх спеціальностей.

УДК: 616.5-002-008.87-078-085-092:612.017.1

© Харківський національний  
медичний університет, 2021  
© Мангушева В. Ю., 2021

## ЗМІСТ

|  |     |
|--|-----|
| Перелік умовних позначень . . . . .  | 4   |
| Вступ . . . . .  | 5   |
| Розділ 1. Алергодерматози: сучасні уявлення про значення мікробіоценозу, імунопатогенезу та напрямки лікування . . . . . | 6   |
| 1.1. Актуальність проблеми алергодерматозів . . . . .  | 6   |
| 1.2. Загальні уявлення про патогенез алергодерматозів . . . . .  | 7   |
| 1.3. Роль мікробіоценозу людини у виникненні алергодерматозів . . . . .  | 9   |
| 1.4. Актуальні питання імунопатогенезу алергодерматозів . . . . .  | 16  |
| 1.5. Сучасні принципи лікування алергодерматозів . . . . .   | 20  |
| Розділ 2. Матеріали і методи дослідження . . . . .   | 25  |
| 2.1. Методика загального обстеження хворих . . . . .   | 25  |
| 2.2. Мікробіологічні дослідження . . . . .   | 27  |
| 2.3. Визначення рівня інтерлейкіну-17А . . . . .   | 27  |
| 2.4. Визначення поліморфізму генів толл-подібних рецепторів . . . . .  | 28  |
| 2.5. Статистична обробка результатів дослідження . . . . .   | 28  |
| Розділ 3. Клінічна характеристика хворих на алергодерматози . . . . .  | 29  |
| 3.1. Загальна характеристика пацієнтів, що увійшли у дослідження . . . . .   | 29  |
| 3.2. Анамнестичні показники хворих на алергодерматози . . . . .  | 30  |
| 3.3. Вихідна вираженість окремих клінічних проявів та тяжкість алергодерматозів . . . . .                                | 34  |
| Розділ 4. Мікробіоценоз основних біотопів хворих на алергодерматози . . . . .  | 46  |
| Розділ 5. Вміст інтерлейкіну-17А в сироватці крові хворих на алергодерматози . . . . .                                   | 52  |
| Розділ 6. Результати дослідження поліморфізму гена <i>TLR-11602S</i> . . . . .   | 54  |
| Розділ 7. Аналіз результатів лікування хворих на алергодерматози залежно від методу лікування . . . . .                  | 57  |
| 7.1. Результати застосування ступінчастої сорбційної терапії у хворих на алергодерматози . . . . .                       | 57  |
| 7.1.1. Динаміка клінічних проявів захворювання у процесі лікування . . . . .   | 58  |
| 7.1.2. Динаміка стану мікробіоценозу у процесі лікування . . . . .   | 67  |
| 7.1.3. Динаміка рівня інтерлейкіну-17А у процесі лікування . . . . .   | 69  |
| 7.2. Результати застосування етапної зовнішньої терапії у хворих на алергодерматози . . . . .                            | 71  |
| 7.2.1. Динаміка клінічних проявів захворювання у процесі лікування . . . . .   | 72  |
| 7.2.2. Динаміка стану мікробіоценозу у процесі лікування . . . . .   | 72  |
| 7.2.3. Динаміка рівня інтерлейкіну-17А у процесі лікування . . . . .   | 83  |
| Висновки . . . . .   | 86  |
| Рекомендації . . . . .   | 100 |
| Список використаних джерел . . . . .   | 101 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|        |   |
|--------|---|
| АД     | – атопічний дерматит                      |
| АМП    | – антимікробний пептид                    |
| ГКС    | – глюкокортикостероїди                    |
| ІЕ     | – істинна екзема                          |
| МЕ     | – мікробна екзема                         |
| ШКТ    | – шлунково-кишковий тракт                 |
| EASI   | – Eczema Area Severity Index              |
| Ig     | – імуноглобулін                           |
| IL     | – інтерлейкін                             |
| IL-17A | – інтерлейкін-17A                         |
| MBL    | – манозов'язуючий лектин                  |
| MRSA   | – метицилін-резистентний <i>S. aureus</i> |
| NF-κB  | – ядерний фактор «каппа-бі»               |
| SCORAD | – Scoring Atopic Dermatitis               |
| TLR    | – толл-подібні рецептори                  |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Протягом останніх десятиліть у всьому світі спостерігається значне зростання алергічних захворювань, серед яких найбільш розповсюдженою патологією є алергодерматози. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість атопічного дерматиту (АД) серед дітей сягає 20 %, серед дорослих – 3 %, при цьому в окремих країнах вона зросла у 2–3 рази. Це стосується й інших алергічних захворювань шкіри [104, 111, 130, 153, 169]. Неухильне зростання поширеності алергодерматозів спостерігається й в Україні [12, 13, 23], при цьому через несвоєчасну діагностику алергодерматозів дані офіційної статистики значно менші, ніж справжня розповсюдженість цієї патології [67].

У патогенезі алергодерматозів провідне місце посідають порушення бар'єрної функції шкіри та імунopatологічні реакції [65, 69, 93, 100, 135, 179]. Значну роль в їх виникненні та розвитку відіграють порушення мікробіоценозу шкіри та інших біотопів організму людини [19, 49, 56, 71, 88, 99]. Співіснування макроорганізму та мікробіоти забезпечується різноманітними місцевими та системними механізмами. В останні десятиріччя їх вивченню присвячено багато досліджень [10, 11, 128, 150, 163, 177]. Зокрема, встановлено участь у розвитку імунopatологічних реакцій у хворих на алергодерматози прозапальних та протизапальних цитокінів [79, 84, 102, 141], а також значення толл-подібних рецепторів (TLR) у первинній детекції патогенних мікроорганізмів з наступною реалізацією ранніх механізмів вродженого імунітету [78, 82, 128]. Вроджені дефекти генів цих систем відіграють роль у розвитку алергодерматозів [16, 145, 146].

Однак багато питань про взаємодію коменсальної та патогенної мікрофлори з окремими ланками імунної системи людини, тактика лікування алергодерматозів залежно від цих факторів залишаються не вирішеними та потребують подальшого вивчення [11, 22, 23]. Розуміння цих механізмів патогенезу алергодерматозів дозволить покращити вибір тактики лікування та його ефективність.

## РОЗДІЛ 1

### АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗНАЧЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ, ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ ТА НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ

#### 1.1. Актуальність проблеми алергодерматозів

Значне погіршення екологічних умов у містах, повсякденне використання різноманітних синтетичних сполук, погіршення якості води та їжі, застосування великої кількості фармакологічних препаратів призвело до значного зростання частоти алергодерматозів, які складають більше 80 % усіх алергічних захворювань [4, 90].

Про збільшення випадків дерматозів повідомляють дослідники з Італії, за даними яких з 2006 по 2012 р. кількість нових випадків АД у дітей зросла з 14,1 до 16,5 випадків, кропив'янки – з 10,1 до 11,6 випадків, контактних дерматитів – з 9,3 до 10,8 випадків на 1 000 населення. Розповсюдженість АД зросла з 2,7 до 8,5 %, хронічної кропив'янки – з 0,4 до 0,8 % [105]. У Польщі на АД страждають від 4 до 6,5 % населення (1,5–2,5 млн осіб) [169]. У Німеччині розповсюдженість АД серед дітей у віці до 18 років у 2009 році становила 10,35 % [97], а кропив'янки в загальній популяції Німеччини складає 8,8 % [183]. За останніми даними, середня розповсюдженість кропив'янки у Німеччині серед дівчат старше 10 років становить 16,2 %, серед хлопчиків – 14,5 % [104]. В Ісландії захворюваність на екзему серед дорослих у 2007 р. складала 7,1 % [121], хоча екологічні умови в цій країні найкращі у світі. В Англії захворюваність на екзему з 2001 до 2005 р. зросла з 9,58 до 13,58 випадків на 1 000 населення, причому у 2005 р. було виписано понад 13 млн рецептів з цього приводу [166]. За даними найбільшого епідеміологічного дослідження (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC), розповсюдженість АД серед дітей становить 15–20 %, а у дорослих – 1–3 %. За останні десятиліття в індустріальних країнах вона зросла у 2–3 рази [111, 153]. Деякі автори вважають, що АД виявляється майже у 10–30 % осіб у загальній популяції [135].

В Україні також поширеність хвороб шкіри протягом останніх років зростає. З 1999 по 2006 р. вона збільшилась на 13,1 % (з 4214,9 до 4851,1 на 100 000 населення) [12]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2014 році кількість нових випадків захворювань шкіри та підшкірної клітковини складала 3659 випадків на 100 000 населення, а поширеність цієї патології – 4427 на 100 000 населення [85]. Ще більш вражаючі тенденції спостерігаються серед дітей та підлітків. Поширеність шкірних хвороб в Україні та захворюваність на них у цих вікових групах (на 100 000 дитячого населення) з 2001 по 2011 р. збільшилися на 5,4 та 62,0 % відповідно, у тому числі АД – на 69,7 (в Харківській області на 100,3 %) та 60,6 %, відповідно. Збільшилася частота тяжких, рефрактерних форм АД [13].

Проте, на думку Б.М. Пухлика (2013), розповсюдженість алергічних захворювань в Україні оцінити дуже складно, тому що дані офіційної

статистики не охоплюють усіх алергічних захворювань, а ті, що наводяться, в десятки разів нижчі за аналогічні світові показники. За його оцінкою приблизна розповсюдженість АД у дітей становить 5–9 %, у дорослих – 2–4 %, хронічної кропив'янки – 2–3 та 3–5 % відповідно, контактного дерматиту – 0,1–0,2 та 0,5–1,0 % відповідно. При цьому своєчасно виявляється до 30 % випадків АД та до 10–15 % випадків кропив'янки [67].

Наявність дерматозів значно погіршує якість життя через їх клінічні прояви, необхідність звернення по медичну допомогу та застосування лікарських засобів [178, 183]. Крім цього, ці захворювання мають негативний вплив і на економіку держави. За даними аналізу економічних збитків, пов'язаних з АД, у США щорічні прями втрати сягають 364 млн, а з урахуванням непрямих витрат – 3,8 млрд доларів [148].

Усе викладене вище пояснює зростаючий інтерес до алергодерматозів, зокрема, до невирішених проблем етіопатогенезу, методів профілактики та лікування.

### **1.2. Загальні уявлення про патогенез алергодерматозів**

До алергодерматозів відносять АД, токсикодермії, екзему, алергічний дерматит, кропив'янку, контактний дерматит та ангіоневротичний набряк [1]. Слід відмітити існуючу неузгодженість термінології щодо алергодерматозів. На думку групи дослідників із США та Німеччини, терміни "атопічний дерматит", "атопічна екзема" та "екзема" використовуються для визначення схожої патології. Автори вважають, що для уніфікації підходів більш правильним буде застосування одного терміну – "атопічний дерматит", який останніми роками найчастіше застосовується в наукових публікаціях [129].

Цю групу захворювань поєднує провідна роль в їх розвитку алергічних реакцій негайного або сповільненого типу зі специфічними ураженнями шкіри на фоні системних порушень, пов'язаних з імунними розладами внаслідок поєданого впливу спадкових факторів і навколишнього середовища [1, 5].

У структурі хронічних дерматозів АД посідає одну з лідируючих позицій. Високий рівень захворюваності АД, його дебют у ранньому віці, безперервно рецидивуючий перебіг патологічного процесу при наявності тенденції до збільшення стійких до традиційної терапії форм, зниження прихильності пацієнтів до лікування надають проблемі АД особливої актуальності [111, 153].

Значну роль у виникненні АД та його прогресуванні відіграють фактори зовнішнього середовища. Має значення підвищення концентрації хімічних сполук у повітрі в екологічно поганих умовах, контакт шкіри з металами, деякі інгредієнти косметичних засобів та ін. Дискутується значення харчових домішок, які розглядаються як можливі тригери загострень алергодерматозів [134].



АД часто асоціюється з іншими алергічними захворюваннями, хронічною патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та серцево-судинних захворюваннями. Ці супутні захворювання можуть виникнути в результаті хронічного запалення шкіри або бути певним імунологічним фоном, який призведе до імунних відхилень. Імунологічні розлади можуть призвести до зниження резистентності шкіри до факторів зовнішнього середовища [179].

Головними факторами патогенезу вважають порушення бар'єрної функції шкіри, алергічну реакцію, порушення імунних механізмів і мікробне забруднення, які активуються під впливом алергічних та неалергічних тригерів захворювання. Але основним фактором є дисфункція Т-клітинної ланки імунної системи з переважанням Th<sub>2</sub>-лімфоцитів [65]. Крім цього, у процесах активації імунних реакцій при АД має значення сенсibiлізація до антигенів рослинного пілку, антигенів кліща домашнього пилу, антигенів білків *S. aureus* та *Malassezia spp.* Активно вивчається роль аутоалергічних реакцій [122]. Значну роль також відіграє сенсibiлізація до лікарських засобів, яка була виявлена у 10,5 % хворих на АД та у 38 % хворих на екзантематозні висипи та кропив'янку [81]. Неконтрольований прийом лікарських препаратів є причиною кропив'янки, а деякі медикаменти зовнішнього застосування – контактного алергічного дерматиту [90].

При вивченні індивідуального та сімейного анамнезу у дітей, хворих на АД, прояви алергії в сім'ї виявлено у 88 % дітей, у 44 % виявлено патологію органів травлення, зокрема, дискінезію жовчовивідних шляхів та панкреопатії. У 66 % дітей діагностовано різноманітні інфекційні ураження, у тому числі стрептококові та стафілококові ураження шкіри та слизових оболонок [45].

Загалом, найактивніше обговорюються дві гіпотези його формування. Згідно з однією них, яка визначається як inside-outside (зсередини-зовні), початковою ланкою в патогенезі даного захворювання є порушення внутрішніх процесів в організмі з проявами на шкірі, які вважаються "верхівкою айсберга". Вони обумовлені генетичними дефектами, які ведуть до аномалій імунної відповіді, зокрема надлишкової імуноглобулін (Ig) Е-реакції або дисбалансу між субпопуляціями Т-хелперів. Первинні імунологічні порушення в ранніх стадіях із переважанням Th<sub>2</sub>-імунітету з підвищенням продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкінів (IL) -4, -5, -13) та Ig Е, а у хронічній стадії з превалюванням Th<sub>1</sub> ланки імунітету. Тобто, первинними є імунологічні порушення, які потім призводять до запалення шкіри та ураження епідермального бар'єра [112].

Інша гіпотеза, відома як outside-inside (зовні-всередину), віддає провідну роль стану епідермального бар'єра, порушення якого призводять до розвитку АД. При цьому уражений епідермальний бар'єр дозволяє алер-

генам проникати через шкіру і реалізовувати свою дію через антигени, які впливають на імунні клітини-ефектори. Генетично обумовлений дефіцит філагрину, який забезпечує механічну стійкість кератинових філаментів та вологість шкіри за рахунок продуктів його метаболізму, є однією з причин розвитку АД. Але цей дефект спостерігається лише у 30 % хворих на АД [135].

У всіх хворих на алергодерматози спостерігається пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, зростання активності гуморального імунітету, зменшення активності загального комплементу, підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів, інтенсифікація процесів ендотоксикозу, а також посилення процесів деструкції сполучної тканини. Ці процеси знаходились у прямій залежності від активності алергодерматозу [2].

В останні роки отримано докази, що причиною АД є поєднання генетичних та екологічних факторів. Серед генетичних факторів відомі мутації генів, що відповідають за стан бар'єрної функції шкіри, зокрема філагрину, та за формування вродженого та адаптивного імунітету. Значну роль відіграють також епігенетичні зміни, пов'язані з дією факторів зовнішнього середовища, а також з особливостями сучасного життя. Автори вважають, що встановлення генетичних та епігенетичних варіантів АД може бути основою для індивідуалізації тактики лікування [123, 143].

Імунопатогенез АД пов'язаний з порушенням Т-хелперної ланки імунітету, продукції цитокінів та їх специфічних рецепторів [149]. При вивченні показників клітинного та гуморального імунітету встановлено, що в стадії ремісії грубих відхилень не спостерігалось, але у 20 % дітей виявлено еозинофілію, зниження рівнів Ig A та Ig G при нормальному рівні Ig M, підвищення Ig E спостерігалось лише у 40 % хворих [45]. У хворих на хронічні дерматози виявлено морфологічні та функціональні порушення клітинного і гуморального імунітету, зокрема, еозинофілію, лімфоцитопенію, підвищення кількості CD4 зі зниженням CD8, пригнічення міграції лейкоцитів, зниження концентрації Ig A та Ig G з підвищенням Ig E та інші, які сприяють розвитку імунопатологічних реакцій та обтяжують перебіг захворювань шкіри [3].

Загалом, слід відмітити, що патогенез алергодерматозів, у тому числі АД, є багатофакторним за участю різноманітних системних та місцевих механізмів, які в кінцевому підсумку призводять до ураження шкіри. Серед цих факторів найважливішу роль відіграє мікробіоценоз людини та механізми співіснування та захисту макроорганізму від можливого патогенного впливу мікрофлори.

### **1.3. Роль мікробіоценозу людини у виникненні алергодерматозів**

У забезпеченні захисту організму від біологічних факторів зовнішнього середовища значну роль відіграє нормальна (коменсальна, резидентна)

мікрофлора. Величезна кількість різноманітних популяцій мікроорганізмів, які знаходяться на шкірі, на епітелії слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового та уrogenітального тракту, складають нормальний мікробіоценоз, або мікробіоту організму [19]. Якісний та кількісний склад мікробіоти в нормі є відносно постійним та складається на 90 % з облигатної мікрофлори, 9,5 % є факультативними та 0,5 % – транзиторними мікроорганізмами. Із загальної кількості мікрофлори в організмі людини на шкірі знаходиться до 18–29 %, у ШКТ – до 40 %, у ротовій порожнині та ротоглотці – до 35 % та в уrogenітальному тракті та зовнішніх статевих шляхах – до 10 % [6].

Мікрофлору представляють чотири основних групи мікроорганізмів – *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* та *Proteobacteria* [99]. Видовий склад коменсальної флори шкіри є неоднорідним на її окремих ділянках та залежить від кількості сальних та потових залоз, волосяних фолікулів, анатомічних особливостей та ін. Наприклад, на вологій шкірі в пахвовій ділянці кількість мікроорганізмів сягає  $10^7/\text{см}^2$ , на сухій шкірі передпліч –  $10^2/\text{см}^2$  [99]. Вони утворюють специфічні для кожної локалізації екосистеми, які знаходяться у тісній взаємодії з макроорганізмом та беруть участь у забезпеченні біохімічної, метаболічної та імунної рівноваги в організмі людини та створюють захисний бар'єр проти патогенної мікрофлори [75, 170].

Механізм захисної дії коменсальної мікрофлори присвячена значна кількість досліджень [6, 99, 115]. Встановлено, що мікроорганізми-коменсали виробляють бактеріоцини і токсичні метаболіти, які діють аналогічно антимікробним пептидам (АМП) шкіри та пригнічують патогенні мікроорганізми. Наприклад, основний представник нормальної мікрофлори *S. epidermidis* виробляє фенол-розчинні модуліни, які мають бактерицидну активність до патогенів – *S. aureus*, *Streptococcus A* та *Escherichia coli*. До бактеріоцинів також належать епіланцин K7, епіланцин 15x, стафілококцин 1580 та інші, які відносяться до лантобіотиків [99, 115]. Крім цього, встановлено, що фенол-розчинні модуліни підвищують активність АМП, які виробляються кератиноцитами шкіри – кателіцидину та  $\beta$ -дефензинів [115]. Інший захисний механізм від дії патогенів – бактеріальний конфлікт, завдяки якому мікроорганізми-коменсали конкурують з патогенними мікроорганізмами за живильні речовини та рецептори. Наприклад, *S. epidermidis* зв'язується з рецепторами кератиноцитів, блокуючи адгезію до них *S. aureus* [84].

Коменсали, як і інші мікроорганізми, спроможні створювати біоплівки за допомогою факторів адгезії, які підвищують їх резистентність до ушкоджуючих факторів, так званий "Quorum Sensing" ("відчуття кворуму") [6, 99]. При цьому окремі штами *S. epidermidis*, які секретують се-

рин-протеази Esp, інгібують створення біоплівки *S. aureus* та перешкоджають їх колонізації [99, 115, 126]. Крім *S. epidermidis* антагонізм до *S. aureus* також мають *Corynebacterium spp.*, у присутності яких також пригнічується колонізація *S. aureus* [128].

Мають значення й імунотропні ефекти коменсальної мікрофлори, які реалізуються специфічними компонентами мікробної клітини та продуктами їх життєдіяльності. Ці компоненти здатні активувати фагоцитарну активність макрофагів, моноцитів і гранулоцитів, Т- і В-ланку вродженого та адаптивного імунітету. У свою чергу, компоненти імунної системи людини, розташовані на слизових оболонках та шкірі, мають регуляторні протизапальні механізми, які забезпечують резистентність макроорганізму до антигенів коменсальної мікрофлори. Порушення якісного та кількісного складу мікробіоценозу або захисних механізмів макроорганізму призводить до різноманітних захворювань інфекційної та неінфекційної етіології [75, 84, 170].

Порушенням мікробіоценозу сприяють особливості харчування, наявність ожиріння та метаболічного синдрому, цукрового діабету та інших факторів. Так, при збагаченні їжі жирами збільшується кількість грам-негативної флори [72]. На стан мікробіоценозу шкіри впливають й антропогенні фактори зовнішнього середовища. Виявлено, що у жителів антропогенно навантажених міст збільшувалося загальне мікробне обсіменіння переважно за рахунок коагулазопозитивного стафілокока зі зменшенням біфідобактерій та лактобактерій у калі, а також із збільшенням патогенного стафілокока та гемофілів у ротоглотці [71]. Інші автори при вивченні якісного та кількісного складу мікробіоценозу ротової рідини і калу у практично здорових підлітків різних вікових груп у більшості випадків виявили зниження кількості індигенної мікрофлори та збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів – *Staphylococcus*, *Bacillus* і *Candida* [56].

Значні зміни мікробіоценозу спостерігаються у хворих з ураженнями шкіри. Так, у хворих на поширені дерматози виявлено зміни якісного і кількісного видового спектра мікроорганізмів з появою в осередках ураженої шкіри *S. haemolyticus*, збільшення кількості *Corynebacterium spp.*, *Micrococcus spp.*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. aureus* на фоні зниження або підвищення *S. epidermidis* порівняно з осередками здорової шкіри тих же хворих [80]. Встановлено, що переважний вплив на характер перебігу АД надає колонізація шкіри хворих патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами, що ускладнюється інфекціями, спричиненими токсигенними штамми *S. aureus*, грибами роду *Malassezia*, дріжджоподібними грибами роду *Candida*, міцеліарними дерматофітами, вірусом простого герпесу та ін. [29]. Виявлено суттєві порушення мікробіоценозу шкіри у хворих на вугрову хворобу, які зростали зі збільшенням тяжкості захворювання [14].

У результаті дослідження зскрібків уражених ділянок шкіри у хворих на АД *S. aureus* і *S. epidermidis* були ідентифіковані у 37,50 % випадків, у 9,52 % випадків виявлялися дріжджоподібні гриби роду *C. albicans* у колонізації більше  $10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>, *Malassezia spp.*, міцеліальні дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*), а у 35,12 % встановлено колонізацію шкірних покривів асоціацією стафілококів і грибів. У структурі ізольованої стафілококової колонізації шкірних покривів відзначено переважання *S. aureus* (54,76 %), *S. epidermidis* (38,69 %), асоціацію *S. aureus* і *S. epidermidis* (6,55 %) [6]. Слід зазначити, що при АД превалювання *S. aureus* визначається як на ураженій шкірі, так і на її інтактних ділянках [88].

Встановлено, що ступінь колонізації шкіри *S. aureus* прямо корелює з тяжкістю перебігу дерматозів. У посіві з осередку в усіх пацієнтів з поширеними дерматозами домінували мікроорганізми роду *Staphylococcus* (65,0 %), а саме: *S. aureus* (22,7 %), *S. haemolyticus* (15,9 %), *S. epidermidis* (13,6 %), *S. warneri* (9,1 %), *S. cohnii* (6,8 %) та *S. saprophyticus* (4,6 %). У разі відсутності дерматозів також переважали стафілококи, але здебільшого це були *S. epidermidis* (82,5 %), менш часто висівалися *S. haemolyticus* (5,0 %), *S. aureus* (2,5 %) та інші (10,0 %) [20]. В іншому дослідженні встановлено, що мікробіоценоз шкіри хворих на АД був представлений *S. aureus* (62,5 %), *S. capitis* (25,0%), *S. epidermidis* (50,0 %) *S. hominis* (8,3 %), *S. saprophyticus* (10,8 %), *Candida albicans* (79,6 %), що перевищувало аналогічні показники здорових осіб (окрім *S. epidermidis*) [21]. Це узгоджується з даними інших дослідників, згідно з якими при АД на уражених ділянках шкіри переважають стафілококи та значно знижується мікробне різноманіття. Порушення мікробіоценозу шкіри дозволяє вважати, що дисбактеріоз є станом, характерним для АД [162]. Слід зазначити, що *S. aureus* висіваються зі шкіри здорової людини, але в кількості до  $10^2$  КУО/см<sup>2</sup> [6] та лише у 5 % випадків [132, 142], а з уражених ділянок шкіри хворих на АД – у 80–95 % [103, 168].

*S. aureus* також є коменсальним мікроорганізмом, який колонізує 25–30 % людської популяції, водночас він є головною причиною інфекційних захворювань шкіри та підшкірної клітковини, але може уражати й інші тканини людського організму [128]. Основним місцем колонізації є епітелій порожнини носа, де кількість мікроорганізмів сягає  $10^4$ – $10^5$  КУО/см<sup>2</sup>, але також він може локалізуватися внутрішньоклітинно в ендотеліальних та епітеліальних клітинах, фібробластах, кератиноцитах та фагоцитах [117].

Звертає на себе увагу також факт присутності патогенного штаму метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA) на шкірі дітей, хворих на АД, який був виявлений у 58,2 % випадків. При цьому встановлено пряму кореляційну залежність частоти виділення MRSA штамів ( $r = 0,68$ ) та ступеня обміненія шкіри ( $r = 0,54$ ) з тяжкістю АД (за індексом SCORAD) [57].

До складу нормального мікробіоценозу також входять стрептококи, які завжди присутні в ротоглотці, ШКТ, на шкірі та ін. При порушеннях імунітету стрептококи також можуть призводити до розвитку захворювань, зокрема, псоріазу [28].

Крім зміни мікробіоти шкіри у хворих на АД у 32,74 % випадків визначається ізольована колонізація дріжджоподібними грибами роду *C. albicans*, рідше міцеліальними дерматофітами, *Malassezia spp.*, плісневими грибами роду *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* та *Alternaria*, а також асоціації декількох видів грибів у 25,0 %. Автори встановили, що у дітей раннього віку переважала стафілококова колонізація шкіри, а у старшій віковій групі – грибкова інфекція, також встановлено частіші випадки бактеріально-мікотичної флори при рецидивуючому перебігу АД [5, 6].

Встановлено, що колонізація *Malassezia* у здорових людей сягає 78 %. Хворі на АД були колонізовані в усіх випадках, при цьому *M. globosa* та *M. restricta* виявлені у 90 %, *M. furfur* та *M. sympodialis* – у 49 % хворих [167]. За іншими даними, *Malassezia* виявлялася у 51,7 % хворих на АД. Домінували *M. sympodialis*. Найбільша колонізація була на шкірі голови (66,7 %), спостерігалася різниця колонізації між ураженою та неураженою шкірою, але не виявлено залежності від тяжкості захворювання [181].

При алергодерматозах спостерігаються зміни мікробіоценозу не тільки шкіри, але й ШКТ. В екосистемі кишечника людини домінують *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, частка яких сягає 90 % усіх мікробів, 10 % мікробіоти представлено *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* і *Fusobacteria* [119]. Сапрофітна флора забезпечує колоніальну резистентність біотопу кишечника, зокрема, біфідобактерії та лактобактерії виділяють молочну, оцтову кислоти, інші речовини, які пригнічують надмірне розмноження умовно-патогенної мікрофлори та перешкоджають розвитку в слизовій патогенних мікробів. Крім цього, компоненти їх клітинної стінки активують систему імунної відповіді, що призводить до запуску адаптивних механізмів імунного захисту. Наприклад, біфідобактерії стимулюють клітинну ланку імунітету та синтез імуноглобулінів [46]. Лактобактерії сприяють зменшенню всмоктування алергенів у кишечнику та стимулюють синтез Ig A, які є антитілами проти харчових алергенів [61]. Більшість мікрофлори присутня в кишечнику у вигляді багаточислової біоплівки, а продукти життєдіяльності мікроорганізмів та їх розпаду потрапляють у хімум та в системний кровотік, призводячи до сенсibiлізації до мікробних антигенів [21].

У пацієнтів з екземою в усіх випадках було виявлено порушення біоценозу товстої кишки зі зниженням облігатної флори (біфідобактерій, лактобактерій, непатогенних ешерихій) та збільшенням факультативної та

облігатної мікрофлори (клебсієл, клостридій, грибків, кишкової палички з гемолітичними властивостями та *S. aureus*) [72]. Ці результати співпадають із результатами інших досліджень, згідно з якими у хворих на АД у всіх випадках був виявлений дисбіоз: I ступеня – у 17,4 %, II – у 30,43 %, III – у 52,17 % пацієнтів. Кишкова мікрофлора характеризувалася масивним зростанням умовно-патогенної мікрофлори: *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli* (*hem+*, *hem-*), *Klebsiela pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*. [21]. При цьому встановлено, що органічна патологія ШКТ зустрічається у 47 % дітей та майже у всіх дорослих пацієнтів з АД (у тому числі дискінезії жовчних шляхів, хронічний гастродуоденіт, панкреатит, дисбіоз) [21]. Коморбідна патологія ШКТ характерна й для іншої дерматологічної патології [62, 86].

Колонізація кишечника патогенними і умовно-патогенними бактеріями спричиняє не тільки порушення кишкового мікробіоценозу, але й сприяє функціональним порушенням органів ШКТ. Поряд із дефіцитом лактобактерій і біфідобактерій спостерігається надлишкове зростання *S. aureus*, патогенних видів *E. coli* та грибків роду *Candida*. У свою чергу, умовно-патогенна мікрофлора спричиняє імунopatологічні реакції, зокрема окремі штами *S. aureus* виробляють токсини з властивостями суперантигенів. Ці фактори значно обтяжують перебіг АД [15, 46, 145, 146].

На думку Т.О. Литинської (2015), гастродуоденальна патологія за участю *Helicobacter pylori* є патогенетичним чинником псоріазу, екземи істинної та інфекційної, яка негативно впливає на перебіг дерматологічної патології [48].

Іншим доказом значущості мікробіоценозу ШКТ у розвитку уражень шкіри є наявність дисбіозу товстої кишки із субклінічним або латентним перебігом у всіх хворих на підермію, причому тяжкість останньої зростала разом із вираженістю дисбіозу [18]. Склад кишкової мікрофлори впливає на регуляторні властивості В-клітин, які відіграють роль у перебігу автоімунних реакцій [96].

Взаємодія коменсальної мікрофлори з макроорганізмом залежить від особливостей бар'єрної функції, зокрема унікальною властивістю шкіри є наявність рогового шару, який захищає макроорганізм від проникнення мікрофлори, а його порушення спричиняє зміни мікробіоценозу [160]. У той же час не виявлено асоціації колонізації *S. aureus* верхніх дихальних шляхів та калу з порушенням бар'єрної функції шкіри [100].

Таким чином, роль порушень мікробіоценозу будь-якої локалізації в патогенезі різноманітної патології можна вважати доведеним фактом, але вивчення конкретних механізмів впливу мікробіоти на локальні та системні реакції макроорганізму досі є актуальним.

Будь-яка мікрофлора або має антигени у своїй структурі, або вони утворюються у процесі життєдіяльності, і при відсутності відповідного

захисту стають факторами вірулентності або патогенності. Вірулентні фактори є штам-специфічними, але можуть змінюватися в межах одного роду в результаті міжвидової взаємодії або внаслідок адаптації до захисних факторів макроорганізму [20]. У стафілококів – це фактори адгезії, білки антифагоцитарної активності, внутрішньоклітинні ферменти та ін. [5, 65, 84], які обумовлюють коагулазну, лецитиназну, гемолітичну та ліпазну активності [20]. Відмічено різницю між фагомозаїкою уражених та неуражених ділянок шкіри у хворих на дерматози. Частота генів токсиноутворення (ентеротоксинів) серед *S. aureus* становила 86,7 %, у коагулазо-негативних штамів – 13,3 % [87].

З наявністю факторів адгезії до фібрoneктину, ламеліну, фібриногену та інших рецепторів епідермісу шкіри хворих на АД пов'язують збільшення колонізації *S. aureus* [84]. Ці фактори також обумовлюють формування фолікулярних структур між клітинами *S. aureus* і клітинами рогового шару епідермісу, що призводить до утворення бактеріальної біоплівки, яка є одним із механізмів антибіотикорезистентності мікроорганізмів [5, 57].

Поряд із підвищенням адгезивних властивостей у стафілококів, які колонізують шкіру пацієнтів у період загострення АД, виявлено високу активність ферментів поширення (протеїнази і термонуклеази) і ферментів антиоксидантного захисту (каталази і супероксиддисмутази), що, на думку авторів, обумовлює тяжкість перебігу захворювання та сприяє розвитку резистентності до проведеної терапії [154].

Особливе місце в ініціації запалення мають екзотоксини *S. aureus* – ентеротоксин А, ентеротоксин В, ексфоліативний токсин та TSST1. Ці суперантигени продукують майже 80,0 % штамів *S. aureus*. Вони спричиняють запальні реакції у шкірі внаслідок активації моноцитів і лімфоцитів, які у відповідь на це виробляють прозапальні цитокіни [65, 84, 103, 106, 168].

Приєднанню вторинної інфекції у хворих на АД сприяє руйнування епідермального бар'єра. Серед тригерів активації мікробної флори у хворих на АД особливу роль відводять дефектам генів, відповідальних за формування епідермального бар'єра. Причиною епідермальної дисфункції вважають порушення проліферації та диференціювання епідермісу, у тому числі зміни в кератиноцитах і білках рогового конверта, зокрема, інволюкрину, лорикрину та філагрину [6, 116, 155]. Вважається, що однією з причин розвитку АД є спадкове порушення функції філагрину, внаслідок чого знижується концентрація урокаїнової кислоти та піролідону карбонової кислоти, які спроможні інгібувати *S. aureus* [128].

Слід відмітити, що кератиноцити здатні вирізняти коменсали від патогенів шляхом диференційованої індукції АМР. Коменсали секретують фактори, які індують експресію  $\beta$ -дефензину-3 та RNase7 кератиноцитами шляхом зв'язування TLR-2 та рецептора епідермального фактора



росту, а також активації ядерного фактора "каппа-бі" (NF- $\kappa$ B), що індукує експресію АМП на низькому рівні, достатньому, щоб обмежити колонізацію патогенною мікрофлорою. Патогенні фактори *S. aureus* активують мітоген-активовані протеїнкінази і фосфатидилінозитол-3-кіназу та пригнічують активацію NF- $\kappa$ B. При цьому рівень експресії АМП, індукований коменсалами шкіри, занадто малий, щоб вплинути на їх виживання, у той час як рівень експресії АМП, спричиненої *S. aureus*, може знищити патогени, але не впливає на коменсальну флору. На думку авторів, це свідчить про те, що для коменсальних та патогенних мікроорганізмів характерні специфічні механізми, які модулюють уроджений імунітет шкіри [177].

Крім цього, відомо, що шкіра є найбільшим нейроендокринним органом людини. Основним нейропептидом шкіри є субстанція Р. Її вважають головним медіатором нейрогенного запалення шкіри та свербіжу. Французькі дослідники в експерименті *in vitro* доказали, що субстанція Р не тільки модулює запалення та імунну відповідь, впливає на кератиноцити та себоцити, але й має прямий вплив на мікроорганізми, підвищуючи їх вірулентність [150]. До захисних факторів, які експресуються кератиноцитами, також відносять РНКазу, зокрема, RNase 7. Встановлено, що рівень експресії RNase 7 підвищується у хворих на АД порівняно зі здоровими людьми, що, ймовірно, пов'язано з колонізацією шкіри у цих хворих *S. aureus* [163].

Цілісність рогового і ліпідного конвертів здебільшого залежить від функціонування "коктейлю" з протеїназ та їх інгібіторів. Дією екзогенних протеїназ, які запускаються *S. aureus*, активно руйнується епідермальний бар'єр. У свою чергу, подальшому проникненню вторинної інфекції у шкіру хворих на АД сприяє і порушення складу ліпідів шкіри, перш за все внаслідок зниження вмісту фосfolіпідів, значною мірою керамідів, дефіциту лінолевої кислоти, а також зміни секреції сальних і потових залоз і зрушення рН шкіри в бік алкалозу [127, 157].

Також у патогенезі АД доведено роль ендогенних АМП, а їх недостатня продукція визначена як ключовий чинник для розвитку інфекційних ускладнень [128, 159, 182]. У шкірі хворих на АД відзначається дисбаланс експресії АМП – дефензину (HNP 1-3), кателіцидину і секреторного інгібітору протеїнази лейкоцитів, що також сприяє приєднанню вторинної інфекції, що підсилює симптоми АД [57].

Таким чином, порушення бар'єрної функції шкіри призводить до приєднання вторинної інфекції, і, навпаки, патогенне мікробне забруднення ще більш підсилює порушення шкірного бар'єра.

#### **1.4. Актуальні питання імунопатогенезу алергодерматозів**

На особливу увагу заслуговують імуногенетичні порушення, які спостерігаються у хворих на АД. Цьому аспекту патогенезу захворювання останніми роками присвячено багато досліджень.

Імунну відповідь при АД можна розділити на дві фази – гостру і хронічну. Гостре запалення характеризується підвищеною активністю Th2 відповіді: експресією IL-4, IL-5 та IL-13, зниженням вироблення інтерферону- $\gamma$  і підвищенням рівня загального і специфічного Ig E. На противагу цьому хронічне запалення характеризується підвищеною активністю Th<sub>1</sub>-відповіді, яка включає збільшення вироблення IL-12 макрофагами й еозинофілами, а також підвищення рівня маркерів хронічного запалення шкіри, таких як IL-5, -8 і інтерферон- $\gamma$ . Протизапальні цитокини IL-4 і -13 спільно з IL-5 стимулюють вироблення Ig E і міграцію еозинофілів в осередок запалення. Останнім часом було описано роль нових цитокинів, включаючи IL-16, -17, -21, -22, -23, -27, -31, -33, -35 і тимуса стромального лімфопоетину в імунопатогенезі АД [84]. Сенсibiliзація хворих до аероалергенів відбувається через шкіру, для харчових алергенів – через ШКТ, але можлива також через шкіру [141].

За експериментальними та клінічними даними датських дослідників, у хворих на АД із дефіцитом філагрину спостерігається підвищення кількості клітин Th17, які продукують IL-17, у периферичній крові [102]. Th17, які експресують IL-17 та -22, відіграють важливу роль у розвитку захисних імунних реакцій, алерген-специфічних імунних реакцій, а також у процесах проліферації кератиноцитів. Зокрема, IL-17 індукує продукцію деяких цитокинів, хемокінів і антимікробних пептидів кератиноцитами. Th17 мають значення в патогенезі псоріазу, АД, токсидермій та інших гострих і хронічних захворювань [125, 137, 171].

Бактерії мають у своєму складі або секретують так звані патоген-асоційовані молекулярні патерни, які специфічно розпізнаються рецепторами системи вродженого імунітету, зокрема, TLR та внутрішньоклітинними нуклеотид-зв'язаними та олігомеризуючими доменами, а також мазозв'язуючими лектинами (MBL), які належать до системи комплементу. Останні зв'язуються з патогенами, призводячи до опсонізації для наступного фагоцитозу бактерій [128]. Дослідження TLR виявили їх ключову роль у детекції патогенних мікроорганізмів, які вторгаються в бар'єрні тканини людини, і реалізації ранніх механізмів вродженого імунітету [78, 82].

TLR мають важливе значення для нашого імунного захисту проти мікробних інфекцій, активуючи клітинний імунітет. Відомо 13 TLR ссавців, які охоплюють аббревіатурами від TLR1 до TLR13, що зв'язують різні ліганди і продукуються в організмі різними типами клітин. У людини існують 10 TLR. Вони експресуються на мембранах вроджених імунних клітин (дендритних клітинах, макрофагах, природних кілерів), адаптивних клітин імунітету (T- і B-лімфоцитах) і неімунних клітинах (епітеліальних та ендотеліальних). TLR, що розпізнають структури клітинної стінки бактерій (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 і TLR6), експресуються переважно на

поверхні клітини, тимчасом як TLR3, TLR7, TLR8 і TLR9, що здатні зв'язуватися з нуклеїновими кислотами, розташовуються внутрішньоклітинно на поверхні ендосом. Розпізнавання пептидоглікану TLR2 на огрядних клітинах спричиняє їх дегрануляцію, що підсилює запальні зміни у тканинах і може запускати алергічний процес без участі Ig E і алергену [84].

TLR – це трансмембранні глікопротеїди, які складаються з екстрацелюлярного, трансмембранного та цитоплазматичного доменів. Кожен представник сімейства TLR розпізнає специфічні патоген-асоційовані молекулярні патерни різноманітних мікроорганізмів [176]. Відомо, що при реакції TLR на відповідний структурний патерн розривається його комплекс із інгібітором, і TLR передає стимулюючий імпульс на білок NF- $\kappa$ B, внаслідок чого він транспортується в ядро клітини. Його активація призводить до стимуляції вироблення прозапальних цитокінів. При цьому коменсальна флора пригнічує активацію NF- $\kappa$ B, а патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, навпаки, активують TLR і стимулюють запальну відповідь [47]. При зв'язуванні лігандів із TLR ініціюється каскад реакцій із залученням кіназ рецептора IL-1 та ін. Фінальним результатом цього каскаду є збільшення експресії та секреції АМП, цитокінів та хемокінів в осередку інфекційного ураження з формування активної імунної відповіді [128]. Порушення структури генів TLR зумовлюють схильність пацієнтів з алергічними захворюваннями до мікробних інфекцій [16, 146].

Дослідження на мишах показали, що стафілококи спричиняють запалення при глибоких пошкодженнях, але їх присутність на епідермісі не викликає запалення. Це пов'язують із наявністю механізму гальмування запалення, який опосередковується стафілоковою ліпотейхоєвою кислотою, що діє на кератиноцити через TLR3. Було показано, що активація TLR3 необхідна для нормального запалення після ушкодження. Стафілокова ліпотейхоєва кислота пригнічує вивільнення цитокінів з кератиноцитів та запалення у відповідь на ушкодження за допомогою механізму TLR2-залежного механізму. Таким чином, автори дійшли висновку, що TLR3 важливі для нормального перебігу запалення після поранення, а мікрофлора може модулювати запальні реакції шкіри [140]. *S. epidermidis* завдяки продукції ліпотейхоєвої кислоти може інгібувати запалення шкіри, модулюючи запальні реакції при взаємодії TLR та індукуючи експресію  $\beta$ -дефензину людини 2 та 3 у кератиноцитах, які пригнічують зростання *S. aureus* та стрептококів групи В [139, 140]. При АД пептидоглікани клітинної стінки *S. aureus* індукують продукцію кератиноцитами медіаторів запалення і комплексу прозапальних цитокінів, що стимулюють більшість етапів запалення. Встановлено, що саме дисфункція в сигналах TLR2 є причиною стафілокової персистенції у пацієнтів, що є результатом порушення індукції антимікробних пептидів [78]. У патофізіології АД бере

участь Th2-тип імунної відповіді, а надмірна активація Th2-профілю цитокінів, поряд з активацією TLR, призводить до переважання прозапальних цитокінів та хронізації процесу зі збільшенням автоімунного компонента [25]. Таким чином, TLR активують не тільки вроджений, але й адаптивний імунітет.

Отримані численні дані про наявність поліморфізму генів TLR, які призводять до змін резистентності до інфекційних та запальних захворювань, а також можливу роль цих змін у патогенезі інших складних захворювань, зокрема новоутворень [161, 174]. Описано поліморфізм TLR4 у позаклітинному домені Asp299Gly, при цьому варіанті гена порушується здатність TLR4 розпізнавати ліпополісахариди грамнегативних мікроорганізмів, зокрема, немовлята з таким варіантом частіше колонізовані *M. catarrhalis* [176].

Найбільш розповсюджений поліморфізм TLR2 пов'язаний із заміщенням амінокислоти у положенні 753 з аргініну на глутамін (Arg753Gln), що призводить до порушення відповіді на деякі ліганди зі збільшенням сприйнятливості до інфекційних агентів. Встановлено наявність зв'язку поліморфізму TLR2 R753Q та носійства *S. aureus* [176]. Комплекс TLR1 і TLR2 розпізнає різні мікробні компоненти, такі як пептидоглікан грампозитивних та грамнегативних бактерій. Було показано, що TLR2 дуже чутливі до стафілококової інфекції [84].

TLR4 розпізнає ліпополісахарид із зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Зниження експресії гена TLR4 пов'язано з бактеріальною колонізацією дихальних шляхів у дітей [118]. Ген мутації TLR4 Asp299Gly пов'язаний із ранньою бактеріальною колонізацією *M. catarrhalis* у дітей раннього віку, а також із грамнегативним сепсисом у пацієнтів у критичному стані [144, 176]. TLR3 зв'язується з РНК респіраторних вірусів та активує NF- $\kappa$ B, який може збільшити сигналізацію, щоб спричинити у дихальних шляхах запалення при бронхіальній астмі [173]. Генний поліморфізм TLR3 призводить до зниження експресії TLR3 [156]. TLR3 Leu412Phe може бути пов'язаний із бронхіолітом у ранньому дитячому віці та з його загостреннями [175].

При вивченні поліморфізму гена TLR2 (2258G/A) та гена TLR4 (896A/G та 1196C/T) серед дітей з АД було встановлено, що мутантний алель 896G гена TLR4 частіше виявлявся у дітей зі схильністю до гострих респіраторних вірусних інфекцій, у них частіше спостерігався тяжкий перебіг захворювання, супутній алергічний риніт, бронхіальна астма, ніж у хворих на АД із «диким» алелем [44].

Важливу роль у вродженому імунітеті відіграє MBL [113]. MBL – це кальцій-залежний лектин, який активує лектиновий шлях системи комплементу шляхом зв'язування з різними мікроорганізмами та здатний роз-

пізнавати віруси і бактерії [133]. При зниженні концентрації MBL підвищується ризик інфекції дихальних шляхів, а у здорових дітей зростає частота колонізації верхніх дихальних шляхів *S. aureus* [176]. Зниження його рівня призводить до збільшення ризику інфекційних ускладнень та колонізації патогенною флорою [108, 109, 131, 136, 176, 180]. У дітей з АД виявлено підвищену частоту алейного варіанта гена MBL2, що призводить до зниження вмісту MBL. Однак наявність цього алейного варіанта не впливала на ступінь тяжкості захворювання [107].

Викладене вище свідчить про досить складний патогенез алергодерматозів. Але не менш складною проблемою залишається тактика їх лікування у зв'язку з різноманітністю провокуючих й реалізуючих факторів цих захворювань та з наявністю численних етіопатогенетичних механізмів і варіантів їх перебігу.

### **1.5. Сучасні принципи лікування алергодерматозів**

Враховуючи дуже складний патогенез алергодерматозів за участю різноманітних екзогенних та ендогенних факторів, їх лікування має бути комплексним. Перш за все необхідно позбутися дії алергенних і неалергенних тригерів, що вимагає дотримання дієти, усунення супутньої патології, догляд за шкірою і санітарно-гігієнічні заходи та ін. [8, 32, 70, 162].

Подальша терапія досить різноманітна та залежить від активності процесу, тяжкості захворювання, особливостей місцевих та системних порушень. Необхідно враховувати не тільки особливості захворювання, але й загальний стан пацієнта, включаючи супутню патологію, наявність осередків хронічної інфекції та ендотоксемії [58, 62, 86]. Для досягнення максимального ефекту лікування необхідно його індивідуально адаптувати до конкретного пацієнта з урахуванням стану шкіри, особливостей мікробіоценозу, а також інших факторів, наприклад, наявності алергії, подразників шкіри, тривожності та психологічного стресу [164]. На думку А.В. Симонової та співавт. (2016), терапія має бути комплексною та персоналізованою, включаючи медикаментозну терапію, елімінаційну дієту, корекцію патології ШКТ із застосуванням про- та пребіотиків, ферментів, гепатопротекторів [74]. Найважливішою складовою лікування автори вважають корекцію патології ШКТ та печінки [74, 86].

Одним з основних напрямків лікування АД вважається базисна терапія, спрямована на відновлення бар'єрної функції шкіри [162]. Її завданнями є пригнічення алергічного запалення у шкірі, зменшення сухості шкіри, усунення та попередження осередків вторинного інфікування уражених ділянок шкіри, відновлення ураженого епідермісу, поліпшення захисних та бар'єрних функцій шкіри. Для цього застосовують препарати, які містять як окремі компоненти, так і кілька компонентів різноспрямованої дії [10, 24]. У зовнішньому лікуванні алергодерматозів використо-

вують топічні антигістамінні препарати та кортикостероїди, селективні інгібітори кальціоневрину, емолієнти, кератолітичні, кератопластичні, епітелізуючі та інші препарати для зовнішнього застосування [70].

У лікуванні ІЕ найчастіше застосовують топічні глюкокортикостероїди (ГКС). Топічні ГКС (ТГКС) дозволяють швидко усунути симптоми дерматозів (свербіж, печіння) завдяки протизапальному, вазотропному, антиалергічному та антипроліферативному ефектам [89]. На відміну від системних препаратів, ТГКС мають високу спорідненість до рецепторів, значну місцеву протизапальну активність з мінімальною системною дією [94].

Якщо місцева терапія неефективна, необхідно системне лікування – призначення препаратів з імуносупресивною та імуномодулюючою дією, зокрема, ГКС, циклоспорин, азатиоприн, мікофенольна кислота, метотрексат, алітрегіоніїн, імуноглобуліни та гамма-інтерферон [165]. Системна терапія алергодерматозів передбачає застосування антигістамінних препаратів, мембраностабілізуючих засобів, неспецифічної гіпосенсибілізуючої терапії, вітамінів, препаратів, що впливають на нервову систему та спрямовані на нормалізацію патології ШКТ, зокрема гепатопротекторів, ферментів підшлункової залози, пробіотиків, а також антиоксидантів, нейропротекторних засобів тощо. За наявності показань призначають антибактеріальні або антимікотичні препарати. При тяжкому перебігу алергодерматозів застосовують системні ГКС [22, 70, 164, 165]. Крім ГКС із метою імуносупресії при лікуванні тяжких форм АД застосовують циклоспорин, який інгібує активацію та проліферацію Т-клітин. Його застосування виявилось ефективним, але він теж має небезпечні побічні ефекти, зокрема, ураження нирок і гіпертонію [151].

Доброю альтернативою ГКС є антигістамінні препарати всіх поколінь [27]. Отримано позитивні результати при застосуванні неседативного антигістамінного препарату левоцетиризину гідрохлориду, який не викликає побічних ефектів навіть при збільшенні дози в 4 рази [26]. Застосування левоцетиризину у хворих на алергодерматози виявило більш високу активність, ніж дезлоратадин [1, 32].

Н.В. Кунгуров та співавт. (2013) вважають найбільш ефективним диференційований підхід до лікування з призначенням топічної терапії залежно від тяжкості процесу, фази захворювання, морфології уражень шкіри. Системну терапію кортикостероїдами автори призначають тільки при середньотяжкому та тяжкому перебігу захворювання [33].

Останніми роками вивчається ефективність препаратів-антитіл, дія яких спрямована на активність окремих клітин та цитокінів, зокрема, анти-СД20 (ритуксимаб), анти-IL-5 (меполізумаб), анти-Ig E (омалізумаб), анти-TNF-а (інфліксимаб) та ін. [120, 124, 158, 164, 172]. Перспективним напрямком у лікуванні АД вважають також алерген-специфічну імунотерапію [98, 152].

Враховуючи значення ендогенної інтоксикації в патогенезі алерго-дерматозів одним із важливих напрямків лікування вважається дезінтоксикаційна терапія. Її необхідність пов'язана з великою кількістю токсичних речовин, що утворюються в результаті різноманітних місцевих та системних імунopatологічних реакцій, запальних реакцій та продуктів метаболізму, що утворюються в результаті активації умовно-патогенної та патогенної мікрофлори на фоні дисбактеріозу [58, 91].

Серед методів активної детоксикації найбільш розповсюдженим у дерматологічній практиці є ентеросорбція, яка базується на пероральному прийомі препаратів, що мають сорбційну активність у ШКТ, адсорбують токсичні речовини, не вступаючи з ними в хімічні реакції. На цей час відомо багато препаратів, які відносять до групи ентеросорбентів, зокрема вуглеводні сорбенти на основі активованого або гранульованого вугілля, вуглеволокнистих матеріалів, йонообмінні смоли, природні харчові волокна, глини, целюлі, силікагелі та ін. [58, 59]. Препарати, що застосовуються для ентеросорбції, повинні мати селективну сорбційну активність, мінімально сорбувати корисні речовини, бути інертними у просвіті кишечника, не травмувати слизову оболонку ШКТ, добре евакууватися та не мати неприємного смаку та запаху [58, 59, 63].

Одним з ефективних сорбентів вважають лігнін, який не засвоюється в травній системі людини, повністю ферментується кишковими бактеріями та має добру сорбційну активність [68]. Добрі результати при лікуванні алергодерматозів отримано при застосуванні Детоксилу, що сприяло швидкому регресу клінічних проявів захворювання та зменшенню або нормалізації маркерів ендогенної інтоксикації [9]. Доведена ефективність Атоксилу – ентеросорбенту на основі діоксиду кремнію, площа активної сорбції якого становить 400 м<sup>2</sup> на 1 г речовини. У дітей із кропив'янкою та з алергією на їжу його застосування сприяло скороченню гострого періоду захворювання у хворих, покращанню стану ШКТ та ступеня синдрому надлишкового бактеріального зростання [63].

Селективним сорбентом нового покоління з комплексним механізмом дії є препарат Ентеросгель. Він має високу сорбційну здатність, цитопротекторну дію на слизову оболонку ШКТ та позитивно впливає на мікрофлору товстого кишечника. Призначення препарату комплексної дії Ентеросгель у складі традиційної терапії привело до скорочення періоду загострення в 1,7 рази, зниження індексу SCORAD у 5 разів на тлі зниження рівня плазмового ендотоксину [91].

Іншим напрямком лікування є санація осередків хронічної інфекції та нормалізація мікробіоценозу в біотопах людини, насамперед шкіри і кишечника. За наявності у пацієнтів одночасно гострих запальних проявів і клінічних ознак піогенних ускладнень шкірного процесу призначаються

зовнішні препарати відповідного складу [7]. У разі неможливості проведення бактеріологічних досліджень емпірична терапія проводиться препаратами, що містять фузидієву кислоту, чутливість штамів *Staphylococcus aureus* до якої зберігається на рівні 95,0–97,0 %, або препаратами, що містять мупіроцин, чутливість до якого також вкрай висока [33]. Необхідно зазначити, що на цей час терапія хворих із наявністю інфекційних ускладнень нерідко ускладнена через збільшення стійкості збудників *S. aureus* і *S. epidermidis* до антибіотиків: пеніциліну (до 80 % штамів), тетрацикліну (до 65 %), еритроміцину (до 40 %), гентаміцину (до 30 % штамів). У свою чергу, використання антибактеріальних препаратів знижує чутливість *S. aureus* і сприяє подальшій селекції резистентної флори, а повторні та тривалі курси антибактеріальної терапії часто призводять до появи *MRSA*, які, зі свого боку, виробляють значну кількість суперантігенів [154, 168]. У пацієнтів із важкими і торпідними формами АД слід підозрювати наявність обсіменіння шкірного покриву штамми *MRSA*, що підтримують запалення у шкірі та тяжкість шкірного патологічного процесу. Цим хворим потрібно призначати зовнішні антибактеріальні препарати, що діють на *MRSA*, як засоби першої лінії терапії [57]. На думку D. Simon та T. Bieber (2014), системна антибіотикотерапія потрібна лише при серйозній бактеріальній суперінфекції при екземі [164].

Альтернативою антибактеріальної терапії на цей час вважають "антипатогенні" препарати, які впливають на ключові шляхи регуляції метаболізму, забезпечуючи мобілізацію механізмів протиінфекційного захисту. Зокрема, повідомляють про ефективність лікування АД, ускладненого бактеріальною та грибковою інфекцією, препаратом Травокорт, що містить ізоконазол та дифлюкортолону валерат, у поєднанні з препаратом для зволоження шкіри [5].

Крім цього, для нормалізації мікробіоценозу застосовують пробіотики та пребіотики [11, 49]. Згідно з останніми рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної асоціації призначення пробіотиків може бути корисним у популяціях високого ризику для зниження ризику розвитку екземи, хоча відмічається, що на цей час чітких даних про схеми лікування з цією метою немає [119]. Також перспективним є включення в комплекс терапевтичних заходів пребіотиків, які є живильним середовищем для розвитку власної нормальної мікрофлори організму, що сприяє більш швидкому і стійкому відновленню нормальної аутомікрофлори кишечника [114]. Зазвичай як пребіотики використовують речовини, які містять біфідогенні фактори, що стимулюють ріст і розвиток корисних бактерій, наприклад лактулозу – синтетичний стереоізомер молочного цукру лактози.

Досить ефективним при лікуванні алергодерматозів виявився комбінований препарат Лактофільтрум, який містить лігнін та пребіотик лак-



тулозу. Завдяки відсутності побічних ефектів препарат практично не має протипоказань до застосування [21, 72, 76]. При лікуванні хворих на АД із застосуванням Лактофільтруму в поєднанні зі стандартною терапією виявлено кращу динаміку регресу свербіжжю, нормалізацію дизбіозу поряд зі зростанням якості життя [30]. Отримано добрий результат лікування АД при застосуванні Лактофільтруму одночасно з препаратом Епадол, що містить омега-3 поліненасичені жирні кислоти [64]. Цікавим напрямком лікування також є модуляції відповіді TLR2 у шкірі. Зокрема, препарат TLR2-Regul complex сприяє швидкому зменшенню запалення в результаті патогенної дії мікроорганізмами *S. aureus* або *M. furfur* [77].

Отже, алергодерматози є найбільш розповсюдженим варіантом алергічних захворювань, для яких характерні однотипові місцеві та системні порушення, пов'язані, головним чином, з імунними розладами. Їх реалізація на місцевому рівні призводить до уражень шкіри, в яких значну роль відіграють порушення місцевого мікробіоценозу. Але ці зміни майже завжди спричиняють зміну мікробіоти іншої локалізації (ротоглотки, кишечника тощо). Імунопатологія та порушення мікробіоценозу мають значення не тільки у виникненні уражень шкіри, але й у прогресуванні та хронізації патологічного процесу.

З урахуванням провідних ланок патогенезу алергодерматозів перспективними напрямками їх лікування є подальше удосконалення місцевої терапії та елімінація системних патологічних факторів, зокрема, за допомогою ентеросорбції.

## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Методика загального обстеження хворих

У дослідженні взяли участь 154 хворих на алергодерматози, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри, у тому числі:

- 50 (32,5 %) хворих на АД;
- 52 (33,8 %) хворих на ІЕ;
- 52 (33,8 %) хворих на МЕ.

До початку лікування в усіх хворих вивчалися скарги, проводився збір анамнезу захворювання, алергологічний анамнез, з'ясовувався генетичний анамнез, котрий дозволяв встановити обтяжену спадковість у пацієнтів, які вказували на наявність алергічних реакцій та підвищену чутливість найчастіше до хімічних речовин у їх батьків та близьких родичів, анамнез життя. Проводилося об'єктивне обстеження, яке включало дослідження покривів шкіри та видимих слизових оболонок, стан периферичних лімфатичних вузлів, а також органів і систем. У разі необхідності пацієнти були консультовані лікарями інших спеціальностей (зокрема, терапевтом, ендокринологом, невропатологом, гастроентерологом).

Кількісне визначення тяжкості перебігу дерматозу при первинному огляді й у динаміці спостереження за хворими відбувалося за системою бальної оцінки ступеня тяжкості АД (індекс SCORAD) [1]. На першому етапі проводилося визначення й оцінка об'єктивних симптомів, які характеризують інтенсивність шкірного процесу. До них у системі SCORAD віднесені:

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

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

Наступним етапом був розрахунок площі ураження шкіри, для якого використовувалося правило "дев'яток", де за одиницю прийнята площа долонної поверхні кисті (одна долоня хворого – 1 % усієї поверхні шкіри). При цьому бралися до уваги тільки осередки запальних уражень, сухість

шкіри не враховувалася. Площу ураженої шкіри виражено у відсотках від усієї поверхні тіла, прийнятої за 100 %. Половинні оцінки не враховувалися.

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

Індекс SCORAD розраховувався за наступною формулою:

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

де А – площа ураженої шкіри, %; В – сума балів об'єктивних ознак (еритема, набряк/утворення папул, мокнуття/кірочки, екскоріації, ліхеніфікація та сухість шкіри); С – сума балів суб'єктивних ознак (свербіж, порушення сну).

Клінічна картина тяжкості ІЕ та МЕ оцінювалася за допомогою індексу тяжкості захворювання і площі ураження при екземі (EASI) [1].

Для оцінки тяжкості екземи її вираженість досліджувалася на чотирьох ділянках:

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

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

Кожна з чотирьох ділянок тіла оцінювалася окремо за ключовими ознаками: "Еритема", "Інфільтрація/папули/набряк", "Екскоріації", "Ліхеніфікація". Середній ступінь тяжкості кожної ознаки в межах чотирьох ділянок оцінювався від 0 до 3 балів (0 – відсутня, 1 – слабкий ступінь, 2 – помірний ступінь і 3 – важкий ступінь), причому допускалися половинні оцінки. Загальну тяжкість захворювання оцінено після розрахунків в окремих ділянках за сумою отриманих даних (табл. 2.1).

**Таблиця 2.1**

**Індекс важкості захворювання та площі ураження при екземі**

| Ділянка тіла           | EASI, бали                               |
|------------------------|--|
| Голова/шия (H)         | $(C + E + B + L) \times H \times 0,1 =$  |
| Верхні кінцівки (UL)   | $(C + E + B + L) \times UL \times 0,2 =$ |
| Тулуб (T)              | $(C + E + B + L) \times T \times 0,3 =$  |
| Нижні кінцівки (LL)    | $(C + E + B + L) \times LL \times 0,4 =$ |
| EASI = H + UL + T + LL | Сума балів чотирьох ділянок тіла =       |

Оцінку за шкалою SCORAD (у хворих з АД) та EASI (у хворих на ІЕ та МЕ) виконано на початку дослідження (до призначення лікування), під час лікування (на 7-му добу від початку терапії) та наприкінці лікування (на 14-у добу від початку лікування). Оцінку перебігу захворювання

здійснювали за динамікою загальної оцінки за шкалою SCORAD або EASI та за їх окремими показниками в абсолютному значенні та у відсотках до попереднього терміну визначення.

## **2.2. Мікробіологічні дослідження**

Ідентифікацію вилучених зі шкіри бактерій проведено за допомогою методів класичної бактеріології на підставі вивчення морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей [66, 92, 95]. Біологічний матеріал, отриманий з осередків шкіри, засівався на живильні та диференційно-діагностичні середовища. Визначення чутливості вилучених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів за допомогою диск-дифузійного методу та інтерпретація отриманих результатів проводилися згідно з міжнародними протоколами та нормативними документами МОЗ України [60, 110, 147]. Резистентні та помірно-резистентні мікроорганізми були об'єднані до групи нечутливих штамів. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якості реагентів, що використовувалися (живильні середовища та диски з антибіотиками), проводився із застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (ATCC): *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212.

Бактеріологічне дослідження копрокультур проводилося згідно з регламентуючими нормативними документами на базі бактеріологічної лабораторії Харківського обласного лабораторного центру МОЗ України. (Свідоцтво про атестацію лабораторії № 100-002/ 2013 від 04.01.2013 р., чинне до 03.01.2018 р.). Вивчення кишкової біоти проводилося шляхом засіву серійних розведень фекалій із застосуванням щільних та рідких живильних середовищ із метою ідентифікації: на середовищі Сабуро – грибів роду *Candida*; на середовищі Ендо – лактозонегативних колоній; на середовищі Плоскірева – ентеробактерій; на середовище Блаутрока і МРС – для виявлення біфідо- і лактобактерій [55]. Протягом 24–72 год здійснювалося термостатування за температури 37 °С та проводився підрахунок колоній, що вирости, та їх ідентифікація згідно з Наказом МОЗ № 535 від 22.04.1985 р. та діючими в Україні методичними вказівками та інформаційними листами.

Ступінь дисбіотичних порушень кишечника було оцінено згідно з уніфікованою робочою класифікацією Куваєвої–Ладодо [31].

## **2.3. Визначення рівня інтерлейкіну-17А**

IL-17A – гомодимер, що продукується активованими Т-лімфоцитами та відіграє ключову роль при інфекційних та аутоімунних захворюваннях, тому його визначення має значення для дослідження механізмів запалення та імунної відповіді.

Рівень IL-17A досліджувався методом твердофазного аналізу із застосуванням набору реагентів "ІФА-IL-17A".

Дослідження виконувалося на початку лікування та після курсу терапії (за абсолютною величиною та у відсотках порівняно з початковою величиною).

#### **2.4. Визначення поліморфізму генів толл-подібних рецепторів**

Аналіз поліморфізму гена *TLR1-I602S* проводився за методом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за Johnson С.М. [129]. Використовувалася ДНК, виділена з крові. На першому етапі за допомогою специфічних праймерів (TLR1f ACAAGTGGATCCCTTAT-GTGTC і АСТГТТСТТGGАСТАААAGТТТАТСАА (TLR1333) ампліфікувався фрагмент 1 екзону гена TLR1 завдовжки 1338 пар нуклеотидів. Він піддавався дії рестриктази PstI, яка виявляла поліморфізм *G1805T (I602S)* первинної структури ДНК. Ампліфікація проводилася в термоциклері "Терцик" № 1 при такому температурному режимі: первинна денатурація протягом 2 хв при 95 °С з наступними 40 циклами: денатурація – 20 с при 95 °С, віджиг – 20 с при 53,5 °С, синтез – 1,5 хв при 72 °С (програма TLR1), за допомогою приготованої реакційної суміші. Для визначення молекулярної маси фрагментів ДНК використовувався маркер молекулярної маси SM1191 (діапазон 100–1000 нп) виробництва "Thermo Scientific".

Результати аналізувалися візуально на трансільюмінаторі "Біоком" за довжини збуджуючого світла 310 нм. У випадку гаплотипу 602I амплікон не розщеплюється, тимчасом як амплікон гаплотипу 602S розщеплюється на фрагменти завдовжки 790 та 548 нп. У гетерозигот на електрофограмі визначалася ДНК завдовжки 1338.

#### **2.5. Статистична обробка результатів дослідження**

Отримані результати були опрацьовані методами математичної статистики з використанням пакету PSPP (програмне забезпечення з вільним доступом, що не потребує ліцензії) з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень [17]. Кількісні показники були перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмагорова–Смирнова. Для порівняння кількісних показників був використаний t-критерій (Ст'юдента) для незалежних вибірок та парний критерій Ст'юдента для залежних вибірок (в окремій групі під час лікування). Для порівняння якісних показників використано таблиці спряженості з визначенням критерію  $\chi^2$  (при малих вибірках – з поправкою Йетса) або критерію Фішера. Відмінності вважали значущими при ймовірності нульової гіпотези менше 5 % ( $p < 0,05$ ).

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

#### 3.1. Загальна характеристика пацієнтів, що увійшли у дослідження

У дослідженні взяли участь 154 хворих на алергодерматози, у тому числі:

- 50 (32,5 %) хворих на АД;
- 52 (33,8 %) хворих на ІЕ;
- 52 (33,8 %) хворих на МЕ.

У структурі хворих переважали жінки – 88 (57,1 %), чоловіків було 66 (42,9 %). Середній вік хворих складав  $(42,8 \pm 16,6)$  років (від 18 до 84 років), у тому числі:

- від 16 до 44 років – 88 (57,1 %);
- від 45 до 59 років – 34 (22,1 %);
- від 60 до 74 років – 29 (18,8 %);
- 75 років і більше – 3 (1,9 %).

Відносне переважання було у чоловіків віком 18–44 років, але достовірної різниці між чоловіками та жінками за віковою структурою не було ( $\chi^2 = 3,949$ ;  $p = 0,268$ ). Вікову та гендерну структуру обстежених хворих залежно від основного діагнозу наведено у *табл. 3.1*.

Суттєвої різниці за статтю залежно від діагнозу не було ( $\chi^2 = 0,668$ ;  $p = 0,716$ ), за віковою групою були достовірні відмінності ( $\chi^2 = 21,303$ ;  $p = 0,002$ ) – найбільш помітним було переважання пацієнтів віком 18–44 років серед усіх досліджуваних, особливо серед хворих на АД та ІЕ (78,0 та 55,8 %, відповідно).

При цьому помітним було зростання питомої ваги пацієнтів віком 60–74 роки серед хворих на МЕ. Додатковий аналіз цього показника у групах залежно від діагнозу виявив, що середній вік хворих на АД становив  $(36,1 \pm 16,5)$  років, що було недостовірно менше, ніж середній вік хворих на ІЕ –  $(41,8 \pm 14,0)$  років ( $p = 0,061$  за t-критерієм), та достовірно менше, ніж у хворих на МЕ –  $(50,2 \pm 16,2)$  роки ( $p < 0,001$  за t-критерієм). Середній вік хворих на ІЕ також був достовірно меншим, ніж хворих на МЕ ( $p = 0,006$  за t-критерієм).

**Таблиця 3.1**

**Розподіл обстежених хворих залежно від віку, статі та діагнозу**

| Показник            | Діагноз      |              |              | Разом         |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                     | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| <b>Стать</b>        |              |              |              |               |
| Чоловік             | 22 (44,0 %)  | 20 (38,5 %)  | 24 (46,2 %)  | 66 (42,9 %)   |
| Жінка               | 28 (56,0 %)  | 32 (61,5 %)  | 28 (53,8 %)  | 88 (57,1 %)   |
| <b>Вікова група</b> |              |              |              |               |
| 18–44               | 39 (78,0 %)  | 29 (55,8 %)  | 20 (38,5 %)  | 88 (57,1 %)   |
| 45–59               | 6 (12,0 %)   | 15 (28,8 %)  | 13 (25,0 %)  | 34 (22,1 %)   |
| 60–74               | 5 (10,0 %)   | 8 (15,4 %)   | 17 (32,7 %)  | 29 (18,8 %)   |
| 75–90               | 1 (2,0 %)    | –            | 2 (3,8 %)    | 3 (1,9 %)     |
| Разом               | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

### 3.2. Анамнестичні показники хворих на алергодерматози

У дослідження увійшли хворі, у яких діагностовано найбільш розповсюджені форми хронічних алергодерматозів: 50 хворих на АД, 52 – на ІЕ та 52 хворих на МЕ. Ці захворювання мають спільні ланки патогенезу, тому були проаналізовані окремі анамнестичні показники щодо особливостей початку та перебігу захворювання, наявності спадковості та супутньої патології.

Вік початку захворювання в обстежених хворих був досить різноманітним – у 34 (22,1 %) з 154 хворих, що увійшли у дослідження, захворювання почалося в дитинстві. У більшості хворих – 80 (51,9 %) – відмічено початок захворювання у молодому та середньому віці (18–44 роки), рідше початок захворювання був у віці від 45 років та більше. Порівняння цього показника залежно від основного діагнозу наведено у *табл. 3.2*.

**Таблиця 3.2**

#### Розподіл хворих за віком початку захворювання

| Вік початку захворювання | Діагноз      |              |              | Разом         |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                          | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| З дитинства              | 12 (24,0 %)  | 14 (26,9 %)  | 8 (15,4 %)   | 34 (22,1 %)   |
| 18–44                    | 32 (64,0 %)  | 18 (34,6 %)  | 30 (57,7 %)  | 80 (51,9 %)   |
| 45–59                    | 6 (12,0 %)   | 18 (34,6 %)  | 8 (15,4 %)   | 32 (20,2 %)   |
| 60–74                    | –            | 2 (3,8 %)    | 6 (11,1 %)   | 8 (5,2 %)     |
| Разом                    | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

Виявлено достовірні відмінності віку початку захворювання ( $\chi^2 = 19,451$ ;  $p < 0,001$ ) – найбільш помітно переважання серед хворих на АД та ІЕ пацієнтів, що хворіли з дитинства, а серед хворих на МЕ – збільшена частка хворих із початком захворювання у віці 60–74 роки (*табл. 3.2*).

Також виявлено достовірні відмінності ( $\chi^2 = 23,855$ ;  $p = 0,008$ ) між групами пацієнтів за основним діагнозом залежно від тривалості захворювання – найбільш помітним було переважання серед хворих на АД пацієнтів, що хворіли більше 6 років (із дитинства), а серед хворих на МЕ – збільшена частка хворих із тривалістю захворювання 1–5 років (*табл. 3.3*).

**Таблиця 3.3**

#### Розподіл хворих за тривалістю захворювання

| Тривалість захворювання | Діагноз      |              |              | Разом         |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                         | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| До 6 міс                | –            | 7 (13,5 %)   | 1 (1,9 %)    | 8 (5,2 %)     |
| 6 міс–1 рік             | 15 (30,0 %)  | 17 (32,7 %)  | 15 (28,8 %)  | 47 (30,5 %)   |
| 1–5 років               | 8 (16,0 %)   | 16 (30,8 %)  | 18 (34,6 %)  | 42 (27,3 %)   |
| 6–10 років              | 12 (24,0 %)  | 7 (13,5 %)   | 7 (13,5 %)   | 26 (16,9 %)   |
| Більше 10 років         | –            | –            | 1 (1,9 %)    | 1 (0,6 %)     |
| Разом                   | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

Частота загострень основного захворювання залежно від діагнозу також достовірно розрізнялася ( $\chi^2 = 18,911$ ;  $p = 0,015$ ) (*табл. 3.4*).

Таблиця 3.4

## Розподіл хворих залежно від частоти загострень захворювання

| Частота загострень                   | Діагноз      |              |              | Разом         |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                                      | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| 1–2 рази на рік                      | 26 (52,0 %)  | 25 (48,1 %)  | 16 (30,8 %)  | 67 (43,5 %)   |
| 3–4 рази на рік                      | 8 (16,0 %)   | 4 (7,7 %)    | 11 (21,2 %)  | 23 (14,9 %)   |
| Тривалий перебіг з ремісією до 2 міс | 2 (4,0 %)    | 4 (7,7 %)    | 11 (21,2 %)  | 17 (11,0 %)   |
| Вперше діагностовано                 | 14 (28,0 %)  | 18 (34,6 %)  | 11 (21,2 %)  | 43 (27,9 %)   |
| Без рецидивів                        | –            | 1 (1,9 %)    | 3 (5,8 %)    | 4 (2,6 %)     |
| Разом                                | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

У хворих на АД найчастіше загострення захворювання 1–2 рази на рік спостерігалися у 52 % пацієнтів, при ІЕ – у 48,1 %. Серед пацієнтів з МЕ спостерігалася збільшення частки хворих із загостреннями 3–4 рази на рік та тривалий перебіг із ремісією до 2 міс (42,4 %) (див. табл. 3.4).

Залежно від сезонності загострень захворювання виявлено достовірні відмінності ( $\chi^2 = 27,651$ ;  $p = 0,035$ ) (табл. 3.5).

Найбільш помітним було збільшення серед хворих на АД (26,0 %) та ІЕ (17,3 %) пацієнтів із загостреннями навесні та восени. Хворі на МЕ найчастіше не відмічали сезонності загострень захворювання.

В окремих хворих, що увійшли в дослідження, виявлено ознаки спадковості основного захворювання – наявність подібного захворювання у батьків або близьких родичів. Цей фактор був найбільш розповсюджений серед хворих на АД. Наявність АД та інших алергічних захворювань у батьків відмічено у 16,0 % хворих, у близьких родичів – у 12,0 %. Найменше цей фактор спостерігався серед хворих на МЕ (7,6 % у батьків та близьких родичів). Різниця між групами залежно від діагнозу статистично достовірна ( $\chi^2 = 16,050$ ;  $p = 0,013$ ) (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

## Розподіл хворих залежно від сезонності загострень основного захворювання

| Сезон          | Діагноз      |              |              | Разом         |
|----------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| Весна          | 9 (18,0 %)   | 6 (11,5 %)   | 4 (7,7 %)    | 19 (12,3 %)   |
| Літо           | 2 (4,0 %)    | 1 (1,9 %)    | 6 (11,5 %)   | 9 (5,3 %)     |
| Осінь          | –            | 6 (11,5 %)   | 9 (17,3 %)   | 15 (9,7 %)    |
| Зима           | 2 (4,0 %)    | 5 (9,6 %)    | 3 (5,8 %)    | 10 (6,5 %)    |
| Весна, літо    | 4 (8,0 %)    | 6 (11,5 %)   | 4 (7,7 %)    | 14 (9,1 %)    |
| Весна, осінь   | 13 (26,0 %)  | 9 (17,3 %)   | 2 (3,8 %)    | 24 (15,6 %)   |
| Осінь, зима    | 4 (8,0 %)    | 2 (3,8 %)    | 3 (5,8 %)    | 9 (5,8 %)     |
| Цілий рік      | 2 (4,0 %)    | 5 (9,6 %)    | 4 (7,7 %)    | 11 (7,1 %)    |
| Без сезонності | 14 (28,0 %)  | 12 (23,1 %)  | 17 (32,7 %)  | 43 (27,9 %)   |
| Разом          | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |



Таблиця 3.6

## Розподіл хворих за спадковістю

| Наявність алергічних захворювань | Діагноз      |              |              | Разом         |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                                  | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| У батьків                        | 8 (16,0 %)   | 6 (11,5 %)   | 2 (3,8 %)    | 16 (10,4 %)   |
| У близьких родичів               | 6 (12,0 %)   | 5 (9,6 %)    | 2 (3,8 %)    | 13 (8,4 %)    |
| У далеких родичів                | –            | –            | 5 (9,6 %)    | 5 (3,2 %)     |
| Немає                            | 36 (72,0 %)  | 41 (78,8 %)  | 43 (82,7 %)  | 120 (77,9 %)  |
| Разом                            | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

Помітні відмінності залежно від діагнозу відмічено при аналізі причин загострень основного захворювання ( $\chi^2=44,571$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

## Розподіл хворих за основною причиною загострення захворювання

| Причина загострення             | Діагноз      |              |              | Разом         |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                                 | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| Стрес                           | 9 (18,0 %)   | 17 (32,7 %)  | 7 (13,5 %)   | 33 (21,4 %)   |
| Їжа                             | 2 (4,0 %)    | 5 (9,6 %)    | 3 (5,8 %)    | 10 (6,5 %)    |
| Хімічні сполуки                 | 1 (2,0 %)    | 7 (13,5 %)   | 8 (15,4 %)   | 16 (10,4 %)   |
| Сезонні фактори                 | 6 (12,0 %)   | –            | –            | 6 (3,9 %)     |
| Захворювання внутрішніх органів | –            | 4 (7,7 %)    | 4 (7,7 %)    | 8 (5,2 %)     |
| Фармпрепарати                   | 5 (10,0 %)   | 5 (9,6 %)    | 1 (1,9 %)    | 11 (7,1 %)    |
| Стрес та їжа                    | 11 (22,0 %)  | 2 (3,8 %)    | 6 (11,5 %)   | 19 (12,3 %)   |
| Кілька факторів                 | 10 (20,0 %)  | 8 (15,4 %)   | 9 (17,3 %)   | 27 (17,5 %)   |
| Не відомо                       | 6 (12,0 %)   | 4 (7,7 %)    | 14 (26,9 %)  | 24 (15,5 %)   |
| Разом                           | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

У хворих на АД найчастішою причиною загострення було поєднання стресових ситуацій з харчовою алергією (22,0 %), у хворих на ІЕ – стрес (32,7 %), у хворих на МЕ найчастіше загострення спостерігалися під впливом кількох факторів (17,3 %). Крім цього, у хворих на МЕ досить часто безпосередня причина захворювання залишалася невідомою (26,9 %), у той час як при АД вона була нез'ясованою лише у 12,0 % хворих, а у хворих на ІЕ – у 7,7 % випадків. Також привертає увагу, що при алергодерматозах загалом, незалежно від основного діагнозу, досить частою причиною загострень було кілька факторів (стрес, харчова алергія, хімічні сполуки, фармпрепарати та інші в різноманітних поєднаннях). Такий анамнез відмічено у 20,0 % хворих на АД, у 15,4 % хворих на ІЕ та у 17,3 % хворих на МЕ. Крім цього, слід відмітити, що сезонні причини загострень (насамперед загострення алергії навесні та восени) серед досліджених осіб виявлено лише у хворих на АД.

З огляду на наявність супутньої патології та її частоти між групами залежно від основного діагнозу також виявлено достовірні відмінності ( $\chi^2 = 38,703$ ;  $p = 0,029$ ) (табл. 3.8).

**Таблиця 3.8**

**Супутня патологія в обстежених хворих**

| Супутня патологія                         | Діагноз      |              |              | Разом         |
|---|--------------|--------------|--------------|---------------|
|   | АД           | ІЕ           | МЕ           |               |
| Ендокринна патологія                      | 1 (2,0 %)    | 3 (5,8 %)    | 1 (1,9 %)    | 5 (3,2 %)     |
| Захворювання травної системи              | 18 (36,0 %)  | 10 (19,2 %)  | 8 (15,4 %)   | 36 (23,4 %)   |
| Захворювання ЛОР-органів                  | 1 (2,0 %)    | –            | –            | 1 (,6 %)      |
| Захворювання серцево-судинної системи     | 1 (2,0 %)    | 1 (1,9 %)    | 5 (9,6 %)    | 7 (4,5 %)     |
| Судинна патологія                         | 1 (2,0 %)    | –            | 4 (7,7 %)    | 5 (3,2 %)     |
| Гінекологічні захворювання                | –            | –            | 1 (1,9 %)    | 1 (,6 %)      |
| Мікози                                    | 2 (4,0 %)    | 1 (1,9 %)    | 7 (13,5 %)   | 10 (6,5 %)    |
| Глистяна інвазія                          | 3 (6,0 %)    | 5 (9,6 %)    | 1 (1,9 %)    | 9 (5,8 %)     |
| Захворювання центральної нервової системи | –            | 1 (1,9 %)    | –            | 1 (,6 %)      |
| Поєднання двох захворювань                | 6 (12,0 %)   | 7 (13,5 %)   | 6 (11,5 %)   | 19 (12,3 %)   |
| Поєднання трьох захворювань               | 3 (6,0 %)    | 4 (7,7 %)    | 5 (9,6 %)    | 12 (7,8 %)    |
| Більше трьох захворювань                  | 5 (10,0 %)   | 1 (1,9 %)    | 4 (7,7 %)    | 10 (6,5 %)    |
| Немає                                     | 9 (18,0 %)   | 19 (36,5 %)  | 10 (19,2 %)  | 38 (24,7 %)   |
| Разом                                     | 50 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 52 (100,0 %) | 154 (100,0 %) |

Найбільш помітним серед хворих на АД було збільшення частоти захворювань травної системи (патологія ШКТ та печінки), які було виявлено у 36,0 % хворих. Ця патологія була менш частою серед хворих на ІЕ (19,2 %) та МЕ (15,4 %), однак серед цих пацієнтів вона також спостерігалася частіше, ніж інші захворювання. Також слід відмітити збільшення серед хворих на ІЕ глистяних інвазій, а серед хворих на МЕ – мікозів різної локалізації.

Таким чином, за результатами порівняльного аналізу між групами пацієнтів залежно від основного діагнозу виявлено певні відмінності. Зокрема, менша кількість пацієнтів у віці від 18 до 44 років серед хворих на АД та ІЕ порівняно з МЕ, збільшення серед хворих на МЕ пацієнтів віком від 60 до 74 років. Крім цього, при АД та ІЕ відмічався більш ранній початок захворювання та його більша тривалість із загостреннями частіше навесні та восени, у той час як при МЕ відмічалася збільшення частоти загострень незалежно від сезону. Також для хворих на АД та ІЕ більш характерна можлива спадковість захворювання і наявність супутньої патології, особливо з боку органів травної системи.

Однак слід зазначити, що у всіх хворих незалежно від діагнозу зустрічалися всі варіації показників, що аналізувалися, хоча і з різною частотою.

Це є непрямим доказом загальних ланок патогенезу даних захворювань та свідчить про можливість уніфікації окремих методів лікування цих хворих.

Для здійснення порівняльного аналізу ефективності різних методів терапії більш показовими є наступні показники: клінічні прояви захворювання, результати лабораторних та інших методів дослідження. Ці показники динамічно змінюються під впливом лікування. Перш за все проаналізовано клінічні та лабораторні показники у хворих при первинному огляді (до початку лікування).

### 3.3. Вихідна вираженість окремих клінічних проявів та тяжкість алергодерматозів

Аналіз клінічних проявів АД, який був основним діагнозом у 50 хворих, що увійшли у дослідження, наведено у *табл. 3.9*.

Таблиця 3.9

#### Розподіл хворих на АД за вираженістю основних клінічних проявів захворювання (n = 50)

| Клінічний симптом      | Вираженість клінічного симптому |          |           |           |
|------------------------|---------------------------------|----------|-----------|-----------|
|                        | Немає                           | Легкий   | Середній  | Тяжкий    |
| Еритема                | –                               | 1 (2 %)  | 21 (42 %) | 28 (56 %) |
| Набряк/папулоутворення | 5 (10 %)                        | 5 (10 %) | 28 (52 %) | 14 (28 %) |
| Мокнуття/кірки         | –                               | 9 (18 %) | 18 (36 %) | 23 (46 %) |
| Екскоріації            | –                               | –        | 27 (54 %) | 23 (46 %) |
| Ліхеніфікації          | 2 (4 %)                         | 2 (4 %)  | 16 (32 %) | 30 (60 %) |

Згідно з частотою виявлення симптомів із різним ступенем вираженості, який оцінювався від одного до трьох балів залежно від тяжкості шкірного процесу, найбільш важким проявом АД були ліхеніфікації, що спостерігалися у 98 % хворих, причому в 32 % випадків їх вираженість була два бали та у 60 % – три. У всіх хворих спостерігалися екскоріації. Вираженість цього симптому в 54 % хворих була оцінена у два бали та у 46 % – у три. Не менш частим проявом була еритема, яка спостерігалась у всіх хворих, а її вираженість лише в одного хворого була оцінена в один бал, у 42 % – у два бали та у 56 % – у три.

Ілюстрацією випадку АД є наступні клінічні спостереження.

Хворий М., 31 рік, звернувся зі скаргами на розповсюджені висипання на шкірі верхніх та нижніх кінцівок, що супроводжувалися сильним свербжем.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим з шестимісячного віку (зі слів матері), коли вперше, після введення прикорму, з'явилися висипання на шкірі обличчя і волосистої частини голови, що супроводжувалися свербжем. По медичну допомогу звернулися до педіатра, яким було діагностовано "Алергічний дерматит" і призначено лікування. На фоні лікування відмічався швидкий регрес висипань. Подальші загострення відмі-

чав щорічно, 3–4 рази на рік, здебільшого восени-взимку, а також після порушення дієти та гострих респіраторних захворювань. Однак наступні загострення супроводжувалися розповсюдженням процесу на шкіру кистей. Лікувався самостійно народними засобами (ванни з відварами ромашки, череди та ін.), тривалим застосуванням топічних кортикостероїдів. Неодноразово лікувався в алерголога та терапевта із застосуванням антигістамінних препаратів, сорбентів, топічних кортикостероїдів.

Спадковий анамнез: обтяжений – мати, рідна сестра та племінниця хворіють на АД.

Алергологічний анамнез: відмічає алергічні реакції на прийом тетрацикліну, вживання яєць, морепродуктів, холодну погоду.

Анамнез життя: цукровий діабет, хворобу Боткіна, венеричні хвороби в минулому заперечує. Страждає на часті застудні захворювання.

При об'єктивному обстеженні встановлено, що загальний стан хворого задовільний. Шкірні покриви і видимі слизові поза осередками ураження звичайного кольору, вільні від висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, не зрощені з навколишніми тканинами, безболісні при пальпації. Межі легень у нормі; дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця не розширені; діяльність серця ритмічна, тони чисті; частота серцевих скорочень – 94 уд. за 1 хв; артеріальний тиск – 120/80 мм рт. ст.; пульс – 70 уд. за 1 хв. Язик вологий, чистий. Зів не гіперемований. Мигдалини не збільшені. Живіт при поверхневій пальпації м'який, безболісний. Печінка пальпується на 1 см нижче країв реберної дуги. Селезінка не збільшена. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний. Випорожнення не порушено. Неврологічної симптоматики немає.

Локальний статус: патологічний процес мав розповсюджений характер і локалізувався на шкірі згинальних поверхонь верхніх та нижніх кінцівок, задній поверхні шиї, у завушній ділянці, на шкірі обличчя (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Пацієнт М., 27 років, діагноз: АД (до лікування)

З додаткових ознак були відмічені симптоми "атопічного обличчя".

При обстеженні: загальний аналіз крові: Hb – 164 г/л, еритроцити –  $4,5 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник – 1,09, лейкоцити –  $4,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 52 %, еозинофіли – 3 %, лімфоцити – 43 %, моноцити – 1 %, швидкість осідання еритроцитів – 3 мм/год. Загальний аналіз сечі – без патології; біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,8 ммоль/л, загальний білок – 69,1 г/л, білірубін загальний – 9,60 мкмоль/л, білірубін кон'югований – 2,16 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза – 0,48 ммоль/год·л, аланінамінотрансфераза – 0,40 ммоль/год·л.

При мікробіологічному обстеженні з уражених ділянок (шкіра правої кисті) перед початком лікування виявили зростання *S. xyloso* до  $10^3$  мк/мл, на шкірі правого зап'ястка виявили зростання *S. xyloso* до  $10^5$  мк/мл, слизової носа – *S. xyloso*  $10^5$  мк/мл та глотки – *S. mitis* в асоціації з *Neisseria spp.*  $10^6$  мк/мл. При мікробіологічному обстеженні після лікування на шкірі виявлено зростання до  $10^3$  мк/мл *Staphylococcus spp.* На слизовій носа виявлено зростання *S. epidermidis* в асоціації з *S. aureus*  $5 \times 10^4$  мк/мл, глотки – *S. mutans* в асоціації з *Neisseria spp.*  $5 \times 10^5$  мк/мл.

Генетичні дослідження виявили наявність генотипу IS гена TLR 1-1602S.

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

Особливостями даного випадку були обтяжений атопічний анамнез, тривалий перебіг, неадекватна терапія (неконтрольоване використання топічних кортикостероїдів).

Ліхеноїдна форма АД виявлялася розповсюдженими висипаннями з ураженням у середньому 48 % шкірного покриву. Висипання локалізувалися на згинальних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок, верхній третині грудей та спини, тильній поверхні кистей та стоп, періорбітально, періорально.

Шкіра була сухою, застійно-синюшного кольору, тьмяною на вигляд. Висипання були представлені ліхеноїдними згрупованими плоскими полігональними папулами від 2 до 5 мм, екскоріаціями, лущенням та серозно-геморагічними кірочками, а також осередками ліхеніфікації та інфільтрації без чітких меж з гіперпігментацією та посиленням шкірного рисунку. У місцях тривало існуючих висипань – ділянки гіпо- та гіперпігментації. Такий перебіг захворювання демонструє наступне спостереження.

Хвора Л., 38 років, звернулася зі скаргами на розповсюджені висипання на шкірі верхніх та нижніх кінцівок, що супроводжуються нестерпним свербіжем.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою з чотиримісячного віку (зі спогадів батьків), коли вперше з'явилися висипання в ділянці обличчя,

що супроводжувалися свербжем. Протягом 13 років лікувалася у педіатра з діагнозом "Діатез". Займалася самолікуванням. Лікування значного поліпшення не приносило. При кожному наступному загостренні відбувалося розповсюдження процесу на нові ділянки. Неодноразово лікувалася в алерголога. У віці трьох років процес стабілізувався. Чергове загострення процесу відзначала у віці 15 років, що настало після важкого психоемоційного стресу. Займалася самолікуванням, використовуючи супрастин або діазолін, активоване вугілля, топічні кортикостероїди – елоком та ін. Відтоді процес мав хронічний рецидивуючий характер із 3–4 загостреннями на рік, здебільшого після психоемоційних навантажень, порушення дієти та загострення холециститу. Серед інших провокуючих факторів відмічала роль засобів побутової хімії, контакт із синтетичними або вовняними виробами зі шкірою.

Спадковий анамнез: обтяжений – батько страждав на АД, мати – на алергічний ринокон'юнктивіт.

Алергологічний анамнез: відмічала алергічні реакції на контакт із косметичними та засобами побутової хімії, анальгін, вітаміни групи В.

Анамнез життя: цукровий діабет, туберкульоз, хворобу Боткіна, венеричні хвороби в минулому заперечує. Страждає на хронічний холецистит.

При об'єктивному обстеженні встановлено, що загальний стан хворої задовільний. Шкірні покриви і видимі слизові поза осередками ураження, звичайного кольору, вільні від висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, не зрощені з навколишніми тканинами, безболісні при пальпації. Межі легень у нормі; дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця не розширені; діяльність серця ритмічна, тони чисті; частота серцевих скорочень – 74 уд. за 1 хв; артеріальний тиск – 120/80 мм рт. ст.; пульс – 74 уд. за 1 хв. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Зів не гіперемований. Мигдалини не збільшені. Живіт при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації відрізки кишечника звичайних пальпаторних властивостей. Печінка пальпується на 1 см нижче країв реберної дуги. Селезінка не збільшена. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького негативний. Випорожнення не порушено. Неврологічної симптоматики немає.

Локальний статус: патологічний процес мав розповсюджений характер і локалізувався на шкірі верхніх та нижніх кінцівок у ділянці ліктьових згинів, підколінних ямок, гомілковостопного суглоба, тильній поверхні кистей, періорбітально, періорально та на задній поверхні шиї. Шкіра суха, застійно-синюшного кольору, тьмяна на вигляд (рис. 3.2).

Висипання були представлені ліхеноїдними згрупованими плоскими полігональними папулами від 2 до 5 мм, екскоріаціями, лущенням та серозно-геморагічними кірочками, а також осередками ліхеніфікації та інфільтрації без чітких меж із гіперпігментацією та посиленням шкірного

рисунку. У місцях тривало існуючих висипань – ділянки гіпо- та гіперпігментації. Шкіра на всьому протязі суха, з вираженим ксерозом.

З додаткових ознак були симптоми "атопічного обличчя" (Деньє-Моргана, псевдо-Хертога, сіруватий колір шкіри, гіперпігментація нижніх повік), полірованих нігтів, хейліт.

Дермографізм білий, стійкий. Індекс SCORAD – 59 балів. Свербіж – 8 балів (за десятибальною шкалою). Порушення сну – 7 балів (за десятибальною шкалою).

При обстеженні: загальний аналіз крові: гемоглобін – 130 г/л, еритроцити –  $4,0 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник – 0,92, лейкоцити –  $5,9 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 58 %, еозинофіли – 1 %, лімфоцити – 31 %, моноцити – 5 %, швидкість осідання еритроцитів – 12 мм/год; біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,0 ммоль/л, загальний білок – 78,7 г/л, білірубін загальний – 16,66 мкмоль/л, білірубін кон'югований – 2,16 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза – 0,41 ммоль/год·л, аланінаміно-трансфераза – 0,53 ммоль/год·л.



Рис. 3.2. Хвора Л., 38 років, діагноз: АД (до лікування)

При мікробіологічному обстеженні до лікування на шкірі правої гомілки виявлено зростання *S. aureus*  $10^5$  мк/мл, носа – *S. aureus* до  $10^3$  мк/мл, глотки – *S. mitis* в асоціації з *Neisseria spp.*  $10^5$  мк/мл.

Генетичні дослідження виявили наявність генотипу IS гена TLR 1-1602S.

Консультована суміжними фахівцями. Висновок гастроентеролога: хронічний холецистит у стадії нестійкої ремісії.

На підставі анамнестичних, клініко-лабораторних і даних об'єктивного дослідження було виставлено діагноз: АД, ліхеноїдна форма, розповсюджений, важкий перебіг, період загострення.

Особливостями даного випадку були обтяжений спадковий анамнез, тривалий важкий перебіг зі збільшенням частоти загострень з 15-річного віку, зв'язок загострень здебільшого з психоемоційними навантаженнями,

порушенням дієти та загостренням холециститу, а також із контактом із засобами побутової хімії, синтетичними або вовняними виробами, більш вираженими порушеннями вегетативного статусу та метаболічними порушеннями порівняно із середніми значеннями хворих з такою ж формою АД.

Серед клінічних проявів ІЕ найбільш важкою виявилася еритема, вираженість якої у 36,5 % хворих була оцінена в три бали та у 40,4 % – у два бали. Вираженість інфільтрації, папулоутворення та набряку у 28,9 % була оцінена у три бали, а у 44,2 % – у два бали. Екскоріації та ліхеніфікації, які були оцінені у три бали, відмічалися у 23,1 % пацієнтів, у два бали – у 40,4 % (табл. 3.10).

**Таблиця 3.10**

**Розподіл хворих на ІЕ за вираженістю основних клінічних проявів захворювання (n = 52)**

| Клінічний симптом            | Вираженість клінічного симптому |             |             |             |
|------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                              | Немає                           | Легкий      | Середній    | Тяжкий      |
| Еритема                      | –                               | 12 (23,1 %) | 21 (40,4 %) | 19 (36,5 %) |
| Інфільтрація/папули/набряк   | –                               | 14 (26,9 %) | 23 (44,2 %) | 15 (28,8 %) |
| Екскоріації та ліхеніфікації | –                               | 19 (36,5 %) | 21 (40,4 %) | 12 (23,1 %) |
| Везикуляція/мокнуття         | –                               | 9 (17,3 %)  | 20 (38,5 %) | 23 (44,2 %) |

Важлива клінічна ознака ІЕ, що не є складовою частиною EASI, – це наявність різної кількості везикул та мокнуття різної інтенсивності в осередках ураження. У 20 (38,5 %) осіб вираженість даної ознаки була оцінена у два бали, значна кількість везикульозних висипань та інтенсивне мокнуття виявлялось у 23 (44,2 %) осіб та оцінювалось у три бали.

Приклади ІЕ демонструють наступні клінічні спостереження.

Хворий Ч., 27 років, звернувся зі скаргами на висипання на верхніх та нижніх кінцівках, що супроводжувалися свербіжем помірної інтенсивності.

Вважає себе хворим один рік. Самостійно змащував осередки висипань "Кремгеном". Останнє погіршення триває 2 тиж. Загострення шкірного процесу пов'язує із вживанням великої кількості кави, кока-коли та жирної, смаженої їжі.

Спадковий анамнез не обтяжений, алергічні реакції не виявлені. Вірусний гепатит, малярію, туберкульоз, венеричні захворювання хворий заперечує.

При обстеженні загальний стан задовільний. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки поза осередками ураження звичайного забарвлення, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні при пальпації. Межі легень у нормі; дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця не розширені; діяльність серця ритмічна, тони чисті; частота серцевих скорочень – 82 уд. за 1 хв; артеріальний тиск – 122/70 мм рт. ст.; пульс – 79 уд. за 1 хв. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Зів не



гіперемований. Мигдалини не збільшені. Живіт при поверхневій пальпації м'який, безболісний. Печінка не пальпується. Селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Випорожнення не порушено.

При огляді шкірних покривів встановлено, що патологічний процес мав розповсюджений характер і локалізувався на шкірі передпліч, ліктів, гомілок та стоп. Ураження шкіри у вигляді множинних осередків інфільтрації, гіперемії з великою кількістю папул, везикул, серозних та серозно-геморагічних кірочок та мокнуттям на поверхні (рис. 3.3).

При обстеженні: загальний аналіз крові: гемоглобін – 156 г/л, еритроцити –  $4,6 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник – 1,02, лейкоцити –  $7,5 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 64 %, еозинофіли – 3 %, лімфоцити – 23 %, моноцити – 8 %, швидкість осідання еритроцитів – 15 мм/год; біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,0 ммоль/л, загальний білок – 69,3 г/л, білірубін загальний – 14,9 мкмоль/л, білірубін кон'югований – 2,16 мкмоль/л, аспаратамінотрансфераза – 0,92 ммоль/год·л, аланін амінотрансфераза – 0,52 ммоль/год·л.



Рис. 3.3. Хворий Ч., 27 років, діагноз: ІЕ (до лікування)

При мікробіологічному обстеженні до лікування на шкірі правої гомілки виявлено зростання *S. aureus*  $10^4$  мк/мл, носа – *S. xylosus*  $10^5$  мк/мл, глотки *S. mutans* в асоціації з *Neisseria spp.*  $10^5$  мк/мл.

Генетичні дослідження виявили наявність генотипу SS гена TLR 1-I602S.

Індекс EASI становив 48,7 балів, свербіж – 6 балів (за десятибальною шкалою), порушення сну – 5 (за десятибальною шкалою).

На підставі анамнестичних, кініко-лабораторних і даних об'єктивного дослідження був вставлений діагноз: хронічна ІЕ, стадія загострення.

Хворий К., 32 роки, звернувся зі скаргами на висипання на шкірі обличчя та верхніх кінцівок, що супроводжувалися інтенсивним свербіжем та активним мокнуттям.

Вважає себе хворим протягом двох років. Вперше свербіж виник на шкірі пальців обох рук, але через деякий час процес регресував. Займався самолікуванням, при загостренні процесу наносив на осередки мазь "Лоринден". Пацієнт відзначає загострення процесу в осінньо-весняний період, а також пов'язує погіршення стану з тривалим контактом з водою та хімічними речовинами – працює мийником машин на автомобілі.

Спадковий анамнез не обтяжений; алергічні реакції не виявлені. Вірусний гепатит, малярію, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує.

При обстеженні загальний стан задовільний. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки поза осередками ураження звичайного забарвлення, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні при пальпації. Межі легень у нормі; дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця не розширені; діяльність серця ритмічна, тони чисті; частота серцевих скорочень – 85 уд. за 1 хв; артеріальний тиск – 119/71 мм рт. ст.; пульс – 74 уд. за 1 хв. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Зів не гіперемований. Мигдалини не збільшені. Живіт при поверхневій пальпації м'який, безболісний. Печінка не пальпується. Селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Випорожнення не порушено.

При огляді шкірних покривів встановлено, що патологічний процес мав розповсюджений характер і локалізувався на шкірі обличчя та кистях обох рук. Представлений множинними гострозапальними осередками різного розміру з нечіткими межами, на поверхні яких розташовувалися папули рожево-червоного кольору, діаметром до 5 мм, покриті серозним кірками, місцями відзначалося неінтенсивне лущення. На тильній поверхні правої кисті відзначався інфільтрований, еритематозний осередок ураження до 8 см у діаметрі, неправильної форми з великою кількістю папул, мікроевезикул, серозних та серозно-геморагічних кірочок та інтенсивним мокнуттям на поверхні (рис. 3.4).

При обстеженні: загальний аналіз крові: гемоглобін – 147 г/л, еритроцити –  $4,1 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник – 1,02, лейкоцити –  $3,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 1 %, сегментоядерні – 67 %, еозинофіли – 4 %, лімфоцити – 24 %, моноцити – 1 %, швидкість осідання еритроцитів – 3 мм/год; біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,6 ммоль/л, загальний білок – 78,9 г/л, білірубін загальний – 17,55 мкмоль/л, білірубін кон'югований – 3,33 мкмоль/л, аспаратамінотрансфераза – 0,36 ммоль/год·л, аланін амінотрансфераза – 0,32 ммоль/год·л.

При мікробіологічному обстеженні до лікування на шкірі правої гомілки виявлений ріст *S. aureus*  $5 \times 10^3$  мк/мл, носа – ріст *S. epidermidis*  $10^3$  мк/мл, глотки – *S. piogenes*  $10^5$  мк/мл.

Генетичні дослідження виявили наявність генотипу SI гена TLR 1-I602S.



**Рис. 3.4.** Хворий К., 32 роки, діагноз: ІЕ (до лікування; фото після лікування – в розділі 4)

Індекс EASI становив 52,6 балів, свербіж – 6 балів (за десятибальною шкалою), порушення сну – 8 (за десятибальною шкалою). На підставі анамнестичних, клініко-лабораторних і даних об'єктивного дослідження був поставлений діагноз: хронічна ІЕ, стадія загострення.

Виражені клінічні прояви виявлялися у хворих на МЕ. Найбільш важким клінічним проявом була еритема. Вираженість еритеми була оцінена в три бали у 59,6 % пацієнтів, інфільтрації, папулоутворення та набряку – у 48,1 %, екскоріацій та ліхеніфікацій – у 46,2 % хворих. Вираженість цих симптомів у два бали спостерігалась у 34,6, 42,3 та 34,6 % пацієнтів відповідно. Крім цього, характерними клінічними проявами захворювання були везикуляції та мокнуття, які у 38,5 % хворих оцінено як тяжкі, у 36,5 % – середньої тяжкості та 21,2 % – легкі (табл. 3.11).

**Таблиця 3.11**

**Розподіл хворих на МЕ за вираженістю основних клінічних проявів захворювання (n = 52)**

| Клінічний симптом            | Вираженість клінічного симптому |             |             |             |
|------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                              | Немає                           | Легкий      | Середній    | Тяжкий      |
| Еритема                      | –                               | 3 (5,8 %)   | 18 (34,6 %) | 31 (59,6 %) |
| Інфільтрація/папули/набряк   | –                               | 5 (9,6 %)   | 22 (42,3 %) | 25 (48,1 %) |
| Екскоріації та ліхеніфікації | 1 (1,9 %)                       | 9 (17,3 %)  | 18 (34,6 %) | 24 (46,2 %) |
| Везикуляція/мокнуття         | 2 (3,8 %)                       | 11 (21,2 %) | 19 (36,5 %) | 20 (38,5 %) |

Наступне клінічне спостереження демонструє випадок МЕ.

Хворий Д., 63 роки, звернувся зі скаргами на висипання на шкірі обличчя, шиї, верхніх та нижніх кінцівок, тулубі, що супроводжувалися інтенсивним свербіжем, порушенням сну.

Страждає на дерматоз протягом 7 років. Захворювання пов'язує з контактом із будівельними матеріалами (працював будівельником-штукатуром), систематично вживає алкоголь. Останнє погіршення триває 3 тиж. Самостійно несистематично наносив ТГКС, назви яких не пам'ятає.

Спадковість не обтяжена, алергічні реакції не виявлені. Вірусний гепатит, малярію, туберкульоз, венеричні захворювання заперечує.

При обстеженні на шкірі обличчя, тулубі та кінцівках множинні осередки ураження, гіперемовані, з великою кількістю кірок і тріщин. Видимі слизові оболонки звичайного забарвлення, без висипань. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, безболісні при пальпації. Межі легень у нормі; дихання везикулярне, хрипи відсутні. Межі серця не розширені; діяльність ритмічна, тони чисті; частота серцевих скорочень – 71 уд. за 1 хв; артеріальний тиск – 120/80 мм рт. ст.; пульс – 75 уд. за 1 хв. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Зів не гіперемований. Мигдалини не збільшені. Живіт при поверхневій пальпації м'який, безболісний. Печінка не пальпується. Селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

При огляді шкірних покривів встановлено, що патологічний процес мав дифузний характер і локалізувався на шкірі обличчя, шиї, тулуба, верхніх та нижніх кінцівок (рис. 3.5).



**Рис. 3.5.** Хворий Д., 63 роки, діагноз: МЕ (до лікування)

Шкіра інфільтрована, з осередками ліхеніфікації. На поверхні були ерозії із серозно-гнійним вмістом, які підсихали в кірки жовто-бурого кольору. На обох гомілкях відзначалася значна кількість серозно-гнійних та серозно-геморагічних кірочок. На внутрішній поверхні стегон є дисеміновані пустульозні елементи із запальною облямівкою по периферії. На шкірі спини та плечей розташовувалися осередки гіперемії з інфільтрацією, екскоріаціями, луцненням.

При обстеженні: загальний аналіз крові: гемоглобін – 140 г/л, еритроцити –  $4,2 \times 10^{12}$ /л; лейкоцити –  $9,8 \times 10^9$ /л; еозинофіли – 7 %; паличко-ядерні нейтрофіли – 1 %; сегментоядерні нейтрофіли – 53 %; лімфоцити – 35 %; моноцити – 1 %; швидкість осідання еритроцитів – 20 мм/год; загальний аналіз сечі: кількість – 130,0 мл; колір – жовтий; прозорість – мутна; питома вага – 1034; рН – 6,5; білок – не знайдено; глюкоза – не знайдено, епітелій перехідний – 2–3 в полі зору; лейкоцити – 2–3 в полі зору; циліндри – не знайдено; солі – оксалати помірна кількість, урати багато; слиз – багато, відзначався аморфний рожевий осад; біохімічний аналіз крові: глюкоза – 5,0 ммоль/л; загальний білок – 73,0 г/л; білірубін загальний – 17,64 мкмоль/л; білірубін кон'югований – 2,55 мкмоль/л; аспаратамінотрансфераза – 0,83 ммоль/год·л; аланінамінотрансфераза – 0,85 ммоль/год·л.

При мікробіологічному обстеженні до лікування на шкірі кистей виявлено зростання *S. xylosum*  $<10^3$  мк/мл, носа – *S. xylosum*  $<10^3$  мк/мл, глотки – *S. mutans*  $10^6$  мк/мл.

Індекс EASI становив 71,4 бали, свербіж – 9 балів (за десятибальною шкалою), порушення сну – 7 (за десятибальною шкалою).

Генетичні дослідження виявили наявність генотипу II гена TLR 1-I602S.

На підставі анамнестичних, клініко-лабораторних і даних об'єктивного дослідження був поставлений діагноз: хронічна МЕ, стадія загострення.

У хворих на АД загальна тяжкість захворювання за шкалою SCORAD при надходженні на лікування у середньому становила ( $50,8 \pm 18,2$ ) бали (95 % ДІ 45,6–55,9 балів), у тому числі у 5 (10,0 %) – менше 20 балів (легкий перебіг), у 8 (16,0 %) – перебіг середньої тяжкості та у 37 (74,0 %) – тяжкий перебіг захворювання.

У хворих на ІЕ загальна тяжкість захворювання за шкалою EASI на початку лікування складала у середньому ( $43,2 \pm 16,7$ ) балів (95 % ДІ 38,6–47,9 балів), у тому числі хворих із легким перебігом (до 20 балів за шкалою EASI) було 4 (7,7 %), середньої тяжкості – 18 (34,6 %) (від 20 до 40 балів за шкалою EASI) та з тяжким перебігом (більше 40 балів за шкалою EASI) – 30 (57,7 %).

Загальна тяжкість захворювання за шкалою EASI у хворих на МЕ на початку лікування становила у середньому ( $54,2 \pm 15,3$ ) бали (95 % ДІ

49,9–58,5 балів), у тому числі у 2 (3,8 %) перебіг оцінено як легкий, у 7 (13,5 %) – середньої тяжкості та у 43 (82,7 %) – як тяжкий.

Таким чином, у більшості хворих на початку лікування вираженість окремих клінічних проявів та тяжкість перебігу захворювання оцінювалась як тяжка, рідше – середньої тяжкості.

Таким чином, незважаючи на певні відмінності анамнестичних та клінічних даних у хворих на алергодерматози залежно від основного діагнозу (АД, ІЕ або МЕ) знайдено багато загальних характеристик, що є непрямим доказом спільних ланок патогенезу, для з'ясування яких виконано подальший аналіз.

## РОЗДІЛ 4

### МІКРОБІОЦЕНОЗ ОСНОВНИХ БІОТОПІВ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Як було зазначено в огляді літератури (див. розд. 1), мікробіоценоз людини являє собою цілісну біологічну систему, яка існує завдяки рівновазі між мікрофлорою та макроорганізмом, але в умовах патології навіть непатогенні представники автофлори біологічних екоотопів можуть стати джерелом автоінфекції. Крім того, за цих умов зростає вірогідність формування нових мікробних асоціацій, що призводить до зміни якісного складу ценозу зі зникненням деяких симбіонтів.

У дослідженні брали участь 154 хворих на розповсюджені дерматози. Під час проведення бактеріологічних досліджень ізольовано 757 лабораторних штамів мікроорганізмів – представників 6 родів.

Для проведення дослідження пацієнтів було розподілено на дві групи:

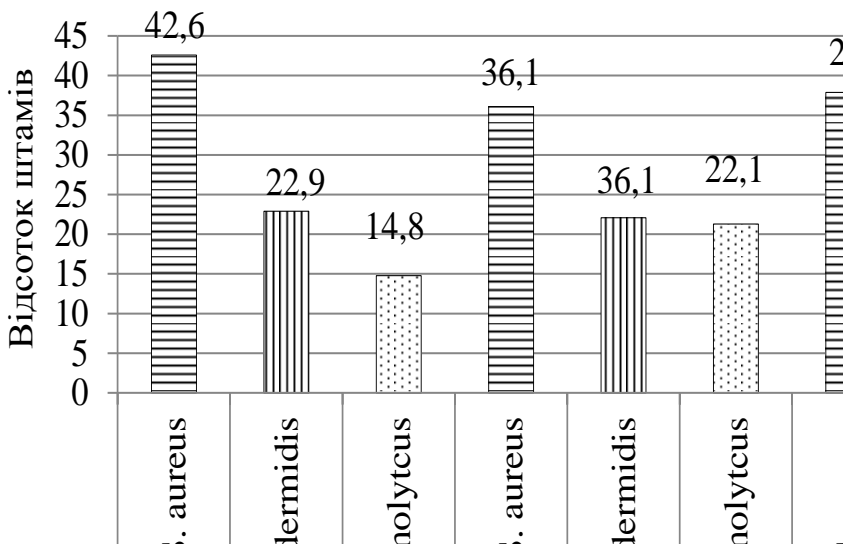
– Іа – 30 хворих, у яких застосовано ступінчасту ентеросорбцію (11 хворих на АД, 12 хворих на ІЕ та 7 хворих на МЕ);

– Іб – 20 хворих, які не отримували ентеросорбційну терапію (6 хворих на АД; 7 хворих на ІЕ та 7 хворих на МЕ).

При бактеріологічному дослідженні виділень зіва пацієнтів усіх груп у період загострення, до лікування, у більшості випадків не виявлено значимих порушень як у кількісному, так і якісному складі мікроорганізмів. Найчастіше до складу даного біотопу входили непатогенні стрептококи: *S. mitis* (55,7 %), *S. mutans* (31,4 %), *S. oralis* (7,1 %) та *S. anginosus* (2,9 %), що формували асоціації з непатогенними представниками роду *Neisseria* та *Staphylococcus*, *Micrococcus* і *Corynebacterium*. Лише у п'яти пацієнтів були виявлені представники умовно-патогенної мікрофлори з вираженим патогенним потенціалом у складі ценозу зіва – *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* та *S. pyogenes*. Ступінь загального мікробного обсіменіння складала від  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^7$  КУО/мл.

При дослідженні виділень носа пацієнтів даних груп було вилучено 82 лабораторних штами стафілококів, серед яких переважну більшість склали *S. epidermidis* – 32,9 %, *S. aureus* – 17,1 %, *S. haemolyticus* – 17,1 %. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від  $1 \times 10^3$  до  $1 \times 10^6$  КУО/мл. Важливо зауважити, що найчастіше *S. aureus* вилучали від хворих на АД, при цьому у 19,4 % обстежених (6 із 31 особи) збудник було виявлено паралельно в носових ходах і на шкірі.

При дослідженні складу шкірного біотопу хворих до лікування було отримано 212 лабораторних штамів мікроорганізмів з переважанням стафілококової складової (85,8 %). Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^8$  КУО/мл. Серед вилучених різновидів стафілококів у ценозі шкіри переважали *S. aureus*, *S. haemolyticus* та *S. epidermidis*. Отримані дані наведено на рис. 4.1.

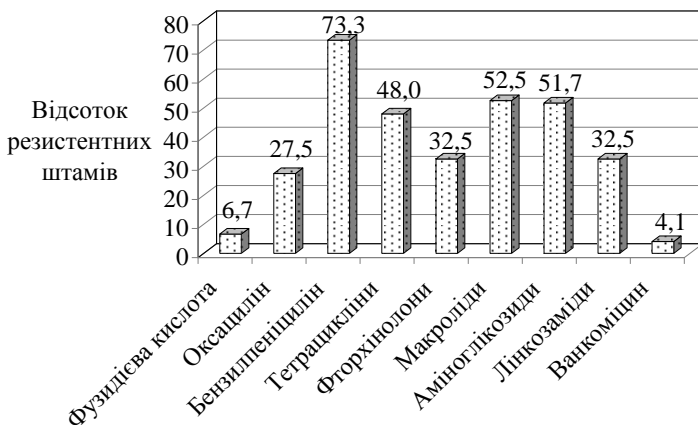


**Рис. 4.1.** Видовий розподіл стафілококів, вилучених з осередків ураження хворих на ІЕ, МЕ та АД

При розгляданні складу шкірної біоти хворих на екзему та АД у період загострення, до лікування, спостерігався зсув у складі шкірної біоти з переважанням найбільш агресивних видів, питома вага яких становила 60,8 %, з домінуванням *S. aureus* (42,6 % лабораторних штамів) у хворих на АД та 36,1 і 37,9 % відповідно у хворих на ІЕ та МЕ. Важливо зауважити, що саме у групі пацієнтів з АД відмічалися більш виражені порушення у складі біотопу верхніх дихальних шляхів з ізоляцією лабораторних штамів *S. aureus*, які мали однаковий профіль антибіотикорезистентності зі шкірними різновидами збудника, що може свідчити про персистенцію збудника у різних екотопах вегетування макроорганізму. Поява нерезидентних видів стафілококів із більш високим патогенним потенціалом на уражених шкірних ділянках була відмітною особливістю для більшості хворих на розповсюджені дерматози з переважанням *S. aureus* у біоті шкіри хворих на АД.

На наступному етапі дослідження було проведено визначення чутливості штамів стафілококів, вилучених з ушкоджених ділянок шкіри хворих обох груп, до антибактеріальних препаратів різних груп (рис. 4.2).





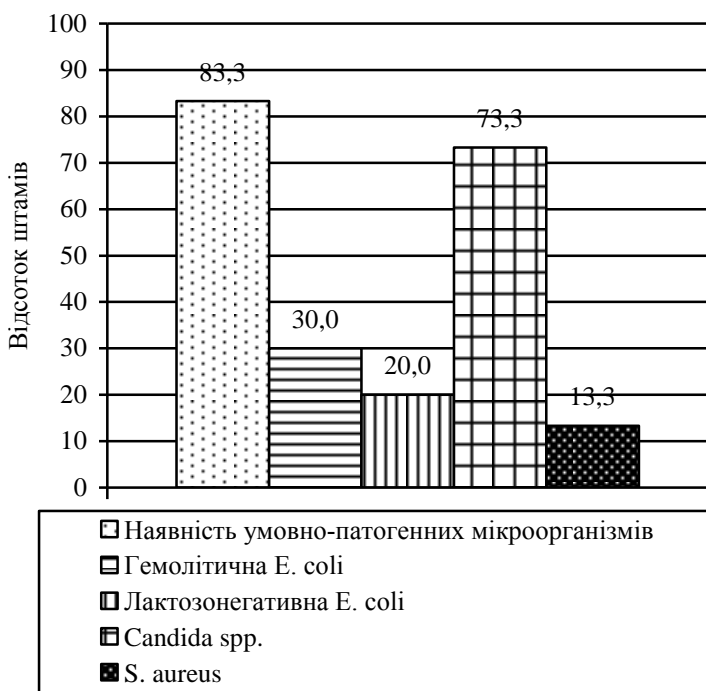
**Рис. 4.2.** Визначення резистентності вилучених лабораторних штамів стафілококів до антибактеріальних препаратів різних груп

У результаті проведених досліджень встановлено, що стафілококи виявили високу резистентність до пеніциліну та макролідів (73,3 та 52,5 % відповідно), помірну до аміноглікозидів, тетрациклінів та лінкозамідів (51,7, 48,0 та 32,5 % відповідно). Найбільшу чутливість штами показали до фузидієвої кислоти (93,3 % штамів). Загальна кількість штамів, резистентних до оксациліну (*MRSA* + *MR-CNS*), становила 27,2 % (49 штамів). Важливо зауважити, що серед метицилінрезистентних штамів 12 (24,5 %) мали ознаки MLS-резистентності (резистентність до макролідів, що часто поширюється на споріднені з макролідами лінкозаміди та стрептограмін В), а 2 штами мали екстенсивну резистентність, при цьому переважна більшість цих штамів було ізольовано від хворих на АД.

Для дослідження стану біоти кишечника було включено 30 пацієнтів з алергодерматозами (10 хворих на АД, 11 хворих на ІЕ та 9 хворих на МЕ), яких було розподілено на дві групи по 15 осіб, репрезентативних за віком і статтю: основну та групу порівняння. Основна група використовувала, окрім базової терапії, атоксил та еліміналь гель за схемою; у групі порівняння використовувалася тільки базова терапія.

У результаті проведених досліджень у пацієнтів обох груп порушення мікробіоценозу товстого кишечника було виявлено у всіх 30 осіб. Так, дисбактеріоз I ступеня було виявлено у 3 (10,0 %), II ступеня – у 16 (53,3 %) обстежених, III ступеня – 11 (36,7 %). На *рис. 4.3* наведено результати бактеріологічного дослідження кишкової біоти. Дисбіотичні порушення характеризувалися зниженням кількісного вмісту індигенної мікрофлори, що стосувалось аеробних та анаеробних бактерій.

Дисбіотичні порушення характеризувалися зниженням кількісного вмісту індигенної мікрофлори, що стосувалось аеробних та анаеробних бактерій. Найчастіше виявлялося зниження біфідобактерій – у 9 осіб (30,0 %), зниження показників висіваності лактобактерій виявлено у 4 хворих (10,5 %). Вміст у кишечнику нормальної кишкової палички був знижений у 3 (13,3 %) обстежених. Також у 25 (83,3 %) хворих було виявлено зростання кількості умовно-патогенних бактерій (*H. alvei*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *E. aerogenes*).



**Рис. 4.3.** Частота виявлення клінічно значущих мікроорганізмів у ценозі кишечника

На тлі кількісного дисбалансу мікрофлори спостерігалися зміни в якісному складі: у 9 (30,0 %) обстежених виявлялася кишкова паличка з гемолітичними властивостями, у 6 (20,0 %) пацієнтів – лактозонегативна та у 2 (6,7 %) хворих – кишкова паличка зі зниженою ферментативною активністю. Звертає на себе увагу частота виявлення грибів роду *Candida*. Дані гриби було ізольовано у 22 (73,3 %) обстежених. Також у 13,3 % випадків було вилучено *S. aureus* (рис. 4.3). Крім того, у 2 хворих було вияв-

лено патогенні ентеробактерії (*S. enteritidis*), а у 3 (10,0 %) пацієнтів – мікроорганізми роду *Clostridium*.

Мікробний склад шкірного біому контрольної групи (здорові особи) був представлений у переважній більшості стафілококами, що формували асоціації з коринібактеріями та мікрококами. Серед стафілококів переважали штами *S. epidermidis* (82,5 %). Кількість штамів *S. haemolyticus* та *S. aureus* становила 5,0 та 2,5 % відповідно.

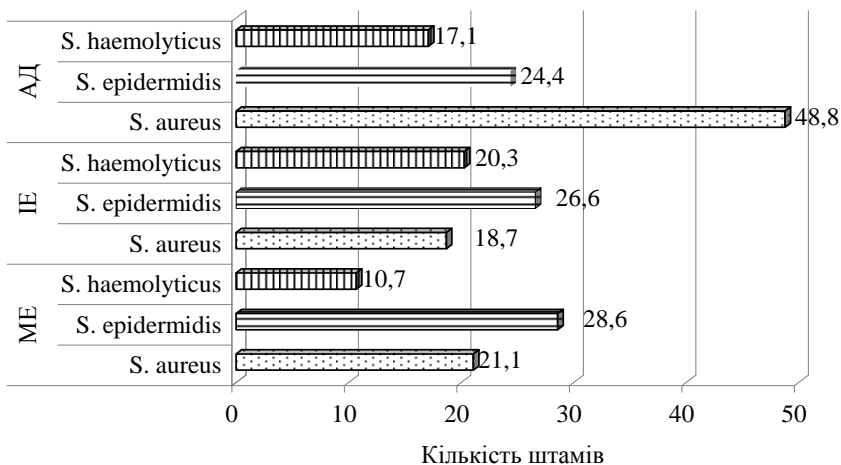
Для проведення дослідження впливу зовнішньої терапії на мікробіоту шкіри пацієнтів було розподілено на дві групи:

– Па – 67 хворих, у яких застосовано етапну зовнішню терапію (24 хворих на АД, 18 хворих на ІЕ та 25 хворих на МЕ);

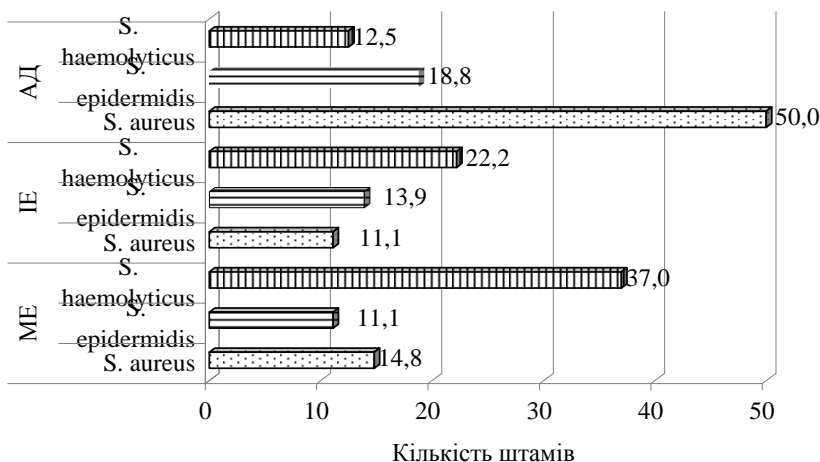
– Пб – 37 хворих, у яких для лікування застосовувався комбінований препарат, що містить протимікробний компонент та ТГКС, згідно з інструкцією виробника (9 хворих на АД, 15 хворих на ІЕ та 13 хворих на МЕ).

На наступному етапі роботи проведено порівняльні дослідження щодо складу стафілококової компоненти шкіри хворих, що отримували терапію із застосуванням місцево комбінованого засобу або ступінчастої терапії до лікування.

На *рис. 4.4, 4.5* наведено дані щодо складу стафілококової компоненти шкіри хворих, які отримували терапію із застосуванням місцевого комбінованого засобу або етапної терапії до лікування.



**Рис. 4.4.** Склад шкірного ценозу хворих, що отримували етапну терапію, до лікування



**Рис. 4.5.** Склад шкірного ценозу хворих, що отримували терапію комбінованим засобом, до лікування

Як видно з *рис. 4.4, 4.5*, у хворих обох груп у період загострення (до початку терапії) при дослідженні матеріалу з уражених ділянок шкіри було виявлено переважно різновиди стафілококів, кількість штамів із патогенним потенціалом. У Па групі кількість штамів *S. aureus* 48,8 % визначалась у хворих на АД, у хворих на ІЕ – 18,7 % та у хворих на МЕ – 21,4 %. Частота вилучення штамів *S. haemolyticus* у хворих на АД становила 12,5 %, у хворих на ІЕ – 22,2 %, МЕ – 37,0 %. Кількість штамів *S. epidermidis* у хворих Па групи склала 24,4, 26,6, 28,6 % відповідно.

У Пб групі кількість штамів *S. aureus* 50,0 % визначалась у хворих на АД, у хворих на ІЕ – 11,1 % та у хворих на МЕ – 14,8 %. Частота вилучення штамів *S. haemolyticus* у хворих на АД становила 17,1 %, у хворих на ІЕ – 20,3 %, МЕ – 10,7 %. Кількість штамів *S. epidermidis* у хворих Пб групи склала 18,8, 13,9, 11,1 % відповідно.

Таким чином, у період загострення (до початку лікування) у більшості хворих на алергодерматози, що увійшли у дослідження, особливо у хворих на АД, виявлено ознаки порушень мікробіоценозу, які полягали у пригніченні індигенної мікрофлори та активації умовно-патогенної мікрофлори з високим патогенним потенціалом. У багатьох випадках ці зміни були універсальними, тобто спостерігались у всіх біотопах (на шкірі, у виділеннях із зівя, носа та у вмісті товстої кишки).

Це свідчить про необхідність цілеспрямованої корекції цих порушень незалежно від основного діагнозу.

**РОЗДІЛ 5**  
**ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-17А В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ**  
**НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ**

Дослідження вмісту ІЛ-17А виконано у 33 хворих на АД, у 39 хворих на ІЕ, у 36 хворих на МЕ та у 23 практично здорових людей (контрольна група) (табл. 5.1).

**Таблиця 5.1**

**Рівень ІЛ-17А в сироватці крові обстежених хворих**  
**на початку дослідження**

| Діагноз                 | Рівень ІЛ-17А (пг/мл)     |               |                |
|-------------------------|---------------------------|---------------|----------------|
|                         | M±SD                      | 95 % ДІ       |                |
|                         |                           | Нижня границя | Верхня границя |
| АД (n=33)               | 113,7 ± 60,6 <sup>1</sup> | 96,4          | 130,9          |
| ІЕ (n=39)               | 86,8 ± 48,6 <sup>1</sup>  | 73,3          | 100,3          |
| МЕ (n=36)               | 99,9 ± 40,2 <sup>1</sup>  | 88,7          | 111,1          |
| Контрольна група (n=23) | 13,0 ± 8,9                | 9,1           | 16,9           |

<sup>1</sup> Відмінності достовірно порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$  за t-критерієм).

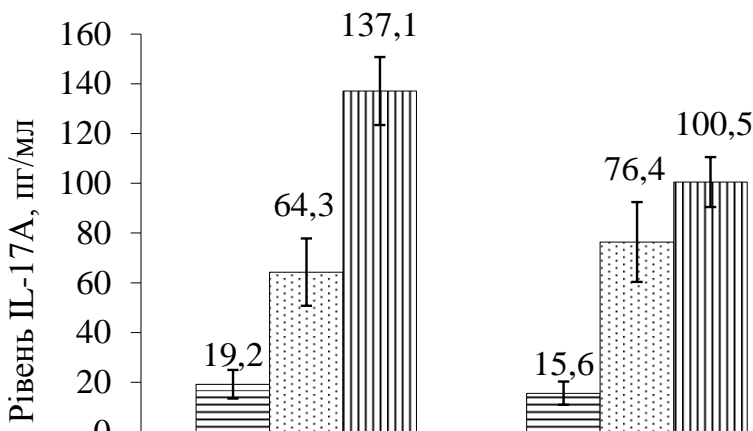
За результатами статистичного аналізу вміст ІЛ-17А коливався в досить широких межах. У контрольній групі практично здорових осіб він складав у середньому ( $13,0 \pm 8,9$ ) пг/мл (від 1,3 пг/мл до 27,0 пг/мл) (95 % ДІ 9,1–16,9 пг/мл).

У хворих на АД він становив від 11,3 до 220,6 пг/мл (у середньому ( $113,7 \pm 60,6$ ) пг/мл) (95 % ДІ становив 96,4–130,9 пг/мл).

У хворих на ІЕ – від 6,8 до 252,8 пг/мл (у середньому ( $85,6 \pm 49,6$ ) пг/мл); 95 % ДІ – 71,8–99,4 пг/мл. У хворих на МЕ – від 10,2 до 166,3 пг/мл (у середньому ( $100,1 \pm 39,8$ ) пг/мл); 95 % ДІ – 89,0–111,1 пг/мл.

Перш за все привертає увагу, що незалежно від діагнозу вміст ІЛ-17А у середньому був достовірно більшим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$  за t-критерієм). Найбільші значення відмічено у хворих на АД, дещо менші – у хворих на МЕ та ІЕ (різниця рівня ІЛ-17А між групами хворих залежно від діагнозу статистично не значима –  $p > 0,05$  за t-критерієм).

За даними кореляційного аналізу було виявлено пряму залежність вмісту ІЛ-17А та тяжкістю захворювання: у хворих на АД –  $r_p = 0,681$  ( $p < 0,001$ ) та  $r_p = 0,722$  ( $p < 0,001$ ) з величиною SCORAD; у хворих на ІЕ –  $r_p = 0,400$  ( $p = 0,003$ ) та  $r_p = 0,423$  ( $p = 0,002$ ) з величиною EASI; у хворих на МЕ –  $r_p = 0,613$  ( $p < 0,001$ ) та  $r_p = 0,613$  ( $p < 0,001$ ) з величиною EASI. Така залежність також підтверджувалася розподілом середніх значень концентрації ІЛ-17А залежно від тяжкості алергодерматозу (рис. 5.1).



**Рис. 5.1.** Рівень ІЛ-17А у хворих на алергодерматози залежно від тяжкості захворювання до початку лікування ( $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою при середньому та тяжкому перебігу та  $p > 0,05$  при легкому перебігу за t-критерієм)

При легкому перебігу АД вміст ІЛ-17А склав у середньому ( $19,2 \pm 5,1$ ) пг/мл, що майже не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі ( $p=0,079$  за t-критерієм). При середньоважкому перебігу він зростав до ( $64,3 \pm 25,1$ ) пг/мл, а при важкому сягав ( $137,1 \pm 50,2$ ) пг/мл ( $p < 0,001$  за t-критерієм з контрольною групою та з хворими з легким перебігом захворювання).

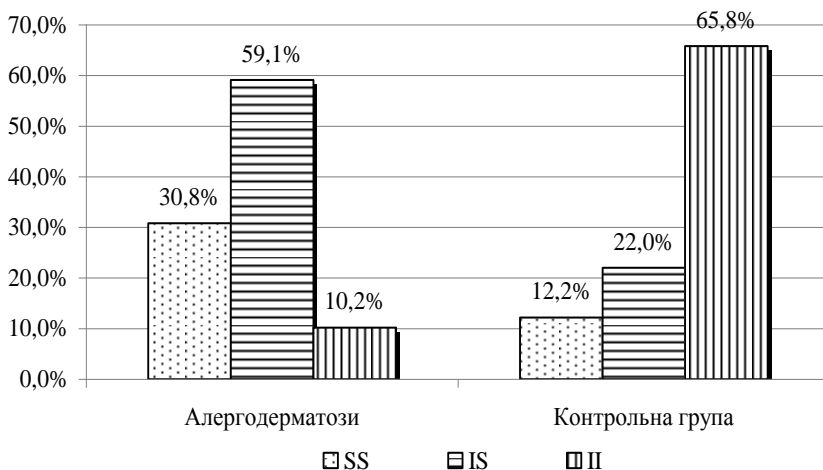
У хворих на ІЕ при легкому перебігу захворювання рівень ІЛ-17А склав у середньому ( $15,6 \pm 6,1$ ) пг/мл, не відрізняючись від аналогічного показника контрольної групи ( $p=0,782$  за t-критерієм). При середньоважкому перебігу він зростав до ( $76,4 \pm 37,5$ ) пг/мл, при важкому – ( $100,5 \pm 50,4$ ) пг/мл ( $p < 0,001$  за t-критерієм з контрольною групою та з хворими з легким перебігом). У хворих на МЕ ці показники становили ( $11,6 \pm 1,9$ ), ( $63,5 \pm 29,6$ ) та ( $110,1 \pm 33,1$ ) пг/мл у відповідні терміни з аналогічними результатами порівняння з контрольною групою.

Таким чином, у хворих на алергодерматози під час загострення захворювання спостерігається значне збільшення рівня ІЛ-17А в сироватці крові. Це збільшення має значиму пряму кореляцію з тяжкістю перебігу захворювання, що свідчить про важливість імунного механізму в патогенезі захворювання та ролі прозапальних цитокінів. Ступінь цих порушень також залежить від вираженості змін мікробіоценозу, що є доказом необхідності його корекції.

## РОЗДІЛ 6 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *TLR 1-I602S*

Дослідження поліморфізму гена *TLR 1-I602S* виконано у 39 хворих, у тому числі у 9 хворих на АД, в 11 хворих на ІЕ та у 19 хворих на МЕ. Контрольну групу склали 41 практично здорова особа.

Оцінку результатів поліморфізму у хворих на алергодерматози наведено на *рис. 6.1*.



**Рис. 6.1.** Поліморфізм гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози порівняно з контрольною групою (відмінності між групами достовірні –  $p < 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ )

У хворих на алергодерматози (у цілому) генотип SS виявлено у 12 (30,8 %) випадках, генотип IS – у 23 (59,0 %) випадках, а генотип II – у 4 (10,2 %) випадках, тобто превалювали менш активні варіанти генотипу *TLR1-I602S* на відміну від розподілу генотипів у контрольній групі, в якій переважав активний генотип II – 27 (65,8 %) випадків; найменш активний генотип SS виявлено у 5 (12,2 %), а генотип IS – у 9 (22,0 %) випадках (різниця поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози статистично достовірна порівняно з контрольною групою –  $\chi^2=26,038$ ,  $p < 0,001$ ).

Результати аналізу поліморфізму гена *TLR1-I602S* залежно від діагнозу наведено у *табл. 6.1*.

**Таблиця 6.1**

**Результати визначення поліморфізму гена TLR1-I602S  
у хворих на алергодерматози**

| Діагноз                 | Генотипи TLR1-I602S |             |             | p <sup>1</sup> |
|-------------------------|---------------------|-------------|-------------|----------------|
|                         | SS                  | IS          | II          |                |
| АД (n=9)                | 2 (22,2 %)          | 7 (77,8 %)  | –           | 0,002          |
| ІЕ (n=11)               | 6 (54,5 %)          | 5 (45,5 %)  | –           | <0,001         |
| МЕ (n=19)               | 4 (21,1 %)          | 11 (57,9 %) | 4 (21,1 %)  | 0,005          |
| Контрольна група (n=41) | 5 (12,2 %)          | 9 (22,0 %)  | 27 (65,8 %) |                |

<sup>1</sup> p – достовірність відмінності порівняно з контрольною групою за критерієм  $\chi^2$ .

У результаті аналізу встановлено, що у хворих на АД активного генотипу гена TLR1-I602S II не було, генотип IS виявлено у 7 (77,8 %) випадках, а генотип SS – у 2 (22,2 %) випадках. При ІЕ активного генотипу також не було, при цьому значно збільшилася частота малоактивного генотипу SS – 6 (54,5 %) хворих, генотип IS виявлений у 5 (45,5 %) випадках. При МЕ генотипи II та SS виявлялися з однаковою частотою – по 4 (21,1 %) хворих, а генотип IS – в 11 (57,9 %) хворих (різниця між групами залежно від діагнозу статично не значима –  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$  у всіх порівняннях). При цьому зберігалася статистично значима різниця розподілу генотипів гена TLR1-I602S незалежно від діагнозу порівняно з контролем АД –  $\chi^2 = 13,645$ ,  $p = 0,002$ ; ІЕ –  $\chi^2 = 16,377$ ,  $p < 0,001$ ; МЕ –  $\chi^2 = 10,755$ ,  $p = 0,005$ ).

При додатковому аналізі поліморфізму гена TLR1-I602S залежно від тяжкості захворювання також виявлено окремі особливості (табл. 6.2–6.4).

У хворих на АД через малу кількість спостережень суттєвих закономірностей не виявлено (табл. 6.2).

**Таблиця 6.2**

**Результати визначення поліморфізму гена TLR1-I602S  
у хворих на АД залежно від тяжкості захворювання**

| Тяжкість АД<br>за SCORAD | Генотипи TLR1-I602S |        |    |
|--------------------------|---------------------|--------|----|
|                          | SS                  | IS     | II |
| До 20 балів              | 100 %               | –      | –  |
| Більше 40 балів          | 12,5 %              | 87,5 % | –  |

**Примітка.** Відмінності між групами залежно від тяжкості захворювання відсутні ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

У хворих на ІЕ статистично значимих відмінностей поліморфізму залежно від тяжкості перебігу захворювання за критерієм  $\chi^2$  не виявлено ( $p > 0,05$ , табл. 6.3).



Таблиця 6.3

**Результати визначення поліморфізму гена TLR1-I602S  
у хворих на ІЕ залежно від тяжкості захворювання**

| Тяжкість ІЕ за IASI | Генотипи TLR1-I602S |        |    |
|---------------------|---------------------|--------|----|
|                     | SS                  | IS     | II |
| До 20 балів         | 66,7 %              | 33,3 % | –  |
| 20–40 балів         | 40,0 %              | 60,0 % | –  |
| Більше 40 балів     | 66,7 %              | 33,3 % | –  |

**Примітка.** Відмінності між групами залежно від тяжкості захворювання відсутні ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

У хворих на МЕ розподіл генотипів TLR1-I602S відрізнявся (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Результати визначення поліморфізму гена TLR1-I602S  
у хворих на МЕ залежно від тяжкості захворювання**

| Тяжкість МЕ за IASI | Генотипи TLR1-I602S |         |        |
|---------------------|---------------------|---------|--------|
|                     | SS                  | IS      | II     |
| До 20 балів         | –                   | 100,0 % | –      |
| 20–40 балів         | –                   | 50,0 %  | 50,0 % |
| Більше 40 балів     | 26,7 %              | 53,3 %  | 20,0 % |

**Примітка.** Відмінності між групами залежно від тяжкості захворювання відсутні ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Привертає увагу, що активний генотип гена TLR1-I602S переважно виявлявся у хворих із тяжким перебігом захворювання (з оцінкою за EASI більше 40 балів) – у 3 випадках (75 %) із загальної кількості з таким генотипом, але в цілому розподіл поліморфізму залежно від тяжкості також статистично значимо не розрізнявся ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Таким чином, аналіз поліморфізму гена TLR1-I602S у хворих на алергодерматози виявив наступні особливості: у хворих на АД та ІЕ спостерігалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обсіменіння біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою.

У хворих на МЕ головною особливістю було те, що активний генотип найчастіше спостерігався при тяжкому перебігу захворювання, що можна пояснити наявністю дисбалансу прозапальних факторів, які утворюються під час активації TLR1, та протизапальних факторів на фоні аутоімунних порушень у цих хворих. Непрямим доказом цих взаємовідносин є значний рівень прозапального ІЛ-17А, що був виявлений у цих хворих.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ ЗАЛЕЖНО ВІД МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ

#### 7.1. Результати застосування сорбційної терапії у хворих на алергодерматози

Аналіз вихідних даних пацієнтів з алергодерматози (АД, ІЕ та МЕ), що були отримані під час госпіталізації в період загострення шкірного процесу до початку лікування, виявив окремі особливості анамнестичних даних залежно від основного діагнозу. При цьому встановлено, що характер зовнішніх проявів захворювань, наявність порушень мікробіоценозу, вміст прозапального цитокіну ІЛ-17А та його залежність від тяжкості захворювання, а також особливості поліморфізму гена *TLR 1-1602S* мали досить схожий характер. Це свідчить про наявність спільних ланок патогенезу даних форм алергодерматозів та необхідність впливу на ці ланки за допомогою терапевтичних заходів.

Перш за все увагу привернув досить розповсюджений метод лікування дисбіотичних порушень – ентеросорбція. На відміну від раніше застосованих методів ентеросорбційної терапії було запропоновано ступінчасту ентеросорбцію із застосуванням сорбентів із різними властивостями: атоксилу та еліміналь гелю.

Атоксил – високоактивний кремнієвий сорбент ІV покоління з площею активної поверхні абсорбції більше 400 м<sup>2</sup>/г. Він підсилює транспорт харчових та бактеріальних алергенів, різноманітних токсичних продуктів, у тому числі середніх молекул, олігопептидів, амінів та інших речовин, що утворюються у процесі гниття білків у кишечнику, з внутрішніх сердовищ організму (крові, лімфи, інтерстицію), у травний тракт за допомогою концентраційних і осмотичних градієнтів з подальшим їх виведенням з організму. Атоксил має здатність електростатичної сорбції, завдяки якій препарат після розчинення у воді набуває негативного заряду і, відповідно, притягує все, що позитивно заряджено. Однак корисна мікрофлора, вітаміни і мікроелементи мають нейтральний заряд та ним не сорбуються. Крім того, цей препарат інактивує більшу білкову молекулу порівняно з іншими ентеросорбентами.

Еліміналь гелю – комбінований препарат, що містить у своєму складі високоактивний кремнієвий сорбент і синтетичний дисахарид лактулозу (пребіотик). Препарат має протимікробну дію, виявляє опосередковану дезінтоксикаційну, бактерицидну і бактеріостатичну дію відносно патогенних і умовно-патогенних бактерій і грибів; надає спрямовану дію на виведення патогенних бактерій і ентеротоксинів, дозволяє відновити мікробіоценоз кишечника і стимулювати зростання і розвиток нормо флори – біфідо- і лактобактерій. Компоненти препарату мають взаємодоповнюючі

властивості та підсилюють дію при корекції станів, пов'язаних із порушеннями функціонування ШКТ.

При призначенні ентеросорбції також враховувалася наявність супутньої патології ШКТ, яка була виявлена у багатьох хворих на алергодерматози (як окрема патологія або у сполученні з іншими супутніми захворюваннями).

Запропонований спосіб ступінчастої ентеросорбції передбачав прийом атоксилу по 1 флакону на день протягом трьох днів із наступним прийомом еліміналь гелю по 1 стик-пакету 3 рази на день протягом 14 днів.

Для оцінки даного методу лікування хворі були розподілені на групи:

– Іа – 30 хворих, у яких застосовано ступінчасту ентеросорбцію (11 хворих на АД, 12 хворих на ІЕ та 7 хворих на МЕ);

– Іб – 20 хворих, які не отримували ентеросорбційну терапію (6 хворих на АД, 7 хворих на ІЕ та 7 хворих на МЕ).

Результати лікування оцінювалися на 7-му та 14-у добу після початку терапії.

#### 7.1.1. Динаміка клінічних проявів захворювання у процесі лікування

Оцінка динаміки захворювання у пацієнтів з АД дозволила встановити наступне. На початку лікування тяжкість АД за шкалою SCORAD у хворих Іа групи становила ( $48,4 \pm 14,4$ ) бали (від 23,1 до 74,1; 95 % ДІ 28,7–68,1); у хворих Іб групи – ( $44,6 \pm 22,6$ ) (від 16,1 до 71,6; 95 % ДІ 20,9–68,2) (рис. 7.1). Тобто вихідний рівень тяжкості АД у хворих Іа групи був дещо більшим, ніж у Іб групі, але статистично не достовірно ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

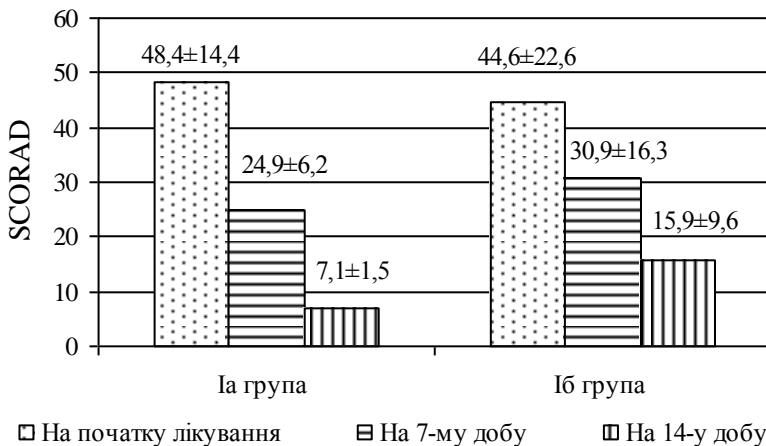


Рис. 7.1. Динаміка тяжкості АД за шкалою SCORAD у процесі лікування

На 7-му добу лікування величина SCORAD в Іа групі знизилась у середньому на  $(66,0 \pm 9,7)$  %, складаючи  $(24,9 \pm 6,2)$  бали, у Іб групі також зареєстровано позитивну динаміку, але величина SCORAD знизилась у меншому ступеню – у середньому на  $(21,0 \pm 12,0)$  % до  $(30,9 \pm 16,3)$  бали (див. рис. 7.1). При цьому різниці між величиною SCORAD у цей термін між Іа та Іб групою також не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

На 14-у добу лікування тяжкість захворювання за шкалою SCORAD у Іа групі у середньому складала  $(7,1 \pm 1,5)$  балів, що було достовірно менше ( $p < 0,05$  за t-критерієм), ніж у Іб групі –  $(15,9 \pm 9,6)$  балів.

Тобто, застосування ступінчастої сорбційної терапії привело до більш швидкого та значного зменшення основних клінічних проявів АД.

На початку лікування в усіх хворих на АД виявлялася еритема. У Іа групі у трьох (27,3 %) випадках еритема була оцінена у 2 бали, у восьми (72,7 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування тільки в одного (9,1 %) хворого зберігалася еритема у 3 бали, у шести (54,5 %) випадках вона оцінена у 2 бали, та у чотирьох (36,4 %) – в один бал. На 14-у добу лікування в дев'яти (81,8 %) хворих еритеми не було, у двох (18,2 %) зберігалася еритема у 2 бали.

У Іб групі на початку лікування в чотирьох (66,7 %) випадках еритема була оцінена у 2 бали та у двох (33,3 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування у шести хворих (100 %) зберігалася еритема у 2 бали. На 14-у добу еритеми не було у чотирьох (66,7 %) хворих, у двох (20,0 %) вона була оцінена в 1 бал.

На початку лікування у всіх хворих на АД відмічалася наявність набряку та папул у різній кількості. У Іа групі у шести пацієнтів (54,5 %) їх було оцінено в 1 бал, у трьох (27,3 %) – 2 бали, у двох (18,2 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування в жодного хворого не відзначався ступінь вираженості у 2 та 3 бали, у семи випадках (63,6 %) вона оцінена в 1 бал, відсутність набряку та папульозних елементів спостерігалась у чотирьох (36,4 %) хворих. На 14-у добу лікування в одному (9,1 %) випадку вираженість набряку та папул була оцінена в 1 бал, у шести (54,5 %) випадках відзначалася вираженість симптомів 2 бали, в чотирьох (36,4 %) – 3 бали.

У групі Іб на початку лікування у п'яти (83,3 %) хворих вираженість набряку та кількості папульозних елементів була оцінена у 2 бали, в одному (16,7 %) випадку – 3 бали. На 7-му добу лікування в шести (100 %) випадках зберігався ступінь вираженості 2 бали. На 14-у добу у двох (33,3 %) хворих визначалася відсутність набряку та папульозних елементів та у чотирьох (66,7 %) – 1 бал.

Аналізуючи ступінь вираженості мокнуща та наявності різної кількості кірочок до початку лікування, слід зазначити, що в Іа групі в одного (9,1 %) пацієнта відзначався ступінь вираженості в 1 бал, у шести (54,5 %) випадках – 2 бали, у чотирьох (36,4 %) визначався ступінь вираженості у 3 бали. На 7-му добу лікування в одного (9,1 %) пацієнта було відсутнє

мокнуття та відбулася повна редукція кірочок, у п'яти (45,5 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, у чотирьох (36,4 %) – у 2 бали. В одного (9,1 %) хворого кількість кірочок була значною, мокнуття інтенсивним – ступінь вираженості був оцінений у 3 бали. На 14-у добу лікування у більшості пацієнтів – шести (54,5 %) – були відсутні ознаки мокнуття та наявність кірочок, у п'яти (45,5 %) осіб ступінь вираженості був оцінений в 1 бал. Ступінь вираженості у 2 бали не визначався в жодному випадку.

У групі Іб до початку лікування у п'яти (83,3 %) обстежених визначався ступінь вираженості у 3 бали – зберігалася мокнуття та виявлялася значна кількість кірочок, в однієї (16,7 %) особи відзначався ступінь в 1 бал. На 7-му добу лікування у п'яти (83,3 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений у 2 бали. В одного (16,7 %) хворого кількість кірочок була значною, мокнуття інтенсивним – ступінь вираженості була оцінена у 3 бали. На 14-у добу мокнуття та кірочок не було у двох (33,3 %) хворих, у чотирьох (66,7 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал.

На початку лікування в усіх хворих на АД спостерігалися екскоріації, як наслідок інтенсивного свербежу. У Іа групі в семи (63,6 %) випадках ступінь вираженості екскоріацій був оцінений у 2 бали, у чотирьох (36,4 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування важкий ступінь вираженості екскоріації не спостерігався в жодного хворого, у семи (63,6 %) випадках він оцінений у 2 бали та у двох (18,2 %) – в 1 бал. У двох (18,2 %) осіб відмічався повний регрес екскоріацій. На 14-у добу лікування у десяти (90,9 %) хворих екскоріації не виявлялись, в одного хворого (9,1 %) зберігалися одиничні екскоріації та був визначений ступінь вираженості 1 бал.

У групі Іб на початку лікування в одного (16,7 %) з обстежених визначався ступінь вираженості 2 бали та у п'яти (83,3 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування в одному (16,7 %) випадку зберігалася значна кількість екскоріацій та визначався ступінь вираженості 3 бали, у п'яти (60,0 %) випадках – 2 бали. На 14-у добу екскоріації були відсутні у п'яти (83,3 %) хворих, у однієї (20,0 %) особи ступінь вираженості був оцінений в 1 бал.

На початку лікування в усіх хворих на АД відмічалася ліхеніфікація різного ступеня вираженості. У Іа групі у двох (18,2 %) осіб ступінь вираженості ліхеніфікації була оцінена у 2 бали, у дев'яти (81,8 %) випадках – у 3 бали. На 7-му добу лікування ступінь вираженості ліхеніфікації 3 бали був в одного (9,1 %) хворого, у семи (63,6 %) випадках він оцінений у 2 бали та у трьох (27,3 %) – в 1 бал. На 14-у добу лікування у двох (18,2 %) хворих спостерігався повний регрес ліхеніфікації, у п'яти (45,5 %) випадках вираженість ліхеніфікації була оцінена в 1 бал, у чотирьох (36,4 %) випадках – 2 бали.

У групі Іб на початку лікування в одному (16,7 %) випадку вираженість ліхеніфікації була оцінена в 1 бал, у п'яти (83,3 %) випадках – 3 бали.

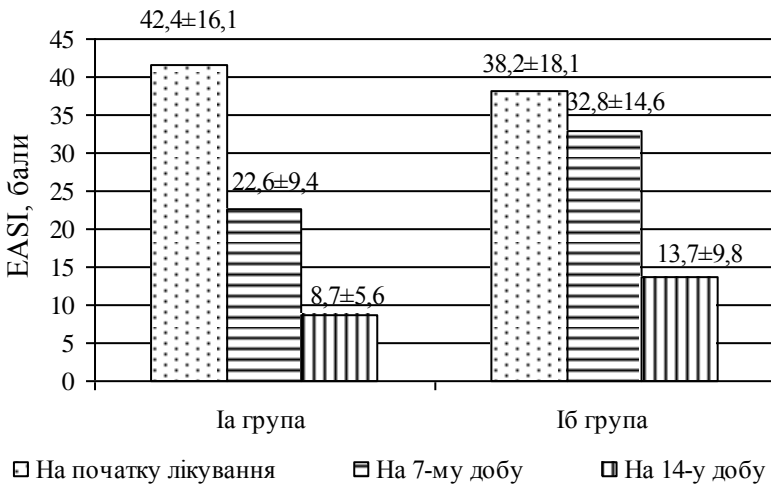
На 7-му добу лікування в одного (16,7 %) пацієнта зберігалася вираженість ліхеніфікації, яка була оцінена у 3 бали, у чотирьох (66,7 %) визначався ступінь вираженості ознаки у 2 бали та в одного (16,7 %) – 1 бал. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації спостерігався в одному (16,7 %) випадку та в п'яти (83,3 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал.

Ефективність лікування демонструє клінічний приклад хворої Л. з діагнозом АД наприкінці лікування (Іа група) (рис. 7.2).



**Рис. 7.2.** Хвора Л., 38 років, діагноз: АД – наприкінці лікування (на початку лікування – див. рис. 3.2)

Динаміка клінічних проявів у хворих на ІЕ була схожою (рис. 7.3).



**Рис. 7.3.** Динаміка тяжкості клінічних проявів у хворих на ІЕ за шкалою EASI

Тяжкість захворювання за шкалою EASI на початку дослідження в Іа групі становила ( $42,4 \pm 16,1$ ) бал (від 13,3 до 56,6; 95 % ДІ 34,9–52,4 бали); у групі Іб – ( $38,2 \pm 18,1$ ) бал (від 21,1 до 58,1; 95 % ДІ 21,5–55,0 балів). Різниця між групами за тяжкістю захворювання за шкалою у хворих на EASI була відсутня ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

На 7-му добу лікування у хворих Іа групи, яким призначалася ступінчаста сорбційна терапія, вираженість клінічних проявів знизилась у середньому на ( $49,8 \pm 8,9$ ) %, складаючи у цей термін спостереження ( $22,6 \pm 9,4$ ) бали. На 14-у добу лікування тяжкість захворювання за шкалою EASI знизилася до ( $8,7 \pm 5,6$ ) балів.

У групі пацієнтів, які не отримували елімінаційну терапію (Іб група), на 7-му добу лікування середня тяжкість захворювання зменшилася на ( $12,9 \pm 4,3$ ) % до ( $32,8 \pm 14,6$ ) балів ( $p < 0,001$  за t-критерієм), на 14-у добу вона знизилася до ( $13,7 \pm 9,8$ ) балів. Достовірної різниці величини EASI між Іа та Іб групами на 7-му та 14-у добу не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

На початку лікування у всіх хворих на ІЕ виявлялася еритема. У Іа групі в одного (8,3 %) пацієнта виявлена еритема в 1 бал, у трьох (25,0 %) випадках була еритема 2 бали, у восьми (66,7 %) випадках – 3 бали. На 7-у добу лікування еритема у 3 бали не виявлялася в жодному випадку, у семи (58,3 %) випадках вона була оцінена у 2 бали та у п'яти (41,7 %) – в 1 бал. На 14-у добу лікування у 11 (91,7 %) хворих еритеми не було, в одному випадку (8,3 %) зберігалася еритема у 2 бали.

У групі Іб на початку лікування у двох (28,6 %) випадках еритема була оцінена в 1 бал, у трьох (42,9 %) – у 2 бали та у двох (28,6 %) випадках – у 3 бали. На 7-му добу лікування у двох (4,5 %) випадках зберігалася еритема 3 бали, у двох (28,6 %) випадках зберігалася вираженість ознаки в 1 бал та у трьох (42,9 %) вираженість еритеми була оцінена у 2 бали. На 14-у добу еритема була відсутня у шести (85,7 %) хворих, в одного хворого (14,3 %) вона була оцінена в 1 бал.

На початку лікування у всіх хворих на ІЕ спостерігалися такі ознаки, як наявність інфільтрації, папул та набряку. У Іа групі у двох (16,7 %) осіб визначався ступінь вираженості в 1 бал, у п'яти (41,7 %) випадках він був оцінений у 2 бали, у п'яти (41,7 %) випадках – у 3 бали. На 7-му добу лікування ступінь вираженості 3 бали спостерігався у чверті обстежених – трьох (25 %), у двох (16,7 %) випадках він оцінений у 2 бали та у семи (58,3 %) – в 1 бал. На 14-у добу лікування у 11 (91,7 %) хворих відбувся повний регрес ознак, в одного (8,3 %) пацієнта був визначений ступінь вираженості в 1 бал.

У групі Іб на початку лікування інфільтрації, папули та набряк, які були оцінені за ступенем вираженості в 1 бал, відзначалися у двох (28,6 %) випадках, у 2 бали – у чотирьох (51,7 %) та в одному (14,3 %)

випадку – 3 бали. На 7-му добу лікування в одного (14,3 %) хворого зберігався ступінь вираженості у 3 бали, у двох (28,6 %) ступінь вираженості був 2 бали та у чотирьох (51,7 %) – 1 бал. На 14-у добу інфільтрації, папули та набряк регресували у п'яти (71,4 %) хворих, у двох (28,6 %) осіб були оцінені в 1 бал.

На початку лікування у всіх хворих на ІЕ відмічалася ліхеніфікація та наявність екскоріацій різного ступеня вираженості. У Іа групі у двох (16,7 %) обстежених відзначався ступінь вираженості 1 бал, у восьми (66,7 %) осіб він був оцінений у 2 бали, у двох (16,7 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування ступінь вираженості 3 бали не відзначався в жодного хворого, у п'яти (41,7 %) випадках він оцінений у 2 бали та у п'яти (41,7 %) – 1 бал. Повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій виявлявся у двох (16,7 %) обстежених. На 14-у добу лікування у всіх 12 (100 %) хворих спостерігався повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій.

У групі Іб на початку лікування у двох (28,6 %) випадках вираженість ліхеніфікації та екскоріацій була оцінена в 1 бал, у двох (28,6 %) осіб – 2 бали та у трьох (42,9 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування в жодного пацієнта не була виявлена значна вираженість ліхеніфікації та велика кількість екскоріацій, у п'яти випадках (71,4 %) ступінь вираженості ознаки була оцінена у 2 бали та у двох (28,6 %) осіб – в 1 бал. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій спостерігався у шести (85,7 %) осіб, в одному (14,3 %) випадку визначався ступінь вираженості 1 бал.

Аналізуючи ступінь вираженості мокнуття та наявності різної кількості везикул до початку лікування слід зазначити, що в Іа групі у 2 (16,7 %) пацієнтів відзначався ступінь вираженості в 1 бал, у трьох (25,0 %) випадках – 2 бали, у 7 (58,3 %) визначався ступінь вираженості у 3 бали. На 7-му добу лікування в шести (50,0 %) пацієнтів було відсутнє мокнуття та мав місце повний регрес везикульозних висипань, у чотирьох (12,5 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, 2 (16,7 %) – у 2 бали. У жодного пацієнта не відзначався ступінь вираженості у 3 бали. На 14-у добу лікування у всіх пацієнтів – 12 (100 %) – були відсутні ознаки мокнуття та наявність везикул.

У групі Іб до початку лікування у чотирьох (57,1 %) обстежених визначався ступінь вираженості у 3 бали – зберігалася мокнуття та виявлялася значна кількість везикул, у двох (28,6 %) осіб відзначався ступінь у 2 бали та в одного (14,3 %) обстеженого – 1 бал. На 7-му добу лікування у двох (28,6 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, у чотирьох (57,1 %) пацієнтів – у 2 бали. В одного (14,3 %) хворого кількість везикульозних висипань була значною, мокнуття інтенсивним – ступінь вираженості була оцінена у 3 бали. На 14-у добу мокнуття та везикул не було у 6 (85,7 %) хворих, в одного (14,3 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал.

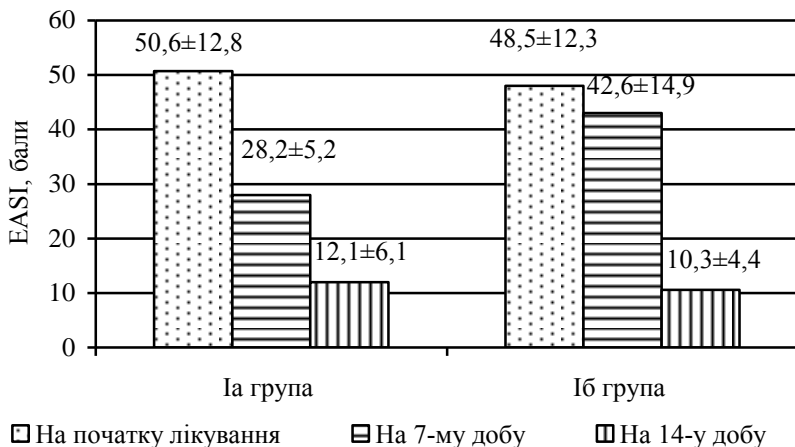


Ефективність обраної тактики лікування демонструє клінічне спостереження хворого Ч. (27 років) з діагнозом ІЕ наприкінці лікування (рис. 7.4).



**Рис. 7.4.** Хворий Ч., 27 років, діагноз: ІЕ – наприкінці лікування (на початку лікування – див. рис. 3.3)

У хворих на МЕ на початку лікування тяжкість захворювання за шкалою EASI у середньому становила в Іа групі ( $50,6 \pm 12,8$  балів (від 41,4 до 71,6 балів; 95 % ДІ 48,8–62,4 бали), в Іб групі – ( $48,5 \pm 12,3$ ) бали (від 14,8 до 69,5 балів; 95 % ДІ 27,1–53,7 балів) (рис. 7.5). Різниця між групами статистично не достовірна ( $p > 0,05$  за t-критерієм).



**Рис. 7.5.** Динаміка тяжкості захворювання у хворих на МЕ у процесі лікування

На 7-му добу лікування в результаті застосування ступінчастої сорбційної терапії в Іа групі середня тяжкість клінічних проявів МЕ за шкалою EASI знизилася на  $(39,8 \pm 16,9)$  % до  $(28,0 \pm 5,2)$  бали. На 14-у добу тяжкість клінічних проявів ще більше знизилася та становила в середньому  $(12,1 \pm 6,1)$  бал.

У Іб групі порівняння у більшості випадків також зареєстровано позитивну динаміку, але на 7-му добу середня тяжкість клінічних проявів за шкалою EASI знизилася лише на  $(19,0 \pm 6,5)$  % до  $(42,6 \pm 14,9)$  балів, та на 14-у добу вона складала в середньому  $(10,3 \pm 4,4)$  бали (рис. 7.5).

Середня оцінка тяжкості захворювання за шкалою EASI на 7-му та 14-у добу лікування в Іа та в Іб групах не відрізнялася ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

На початку лікування у всіх хворих на МЕ виявлялася еритема. У Іа групі в одного (14,3 %) пацієнта виявлена еритема в 1 бал, в одному (14,3 %) випадку була еритема 2 бали, у п'яти (71,4 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування еритема у 3 бали виявлялась у двох (28,6 %) хворих, у трьох (42,9 %) випадках вона оцінена у 2 бали та у двох (28,6 %) – в 1 бал. На 14-у добу лікування у чотирьох (57,1 %) хворих еритеми не було, у трьох (42,9 %) зберігалась еритема в 1 бал.

У групі Іб на початку лікування у трьох (42,9 %) випадках еритема була оцінена у 2 бали та в чотирьох (57,1 %) випадках – у 3 бали. На 7-му добу лікування в однієї особи (14,3 %) зберігалася еритема 1 бал, у шести (85,7 %) випадках вона була оцінена у 2 бали. На 14-у добу еритема була відсутня у п'яти (71,4 %) хворих, в одному (14,3 %) випадку вона була оцінена в 1 бал, у одному випадку (14,3 %) зберігалася еритема 3 бали.

На початку лікування в усіх хворих на МЕ відзначалися такі ознаки, як наявність інфільтрації, папул та набряку. У Іа групі в жодного обстеженого не визначався легкий ступінь (1 бал), у чотирьох (57,1 %) випадках ступінь вираженості був оцінений у 2 бали, у трьох (42,9 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування ступінь вираженості у 3 бали спостерігався в одного (14,3 %) обстеженого, у трьох (42,9 %) випадках він оцінений у 2 бали, у трьох (42,9 %) пацієнтів – 1 бал. На 14-у добу лікування у трьох (42,9 %) хворих відбувся повний регрес ознак, у чотирьох (57,1 %) пацієнтів був визначений ступінь ознак в 1 бал.

У групі Іб на початку лікування інфільтрації, папули та набряк, які були оцінені в 1 бал, спостерігалися у двох (28,6 %) пацієнтів, 2 бали були відзначені в одного хворого (14,3 %) та в чотирьох (51,7 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування в одному випадку (14,3 %) зберігався ступінь вираженості ознак 3 бали, у шести (85,7 %) – 2 бали. На 14-у добу інфільтрації, папули та набряк регресували у трьох (42,9 %) хворих, у чотирьох (57,1 %) осіб він був оцінений в 1 бал.

На початку лікування у всіх хворих на МЕ відмічалися ліхеніфікація та наявність екскоріацій різного ступеня вираженості. У Іа групі в одного (14,3 %) обстеженого відзначався ступінь вираженості ознак 1 бал, у чотирьох (57,1 %) осіб він був оцінений у 2 бали, у двох (28,6 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування важкий (3 бали) ступінь вираженості не відзначався в жодного хворого, у чотирьох (57,1 %) випадках він оцінений у 2 бали та у двох (28,6 %) – 1 бал. Повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій виявлявся в однієї (14,3 %) особи. На 14-у добу лікування у п'яти (71,4 %) хворих спостерігався повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій, у двох (28,6 %) – 1 бал.

У групі Іб на початку лікування у чотирьох (57,1 %) випадках вираженість ознак склала 2 бали та у трьох (57,1 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування в однієї (14,3 %) пацієнтки зберігалася вираженість ліхеніфікації та велика кількість екскоріацій – 3 бали, у шести (70,0 %) випадках вираженість ознаки визначалася у 2 бали. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій спостерігався у трьох (42,9 %) випадках, у чотирьох (51,7 %) осіб визначався ступінь вираженості ознаки 1 бал.

Ступінь вираженості мокнуття та наявності різної кількості везикул до початку лікування в Іа групі відзначався в 1 бал в одного (14,3 %) пацієнта, у двох (28,6 %) випадках був оцінений у 2 бали, у чотирьох (57,1 %) визначався ступінь вираженості у 3 бали. На 7-му добу лікування у чотирьох (57,1 %) пацієнтів було відсутнє мокнуття та відбувся повний регрес везикульозних висипань, у трьох (42,9 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал. У жодного пацієнта не відзначався ступінь вираженості в 2 та 3 бали. На 14-у добу лікування у всіх семи пацієнтів були відсутні ознаки мокнуття та не було везикул.

У групі Іб до початку лікування у п'яти (71,4 %) обстежених визначався ступінь вираженості у 3 бали – мокнуття було інтенсивним та виявлялася значна кількість везикул, у двох (28,6 %) осіб відзначався ступінь у 2 бали. На 7-му добу лікування в однієї (14,3 %) особи було відсутнє мокнуття та спостерігався повний регрес везикульозних висипань, у двох (28,6 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, у трьох (42,9 %) пацієнтів – у 2 бали. В одного (14,3 %) хворого кількість везикульозних висипань була значною, мокнуття інтенсивним – ступінь вираженості була оцінена у 3 бали. На 14-у добу мокнуття та везикульозних висипань не було у п'яти (71,4 %) хворих, у двох (28,6 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал.

Таким чином, застосування ступінчастої сорбційної терапії дозволяє швидше купірувати запальний процес, про що свідчить як більш позитивна динаміка загальної тяжкості алергодерматозів, так і частота виявлення їх окремих клінічних проявів.

### 7.1.2. Динаміка стану мікробіоценозу у процесі лікування

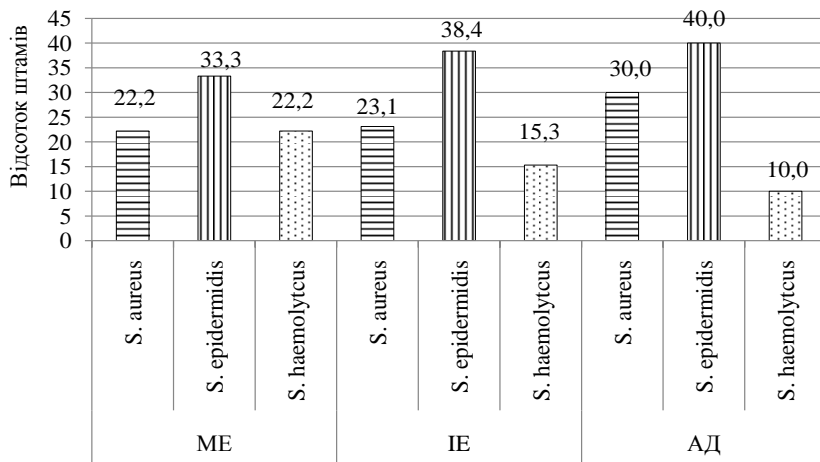
Аналіз результатів мікробіологічного дослідження на 14-у добу лікування дозволив встановити наступне. Після проведеного лікування не спостерігалися суттєві зміни у складі ценозів верхніх дихальних шляхів у зазначених групах хворих, на відміну від змін, що відбулися в біотопі шкіри.

Як видно з наведених рисунків, після проведення традиційної терапії без використання ступінчастої ентеросорбції (Iб група) відмічались деякі позитивні зміни у складі ценозу шкіри, але більш виражені зміни відбулися у групі пацієнтів, що отримували ентеросорбцію. Так, кількість штамів *S. aureus* знизилася з 42,6 до 35,7 та 30,0 % відповідно у пацієнтів з АД, з 36,1 до 30,7 та 23,1 % відповідно у хворих на ІЕ. Частота вилучення штамів *S. epidermidis* мала зворотну залежність. Так, кількість вилучень зросла з 22,9 до 40,0 % у хворих на АД, з 22,1 до 38,4 % у хворих на ІЕ та з 20,7 до 33,3 % у пацієнтів з МЕ (рис. 7.6, 7.7).

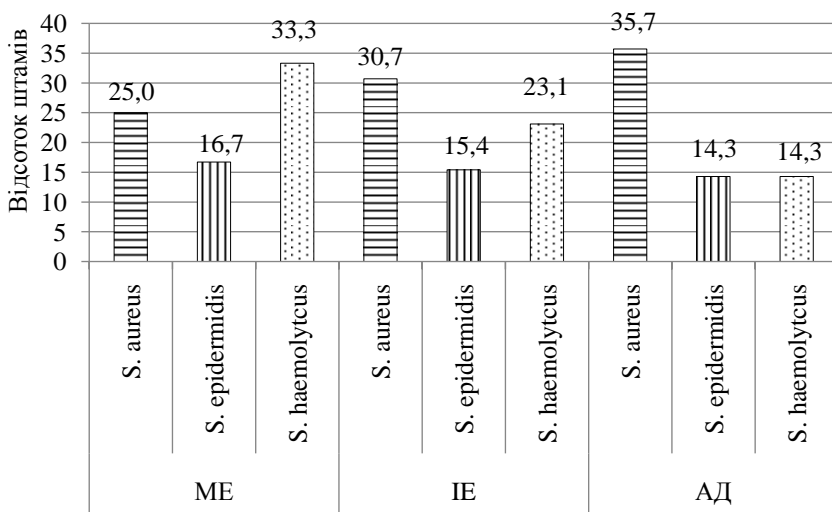
При дослідженні стану кишечника основної групи (15 осіб) після проведеної терапії було відмічено стійку тенденцію до нормалізації основних показників (рис. 7.8). Так, дисбактеріоз I ступеня було виявлено у 2 пацієнтів (13,3 %), II ступеня – у 6 (40,0 %) обстежених, III ступеня – у 2 хворих (13,3 %), у 5 осіб (33,4 %) на фоні проведеної терапії відмічалася повна нормалізація основних показників дисбіозу кишечника. Крім того, майже у всіх пацієнтів нормалізувався вміст лакто- та біфідобактерій – 14 осіб (93,3 %), у всіх пацієнтів поновилася загальна кількість кишкових паличок, були відсутні гемолізуючі коки та умовно-патогенні ентеробактерії. Також спостерігалася зниження показників обсіменіння грибами роду *Candida* з 73,7 до 26,7 % після проведеної комплексної терапії. При дослідженні матеріалу зі шкірного біотопу в даній групі пацієнтів також спостерігалася нормалізація у видовому складі мікроорганізмів: не було виявлено жодного штаму *S. aureus*, вилучення *S. haemolyticus* спостерігалася лише у 13,3 % (1 особа). Крім цього, при дослідженні зразків із ділянок шкіри у 5 осіб (33,3 %) було ізольовано *S. epidermidis*, у 4 осіб (26,7 %) – *S. sciuri* та у 3 (20,0 %) – *S. saprophyticus*. При дослідженні двох зразків зростання аеробної мікрофлори не було виявлено.

При дослідженні стану кишечника у групі порівняння (15 осіб) після лікування спостерігалася відсутність змін у біотопі кишечника. Дані дисбіотичні порушення характеризувалися зниженням кількісного вмісту індигенної мікрофлори, стосовно як аеробних, так і анаеробних бактерій. Дисбактеріоз I ступеня було виявлено у 4 пацієнтів (26,6 %), II ступеня – у 10 (66,7 %) обстежених, III ступеня – в 1 хворого (6,7 %). В основному зміни характеризувалися зниженням вмісту біфідо- (у 33,3 % обстежених) та лактобактерій (13,3 %), значним підвищенням вмісту кишкової палички з гемолітичною активністю (40,0 %), лактозонегативних кишкових паличок (13,3 %), кокових форм мікроорганізмів (*S. aureus* – 6,7 %) та наявніс-

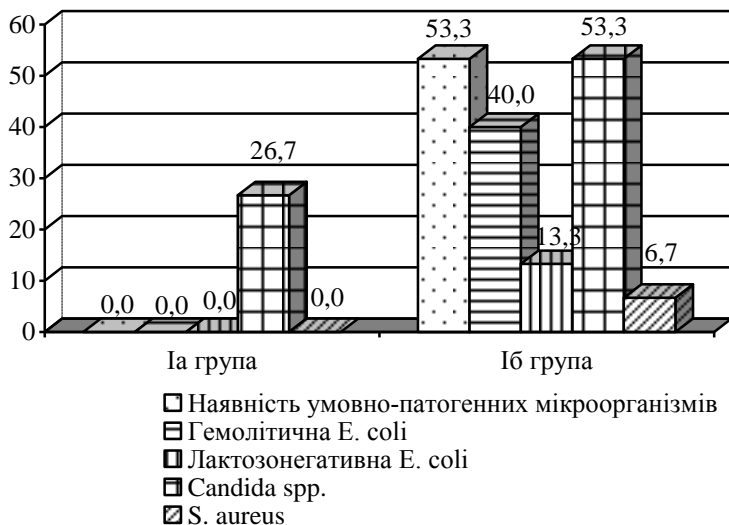
тю грибків роду *Candida* (53,3 %) на тлі виявлення кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю (6,7 %).



**Рис. 7.6.** Склад шкірної біоти у хворих на МЕ, ІЕ та АД Іа групи (наприкінці лікування)



**Рис. 7.7.** Склад шкірної біоти у хворих на МЕ, ІЕ та АД Іб групи (наприкінці лікування)



**Рис. 7.8.** Склад ценозу кишечника хворих на алергодерматози (наприкінці лікування)

Отже, після проведеної терапії спостерігалася нормалізація основних показників мікроценозу кишечника, що проявилось нормалізацією кількості біфідо- та лактобактерій, відсутністю умовно-патогенних ентеробактерій. Крім того, відмічено поліпшення якісного складу, що проявилось у зникненні *S. aureus*, лактозонегативних кишкових паличок та варіантів зі зниженою ферментативною активністю. Також відмічено зменшення кількості грибків роду *Candida* до 26,7 %.

Отримані дані свідчать про позитивну динаміку якісного складу мікробіоти шкіри під впливом ступінчастої ентеросорбції, що говорить про ефективність цього методу у складі комплексної терапії хворих на алергодерматози.

### 7.1.3. Динаміка рівня інтерлейкіну-17А у процесі лікування

Була вивчена динаміка рівня ІЛ-17А під час лікування та наприкінці.

Рівень ІЛ-17А у хворих на АД на початку дослідження та через 14 діб лікування залежно від методу наведено у *табл. 7.1*.

**Таблиця 7.1**

#### Рівень ІЛ-17А у хворих на АД залежно від методу лікування

|                      | Ia група (n = 11)         | Iб група (n = 6) |
|----------------------|---------------------------|------------------|
| На початку лікування | 179,7 ± 29,3 <sup>1</sup> | 114,2 ± 30,4     |
| На 14-у добу         | 24,0 ± 9,5                | 23,2 ± 11,2      |

<sup>1</sup> Різниця між Ia та Ib групою достовірна – p < 0,05 за t-критерієм.

На початку лікування рівень ІЛ-17А був найвищим у хворих Іа групи, становлячи ( $179,7 \pm 29,3$ ) пг/мл (95 % ДІ 160,0–199,4 пг/мл), що було достовірно більше, ніж у групі Іб – ( $114,2 \pm 30,4$ ) пг/мл (95 % ДІ 82,3–146,1 пг/мл) ( $p < 0,05$  за t-критерієм між Іа та Іб групою).

У хворих на АД (Іа група), яким застосовувалася ступінчаста сорбційна терапія, на 14-у добу лікування рівень ІЛ-17А знизився на ( $85,8 \pm 8,0$ ) % до ( $24,0 \pm 9,5$ ) пг/мл, у групі Іб – на ( $79,3 \pm 10,3$ ) % до ( $23,2 \pm 11,2$ ) пг/мл. Різниці між рівнем ІЛ-17А через 14 днів лікування між групами залежно від методу лікування не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм), але слід зазначити більш значне зниження рівня ІЛ-17А в Іа групі, тобто при застосуванні ступінчастої сорбційної терапії.

Отримані дані підтверджують патогенетичну значимість автоімунних порушень у хворих на АД, однією з особливостей яких є значне збільшення вмісту ІЛ-17А, з іншого боку – патогенетичну обґрунтованість та ефективність сорбційної терапії, яка сприяє елімінації токсичних продуктів, у тому числі прозапальних цитокінів, представником яких є ІЛ-17А.

Динаміку рівня ІЛ-17А у хворих на ІЕ наведено у *табл. 7.2*.

**Таблиця 7.2**

**Рівень ІЛ-17А у хворих на ІЕ залежно від методу лікування**

|                      | Іа група (n = 12) | Іб група (n = 7) |
|----------------------|-------------------|------------------|
| На початку лікування | $88,9 \pm 34,4$   | $94,9 \pm 38,5$  |
| На 14-у добу         | $18,2 \pm 16,7$   | $39,7 \pm 29,7$  |

**Примітка.** Різниця між групами статистично не достовірна –  $p > 0,05$  за t-критерієм.

На початку лікування у хворих на ІЕ, які отримували ступінчасту сорбційну терапію (Іа група), рівень ІЛ-17А складав у середньому ( $88,9 \pm 34,4$ ) пг/мл (від 16,5 до 142,3 пг/мл; 95 % ДІ 67,1–110,8 пг/мл). На 14-у добу лікування він знизився на ( $79,0 \pm 4,2$ ) % до ( $18,2 \pm 16,7$ ) пг/мл. У хворих Іб групи на початку лікування рівень ІЛ-17А становив ( $94,9 \pm 38,5$ ) пг/мл (від 40,5 до 152,8 пг/мл; 95 % ДІ 59,3–130,5,4 пг/мл). Через 14 днів лікування він знизився в середньому на ( $61,7 \pm 24,8$ ) % до ( $39,7 \pm 29,7$ ) пг/мл (*див. табл. 7.2*).

Суттєвої різниці початкових значень вмісту ІЛ-17А між групами не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм). Після лікування виявлено більш значне зниження його рівня у групі пацієнтів, що отримували ступінчасту сорбційну терапію порівняно з пацієнтами Іб групи.

Результати дослідження рівня ІЛ-17А у хворих на МЕ наведено у *табл. 7.3*.

**Таблиця 7.3**

**Рівень ІЛ-17А у хворих на МЕ залежно від методу лікування**

|                      | Іа група (n = 12)  | Іб група (n = 7) |
|----------------------|--------------------|------------------|
| На початку лікування | $130,3 \pm 24,9^1$ | $90,6 \pm 20,3$  |
| На 14-у добу         | $15,4 \pm 5,2^1$   | $30,8 \pm 19,9$  |

<sup>1</sup> Різниця між Іа та Іб групою достовірна –  $p < 0,05$  за t-критерієм.

У хворих на МЕ, що отримували ступінчасту сорбційну терапію, на початку дослідження рівень ІЛ-17А становив у середньому ( $130,3 \pm 24,9$ ) пг/мл (від 80,7 до 154,2 пг/мл; 95 % ДІ 107,2–153,3 пг/мл). Через 14 діб лікування він знизився у середньому на ( $88,1 \pm 3,7$ ) % до ( $15,4 \pm 5,2$ ) пг/мл. У хворих Іб групи початковий рівень ІЛ-17А складав ( $90,6 \pm 20,3$ ) пг/мл (від 56,9 до 118,4 пг/мл; 95 % ДІ 71,8–109,4 пг/мл). На 14-у добу він знизився на ( $71,3 \pm 13,9$ ) % до ( $30,8 \pm 19,9$ ) пг/мл.

Рівень ІЛ-17А на початку лікування в Іа групі був достовірно більшим, ніж у Іб групі ( $p < 0,05$  за t-критерієм), а через 14 діб лікування достовірно меншим, ніж у Іб групі ( $p < 0,05$  за t-критерієм в обох порівняннях).

Таким чином, лікування хворих на алергодерматози незалежно від діагнозу та методу лікування приводить до зниження збільшеного в періоді загострення (до лікування) рівня ІЛ-17А. Але ступінчаста сорбційна терапія сприяє більш значному зниженню збільшеного рівня ІЛ-17А, особливо у хворих на АД та МЕ. Це свідчить про доцільність сорбційної терапії у хворих на алергодерматози не тільки при наявності патології ШКТ, але й при значно збільшеному рівні ІЛ-17А.

## **7.2. Результати застосування етапної зовнішньої терапії у хворих на алергодерматози**

Іншим напрямком удосконалення терапії хворих є зовнішня терапія, яка є обов'язковим провідним компонентом лікування цих хворих. З метою підвищення її ефективності був запропонований метод етапної зовнішньої терапії.

На початку лікування (перший етап лікування) застосовувався препарат фузидієвої кислоти у вигляді мазі або крему 2 рази на день протягом 7 днів, чергуючи із застосуванням топічного стероїду у вигляді мазі або крему. На другому етапі застосовувався тільки топічний стероїд протягом 7 днів за схемою відповідно до інструкції виробника.

Такий підхід був зумовлений тим, що фузидієва кислота має бактеріостатичну, а в дуже високих дозах – і бактерицидну активність, переважно проти грампозитивних бактерій. Згідно з даними, що були отримані при вивченні мікробіоценозу шкіри, саме стафілококи є переважною флорою у хворих, які увійшли у дослідження. При цьому розповсюдженість резистентних видів мікроорганізмів до фузидієвої кислоти дуже мала та не перевищує 1–2 % навіть у пацієнтів з важкими опіками. Антибактеріальний ефект фузидієвої кислоти базується на інгібуванні синтезу бактеріальних білків за допомогою взаємодії з фактором елонгації G – життєво важливим для бактеріальної клітини білком, який бере участь у процесі транслокації на рибосомі при утворенні пептидного зв'язку. Фузидієва кислота зв'язує в єдиний комплекс фактор елонгації G з органічними фосфатами – гуанозиндифосфат і гуанозинтрифосфат і стабілізує комплекс на рибосомі,



порушуючи, таким чином, гуанозинтрифосфатазну функцію фактора елонгації G. При цьому порушується гідроліз гуанозинфосфатів, що призведе до припинення подовження пептидного ланцюга [73, 83].

Раннє застосування антибактеріальних препаратів при загостренні алергодерматозів може бути особливо корисним при наявності дефекту вродженого імунітету будь-якої природи. Зокрема, це є корисним при наявності малоактивних та, особливо, неактивних генотипів TLR1-I602S, що також необхідно враховувати при визначенні тактики лікування.

Другим обов'язковим компонентом зовнішньої терапії були топічні стероїди. ТГКС дозволяють швидко знизити або редукувати запальні прояви на шкірі і усунути суб'єктивні симптоми дерматозів (свербіж, печіння). Терапевтичний ефект ТГКС обумовлює їх сильну протизапальну, судинозвужувальну, антиалергічну та антипроліферативну дію, які реалізуються в наступному результаті: гальмування міграції нейтрофілів, моноцитів і еозинофілів в осередок запалення; збільшення експресії генів, що кодують синтез білків ліпкортинів, які пригнічують активність лізосомальної фосфоліпази A2, що призводить до зменшення синтезу медіаторів запалення; активація гістамінази і зниження пов'язаного з нею рівня гістаміну в осередку запалення, зниження чутливості нервових закінчень до гістаміну; зниження активності гіалуронідази і лізосомальних ферментів, що зменшує проникність судинної стінки; зменшення утворення вільних радикалів; зменшення кількості антигенпрезентуючих і огрядних клітин; гальмування синтезу мукополісахаридів; гальмування синтезу нуклеїнових кислот. На відміну від системних препаратів, ТГКС мають ряд переваг: високу спорідненість до рецепторів; виражену місцеву протизапальну активність; мінімальну системну дію, що пов'язана з використанням їх у незначній концентрації і низькою біодоступністю.

Для оцінки методу лікування хворі були розподілені на групи:

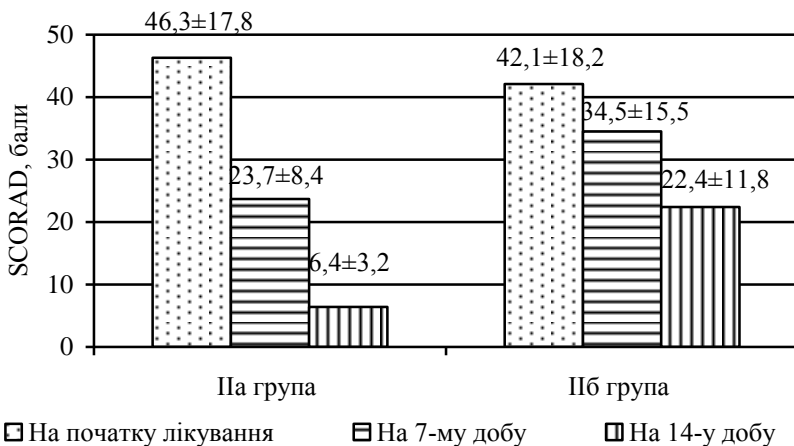
Па – 67 хворих, у яких застосовано етапну зовнішню терапію (24 хворих на АД, 18 хворих на ІЕ та 25 хворих на МЕ).

Пб – 37 хворих, у яких для лікування застосовано комбінований препарат, що містить протимікробний компонент та ТГКС, згідно з інструкцією виробника (9 хворих на АД, 15 хворих на ІЕ та 13 хворих на МЕ).

Результати лікування оцінювалися на 7-му та 14-у добу після початку терапії.

### **7.2.1. Динаміка клінічних проявів захворювання у процесі лікування**

На початку лікування тяжкість АД за шкалою SCORAD у хворих Па групи становила ( $46,3 \pm 17,8$ ) балів (від 18,7 до 65,4; 95 % ДІ 44,5–59,6 балів), що було більше, ніж у хворих Пб групи – ( $42,1 \pm 18,2$ ) бали, але статистично не достовірно ( $p = 0,165$  за t-критерієм) (рис. 7.9).



**Рис. 7.9.** Динаміка тяжкості АД за шкалою SCORAD у процесі лікування

На 7-му добу лікування величина SCORAD у Па групі знизилась у середньому на  $(63,5 \pm 0,9) \%$  до  $(23,7 \pm 8,4)$  бали, у Пб групі також зареєстровано позитивну динаміку, але величина SCORAD знизилась у меншому ступені – у середньому на  $(17,7 \pm 8,7) \%$  до  $(34,5 \pm 15,5)$  балів (рис. 7.9). При цьому різниця між величиною SCORAD у цей термін між Па та Пб групами була достовірною ( $p=0,015$  за t-критерієм). На 14 добу лікування тяжкість захворювання за шкалою SCORAD у Па групі складала  $(6,4 \pm 3,2)$  бали, що було достовірно менше ( $p<0,001$  за t-критерієм), ніж у Пб групі –  $(22,4 \pm 11,8)$  балів.

Тобто, застосування етапної зовнішньої терапії з визначеними показаннями призвело до більш швидкого та більш значного зменшення загальної тяжкості захворювання за шкалою SCORAD.

Позитивною була й динаміка окремих клінічних проявів. Найбільш показовим клінічним проявом була еритема. На початку лікування у Па групі в 14 (58,3 %) випадках еритема оцінена у 3 бали та у 10 (41,7 %) – у 2 бали. На 7-му добу важкої еритеми не виявлено в жодному випадку, у трьох (12,5 %) пацієнтів вона була оцінена у 2 бали та у 21 (87,5 %) – в 1 бал. На 14-у добу еритему не виявлено у 17 (70,8 %) хворих, у семи (29,2 %) випадках еритема була оцінена в 1 бал.

У групі Пб на початку лікування в одному (11,1 %) випадку еритема була оцінена в 1 бал, у чотирьох (44,4 %) – 2 бали та в чотирьох (44,4 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування у двох (22,2 %) випадках зберігалася еритема у 3 бали, в одній особі (11,1 %) – 2 бали та в шести випадках

(66,7 %) – 1 бал. На 14-у добу еритеми не було у шести (66,7 %) хворих, в одного (11,1 %) хворого вона була оцінена в 1 бал та у двох (22,2 %) осіб – у 2 бали.

На початку дослідження в Па групі у 12 (50,0 %) випадках виявлявся виражений набряк та значна кількість папул (3 бали), у десяти обстежених (41,7 %) – 2 бали та у двох (8,3 %) випадках вираженість набряку та папул була оцінена в 1 бал. На 7-му добу тяжкого ступеня вираженості набряку та папул не виявлено в жодному випадку, у п'яти (20,8 %) пацієнтів він становив 2 бали та у 18 (75 %) – 1 бал. В одного пацієнта набряку та папульозних висипань не відмічалось. На 14-у добу набряку та папульозних елементів не виявлено у 20 (83,3 %) хворих, у чотирьох хворих (16,7 %) вираженість набряку та папул була оцінена в 1 бал, у жодного пацієнта не відмічався ступінь вираженості набряку та наявності папульозних елементів у 2 бали.

Ілюстрацією ефективності етапної зовнішньої терапії є наступне клінічне спостереження (рис. 7.10).

У групі Пб на початку лікування в однієї особи (11,1 %) вираженість набряку та кількості папульозних елементів була оцінена в 1 бал, у восьми (88,9 %) – 2 бали. Вираженого ступеня ознаки у 3 бали не відмічалось в жодного обстеженого. На 7-му добу лікування в одного (11,1 %) пацієнта визначався ступінь вираженості набряку та значна кількість папульозних висипань у 3 бали, у чотирьох осіб (44,4 %) – у 2 бали та у трьох (33,3 %) – в 1 бал. Ця ознака була відсутня в одного (11,1 %) хворого. На 14-у добу набряку та папульозних висипань не було у чотирьох (44,4 %) хворих, у 3 (33,3 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал та у двох (30,0 %) випадках – 2 бали.



**Рис. 7.10.** Пацієнт М., 27 років, діагноз: atopічний дерматит – наприкінці лікування (на початку лікування – див. рис. 3.1).

Крім цього, на початку дослідження у Па групі у 12 (50 %) випадках відзначалося виражене мокнуття та велика кількість кірочок (3 бали), у восьми (33,3 %) пацієнтів їх вираженість була оцінена у 2 бали та у чотирьох (16,7 %) хворих – 1 бал. На 7-му добу у переважній більшості – 20 (83,3 %) осіб – визначався ступінь вираженості в 1 бал, у 3 (12,5 %) обстежених – у 2 бали, у жодного з обстежених тяжкого ступеня у 3 бали не було виявлено. Повний регрес мокнуття та редукція кірочок відзначалася у одного (4,2 %) пацієнта. На 14 добу в усіх 24 пацієнтів були відсутні кірочки та відзначалося повне купірування мокнуття.

У Пб групі до початку лікування у двох випадках (22,2 %) визначався ступінь вираженості 3 бали – зберігалася мокнуття та виявлялася значна кількість кірочок, у трьох (33,3 %) осіб ця ознака була у 2 бали та у чотирьох (44,4 %) – 1 бал. На 7-му добу в чотирьох випадках (44,4 %) визначався ступінь вираженості 1 бал, у чотирьох (44,4 %) обстежених – 2 бали, в одного (11,1 %) обстеженого тяжкий ступінь вираженості ознаки був оцінений у 3 бали. На 14-у добу мокнуття та кірочок не було у шести (66,7 %) хворих, у двох випадках (22,2 %) визначався ступінь вираженості 1 бал та у однієї (11,1 %) особи – 2 бали.

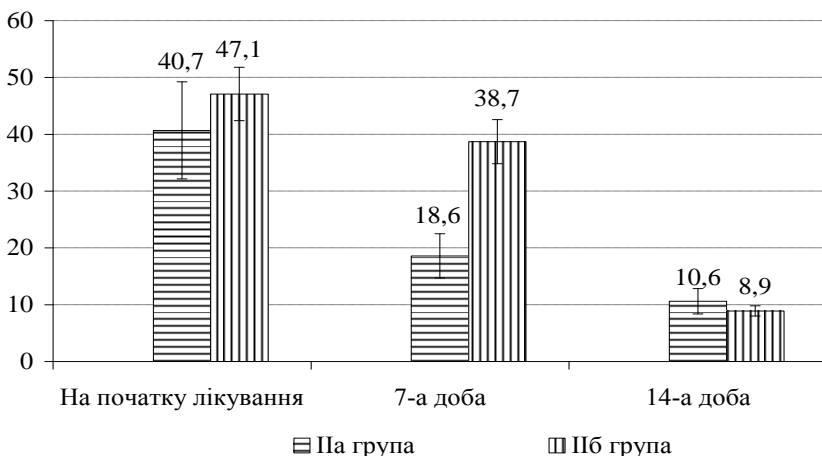
Також у Па групі у 10 (41,7 %) хворих виявлено тяжкі екскоріації, які були оцінені у 3 бали, у 14 (58,3 %) – 2 бали. На 7-му добу важкої вираженості екскоріацій не виявлено в жодного обстеженого, у трьох (12,5 %) пацієнтів вона була оцінена у 2 бали та у 21 (87,5 %) – в 1 бал. На 14-у добу екскоріації не було виявлено у 18 (75,8 %) хворих, у двох (8,3 %) осіб вони становили 2 бали, у чотирьох випадках (16,7 %) – 1 бал.

У групі Пб на початку лікування в п'яти (55,6 %) обстежених виявлялись екскоріації, які були оцінені у 2 бали та в чотирьох (44,4 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування в одному (11,1 %) випадку зберігалася значна кількість екскоріацій – 3 бали, у чотирьох (44,4 %) випадках – 2 бали та в чотирьох (44,4 %) – 1 бал. На 14-у добу екскоріації були відсутні у шести (66,7 %) хворих, у двох (22,2 %) випадках вони були оцінені в 1 бал та в однієї особи (11,1 %) – у 2 бали.

Ліхеніфікація була визнана важкою та оцінена у 3 бали у 12 (50,0 %) хворих Па групи, у восьми (33,3 %) випадках – у 2 бали та в одному (4,2 %) випадку вираженість ліхеніфікації була легкого ступеня. У трьох осіб (12,5 %) ця ознака була відсутня. На 7-му добу важкого ступеня вираженості ліхеніфікації не виявлено в жодного пацієнта, в одного (4,2 %) обстеженого вона зберігалася і оцінювалася у 2 бали та у 22 (91,7 %) – 1 бал. В одного (4,2 %) пацієнта цієї ознаки не відмічалася. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації спостерігався у 13 (54,2 %) хворих, у дев'яти (37,5 %) випадках вираженість ліхеніфікації була оцінена в 1 бал, у двох (8,3 %) пацієнтів – у 2 бали.

У групі Пб на початку лікування в чотирьох (44,4 %) випадках вираженість ліхеніфікації була оцінена у 3 бали, у п'яти (55,6 %) – у 2 бали. На 7-му добу лікування у двох (22,2 %) пацієнтів зберігалася значна вираженість ліхеніфікації, яка була оцінена у 3 бали, у двох (22,2 %) – у 2 бали та у п'яти (40,0 %) – в 1 бал. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації спостерігався у п'яти (55,6 %) осіб, у двох (22,2 %) випадках він зберігався 2 бали та у 2 (22,2 %) пацієнтів – 1 бал.

Динаміку клінічних проявів під впливом етапної зовнішньої терапії у хворих на ІЕ наведено на *рис. 7.11*. Тяжкість захворювання за шкалою EASI на початку дослідження у Па групі становила ( $40,7 \pm 18,8$ ) балів (від 11,4 до 69,4; 95 % ДІ 31,3–50,1 бал); у Пб групі – ( $47,1 \pm 14,0$ ) балів (від 23,1 до 67,2; 95 % ДІ 39,3–54,8 балів). Різниця між групами за тяжкістю захворювання за шкалою EASI була відсутня ( $p > 0,05$  за t-критерієм).



**Рис. 7.11.** Динаміка тяжкості клінічних проявів у хворих на ІЕ за шкалою EASI (у процесі лікування)

На 7-му добу у хворих Па групи після 7 діб лікування із застосуванням етапної зовнішньої терапії загальна тяжкість захворювання за шкалою EASI знизилась на ( $51,0 \pm 12,6$  %) – до ( $18,6 \pm 7,9$ ) балів. Через 14 діб лікування вона складала ( $10,6 \pm 4,5$ ) балів. При застосуванні зовнішньої терапії комбінованим препаратом (Пб група) на 7-му добу лікування середня тяжкість захворювання зменшилась на ( $15,4 \pm 9,1$  %) – до ( $38,7 \pm 12,0$ ) балів, на 14-у добу вона знизилася до ( $8,9 \pm 5,0$ ) балів. Різниця між Па та Пб групи на 7-му добу достовірна ( $p < 0,05$  за критерієм). На 14-у добу різниці середніх показників між групами не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм в усіх порівняннях).

Позитивною була й динаміка окремих клінічних проявів захворювання. На початку лікування у хворих Па групи в п'ятьох (27,8 %) випадках еритема оцінена у 3 бали та у семи (38,9 %) – у 2 бали, у 6 (33,3 %) відмічалася еритема в 1 бал. На 7-му добу еритеми, оціненої у 3 бали, не виявлено в жодному випадку, в одного (5,6 %) пацієнта вона була оцінена у 2 бали та у 13 (54,2 %) – в 1 бал. Еритема була відсутня у чотирьох (22,2 %) осіб. На 14-у добу в 14 (77,8 %) хворих еритема не виявлена, у чотирьох (22,2 %) вона була оцінена в 1 бал.

У групі Пб на початку лікування у трьох (20,0 %) випадках еритема була оцінена в 1 бал, у восьми (53,3 %) осіб – у 2 бали та в чотирьох (26,7 %) хворих зберігалася еритема у 3 бали. На 7-му добу лікування в одному (6,7 %) випадку зберігалася еритема у 3 бали, у шести (40,0 %) випадках вона була оцінена у 2 бали та в чотирьох (16,6 %) – в 1 бал. У чотирьох хворих (26,7 %) дана ознака регресувала. На 14-у добу еритема була відсутня в 11 (73,3 %) хворих, у чотирьох (26,7 %) випадках вона була оцінена в 1 бал.

Інфільтрація, папули та набряк у Па групі у семи (38,9 %) хворих оцінені як тяжкі (3 бали), у шести (33,3 %) осіб ступінь вираженості ознаки був оцінений у 2 бали, у п'яти (27,8 %) – в 1 бал. На 7-му добу важкої вираженості інфільтрації, папул та набряку не виявлено, у 15 (83,3 %) зберігався ступінь вираженості ознаки в 1 бал, у двох (11,1 %) осіб – 2 бали, відсутні ознаки були в однієї (5,6 %) особи. На 14-у добу лікування у 15 (83,3 %) хворих відбувся повний регрес даних ознак, у семи (16,7 %) пацієнтів був визначений 1 бал вираженості.

У групі Пб на початку лікування інфільтрації, папули та набряк, оцінені в 1 бал, відзначалися у п'яти (33,3 %) пацієнтів, у восьми (53,3 %) випадках вираженість ознак становила 2 бали та у двох (13,3 %) випадках – 3 бали. На 7-му добу лікування у двох (13,3 %) обстежених зберігався ступінь вираженості ознак 3 бали, у чотирьох (26,7 %) осіб – 2 бали та у восьми (53,3 %) хворих – 1 бал. На 14-у добу інфільтрації, папули та набряк регресували у 12 (80,0 %) хворих, у трьох (20,0 %) осіб їх вираженість була оцінена в 1 бал.

Ліхеніфікація та наявність екскоріацій у п'яти (27,8 %) випадках у пацієнтів Па групи оцінено у 3 бали, у чотирьох (22,2 %) осіб – у 2 бали та у дев'яти (50,0 %) випадках – 1 бал. На 7-му добу важкого ступеня вираженості ліхеніфікації та екскоріацій не виявлено в жодного пацієнта, у двох (11,1 %) пацієнтів вона була оцінена у 2 бали та у 15 (83,3 %) – в 1 бал. В одного (5,6 %) пацієнта набряку та папульозних висипань не відмічалася. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій спостерігався у 16 (88,9 %) хворих, у двох (11,1 %) вираженість ліхеніфікації була 1 бал.

У групі Пб на початку лікування в шести (40,0 %) випадках вираженість ліхеніфікації та екскоріацій була оцінена в 1 бал, у 7 (46,7 %) – у 2 бали та у двох (13,3 %) випадках – у 3 бали. На 7-му добу лікування в одного

(6,7 %) пацієнта зберігалася значна вираженість ліхеніфікації та велика кількість екскоріацій – 3 бали, у п'яти (33,3 %) осіб – 2 бали та у трьох (25,0 %) – 1 бал. Повний регрес ознаки відмічався у шести (40,0 %) осіб. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій спостерігався у 12 (80,0 %) осіб, у двох (13,3 %) випадках визначався легкий ступінь, який був оцінений в 1 бал, та в одного (6,7 %) хворого – 2 бали.

У Па групі ступінь вираженості мокнуття та наявності різної кількості везикул до початку лікування в 1 бал не відзначався в жодного пацієнта, у семи (38,9 %) випадках був оцінений у 2 бали, в 11 (61,1 %) визначався ступінь вираженості у 3 бали. На 7-му добу лікування у дев'яти (50,0 %) пацієнтів було відсутнє мокнуття та спостерігався повний регрес везикульозних висипань, у восьми (44,4 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, у однієї особи (5,6 %) – 2 бали. У жодного пацієнта не відзначався ступінь вираженості у 3 бали. На 14-у добу лікування у всіх 18 пацієнтів були відсутні ознаки мокнуття та визначався повний регрес везикульозних висипань.

У групі Пб до початку лікування у восьми (53,3 %) обстежених визначався ступінь вираженості у 3 бали – мокнуття було інтенсивним та виявлялася значна кількість везикул, у шести (40,0 %) осіб відзначався ступінь у 2 бали та в одного (6,7 %) пацієнта – 1 бал. На 7-му добу лікування у двох (13,3 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, у дев'яти (60,0 %) пацієнтів – у 2 бали. У чотирьох (26,7 %) хворих везикульозні висипання були значними та мокнуття інтенсивним – ступінь вираженості оцінена у 3 бали. На 14-у добу мокнуття та везикульозних висипань не було у 12 (80 %) хворих, у трьох (20 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал.

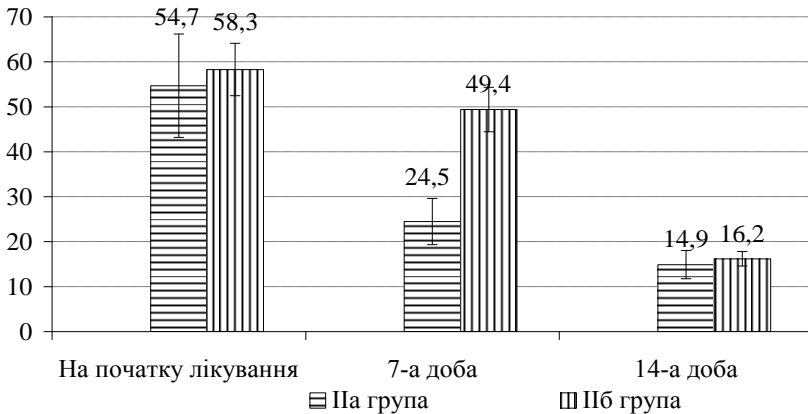
Ефективність застосування етапної зовнішньої терапії у хворого на ІЕ демонструє наступне клінічне спостереження (*рис. 7.12*).



**Рис. 7.12.** Хворий К., 32 роки, діагноз: ІЕ – наприкінці лікування (на початку лікування – див. *рис. 3.4*).

Таким чином, динаміка всіх показників у групі Па була кращою, ніж у пацієнтів Пб групи.

Застосування етапної зовнішньої терапії у хворих на МЕ також привело до доброї динаміки клінічних проявів захворювання (рис. 7.13).



**Рис. 7.13.** Динаміка тяжкості захворювання у хворих на МЕ залежно від методу лікування (у процесі терапії)

На початку лікування тяжкість захворювання за шкалою EASI в середньому складала в Па групі (54,7 ± 15,2) бали (від 18,4 до 76,5 балів; 95 % ДІ 48,4–61,0 балів), що не відрізнялося від аналогічного показника у хворих Пб групи – (58,3 ± 13,9) балів ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

На 7-му добу середня тяжкість захворювання за шкалою EASI у пацієнтів Па групи знизилася на (52,9 ± 14,0) % до (24,5 ± 7,8) балів та на 14-у добу до (14,9 ± 7,5) балів. На 7-му добу цей показник був достовірно меншим, ніж у пацієнтів Пб групи – (49,4 ± 12,3) бали ( $p < 0,05$  за t-критерієм), у яких цей показник знизився на (15,5 ± 4,6) %, на 14 добу величина EASI становила (16,2 ± 13,9) балів ( $p > 0,05$  за t-критерієм порівняно з Па групою).

Також позитивною була динаміка окремих клінічних проявів МЕ. На початку лікування в 15 (60,0 %) пацієнтів Па групи еритема оцінена у 3 бали, у дев'яти (36,0 %) осіб – у 2 бали та в одного (4,0 %) обстеженого відмічалася еритема в 1 бал. На 7-му добу еритеми у 3 бали не виявлено в жодної особи, у семи (28 %) пацієнтів вона була оцінена в 2 бали та у 17 (68,0 %) – в 1 бал. Еритема була відсутня в 1 (4,0 %) особи. На 14-у добу у 16 (64,0 %) хворих еритема не виявлена, у восьми (32,0 %) вона була оцінена в 1 бал та в 1 (4,0 %) – у 2 бали.

У групі Пб на початку лікування в одному (7,7 %) випадку еритема була оцінена в 1 бал, у п'яти (38,5 %) осіб – 2 бали та в семи (53,8 %) ви-



падках – 3 бали. На 7-му добу лікування у трьох (23,1 %) хворих зберігалася еритема у 3 бали, у шести (46,2 %) осіб – у 2 бали та в трьох (23,1 %) хворих – в 1 бал, в однієї особи (7,7 %) проявів еритеми відзначалося. На 14-у добу еритема була відсутня у чотирьох (30,8 %) хворих, у восьми (61,5 %) осіб вона була оцінена в 1 бал, в одного (7,7 %) хворого зберігалася еритема 2 бали.

Інфільтрацію, папули та набряк на початку лікування у 13 (52,0 %) пацієнтів Па групи оцінено у 3 бали, у дев'яти (36,0 %) обстежених – у 2 бали, у трьох (12,0 %) – в 1 бал. На 7-му добу важкої вираженості інфільтрації, папул та набряку (3 бали) не виявлено в жодного обстеженого, у 14 (56,0 %) осіб зберігався ступінь вираженості ознаки в 1 бал, у семи (28,0 %) випадках – у 2 бали, дані ознаки були відсутні у чотирьох (16,0 %) осіб. На 14-у добу лікування у 18 (72,0 %) хворих відбувся повний регрес ознак, у 7 (28,0 %) пацієнтів був визначений ступінь вираженості ознаки в 1 бал.

У групі Пб на початку лікування інфільтрації, папули та набряк у 2 бали відзначалися у восьми (61,5 %) пацієнтів, у п'яти (38,5 %) випадках ознака була оцінена у 3 бали. На 7-му добу лікування у двох (15,4 %) випадках зберігався тяжкий ступінь вираженості ознак – 3 бали, у семи (53,8 %) пацієнтів – 2 бали та у чотирьох (30,8 %) випадках – 1 бал. На 14-у добу інфільтрації, папули та набряк регресували у восьми (61,5 %) хворих, у п'яти (38,5 %) осіб вона була оцінена в 1 бал.

На початку лікування в усіх хворих на МЕ Па групи відмічалася ліхеніфікація та наявність екскоріацій, у тому числі у 12 (48,0 %) випадках виражена ліхеніфікація та множинні екскоріації у 3 бали, у семи (28,0 %) – 2 бали та у 6 (24,0 %) випадках вони були оцінені в 1 бал. На 7-му добу важкого ступеня вираженості ліхеніфікації та екскоріацій не виявлено в жодного пацієнта, у 3 (12,0 %) пацієнтів вони були оцінені у 2 бали та у 17 (68,0 %) – в 1 бал. У п'яти (20 %) пацієнтів набряку та папульозних висипань не відмічалася. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій спостерігався у 19 (76 %) хворих, у шести (24,0 %) вираженість ліхеніфікації була 1 бал.

У групі Пб на початку лікування в одному (7,7 %) випадку ліхеніфікації та екскоріації були відсутні, у 2 (15,4 %) були оцінені в 1 бал, у чотирьох (30,8 %) обстежених – у 2 бали та в шести (46,2 %) випадках – у 3 бали. На 7-му добу лікування в одного (7,7 %) пацієнта зберігалася значна вираженість ліхеніфікації та велика кількість екскоріацій, що було оцінено у 3 бали, у восьми (61,5 %) випадках визначався ступінь вираженості 2 бали та в чотирьох (30,8 %) – 1 бал. На 14-у добу повний регрес ліхеніфікації та екскоріацій спостерігався в дев'яти (69,2 %) осіб, у чотирьох (30,8 %) випадках ступінь тяжкості, який був оцінений в 1 бал.

На початку лікування у ІІа групі ступінь вираженості мокнуща та наявності різної кількості везикул в 1 бал відзначався у 4 (16 %) пацієнтів, у дев'яти (36 %) випадках був оцінений у 2 бали, у 12 (48 %) визначався ступінь вираженості у 3 бали. На 7-му добу лікування у 16 (64 %) пацієнтів було відсутнє мокнуща та спостерігався повний регрес везикульозних висипань, у дев'яти (36 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал. У жодного пацієнта не відзначалися ступені вираженості у 2 та 3 бали. На 14-у добу лікування у всіх 25 пацієнтів були відсутні ознаки мокнуща та визначався повний регрес везикульозних висипань.

Інтенсивне мокнуща та значна кількість везикульозних висипань у групі ІІб до початку лікування у 10 (76,9 %) обстежених було оцінено у 3 бали, у двох (15,4 %) осіб відзначався ступінь у 2 бали та в одного (7,8 %) пацієнта – 1 бал. На 7-му добу лікування у шести (46,2 %) обстежених ступінь вираженості був оцінений в 1 бал, у чотирьох (30,8 %) пацієнтів – у 2 бали. В одного (7,7 %) обстеженого зберігалася значна кількість везикульозних висипань та інтенсивне мокнуща – ступінь вираженості був оцінений у 3 бали. На 14-у добу мокнуща та везикульозних висипань не було у восьми (61,5 %) хворих, у чотирьох (30,8 %) визначався ступінь вираженості в 1 бал.

Ефективність застосування етапної зовнішньої терапії у хворих на МЕ демонструє наступний клінічний випадок (рис. 7.14).



**Рис. 7.14.** Хворий Д., 63 роки, діагноз: МЕ (наприкінці лікування)  
(на початку лікування – див. рис. 3.5)

Загалом вираженість цих клінічних проявів на 7-му добу була меншою при застосуванні етапної зовнішньої терапії порівняно з пацієнтами, які застосовували комбінований зовнішній препарат.

Таким чином, застосування етапної зовнішньої терапії призводить до більш швидкого покращання стану пацієнтів – на 7-му добу лікування спостерігалось більш значне зниження середньої оцінки тяжкості захворювання та частоти виявлення окремих клінічних симптомів порівняно з групою пацієнтів, які застосовували комбінований препарат. При цьому етапна зовнішня терапія була більш ефективною у хворих на МЕ.

### 7.2.2. Динаміка стану мікробіоценозу у процесі лікування

Аналіз результатів мікробіологічних досліджень також виявив позитивну динаміку якісного та кількісного складу мікробіоти шкіри (рис. 7.15, 7.16).

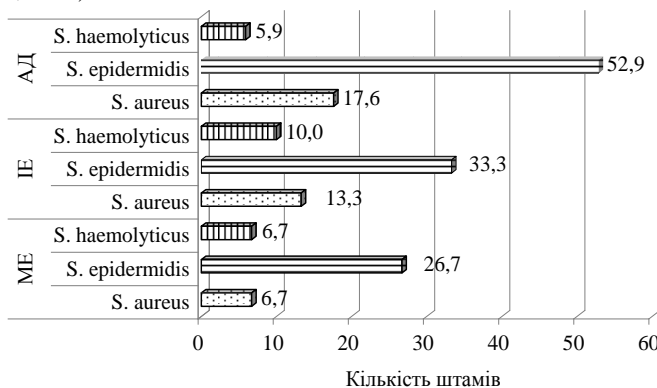


Рис. 7.15. Склад шкірного ценозу хворих Іа групи наприкінці лікування

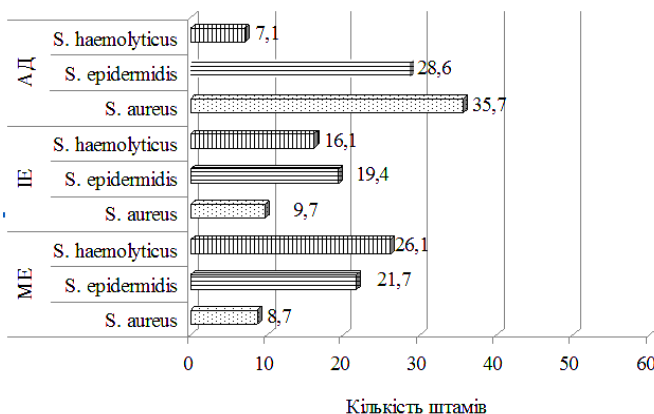


Рис. 7.16. Склад шкірного ценозу хворих Іб групи наприкінці лікування

Як видно з *рис. 7.15*, після проведеної терапії спостерігалися більш виражені зрушення у бік нормалізації складу біоти шкіри. Так, кількість штамів з високим патогенним потенціалом (*S. aureus*) знизилась у 2,8 рази (з 48,8 до 17,6 % у пацієнтів з АД), з 18,7 до 13,3 % у хворих на ІЕ та з 21,4 до 6,7 % у хворих на МЕ. Частота вилучення штамів *S. epidermidis* мала зворотну залежність. Так, кількість виділень зросла з 24,4 до 52,9 % у хворих на АД, з 26,6 до 33,3 % у хворих на ІЕ.

Як видно з *рис. 7.16*, після проведеної терапії комбінованим препаратом також спостерігалися зрушення у бік нормалізації складу біоти шкіри. Але кількість штамів із високим патогенним потенціалом (*S. aureus*) знизилась з 50,0 % лише до 35,7 % у пацієнтів з АД, з 11,1 до 9,7 % у хворих на ІЕ та з 14,8 до 8,7 % у хворих на МЕ. Частота виділення штамів *S. epidermidis* мала зворотну залежність. Так, кількість вилучень зросла з 18,8 до 28,6 % у хворих на АД, з 13,9 до 19,4 % у хворих на ІЕ та з 11,1 до 21,7 % на МЕ.

Отримані дані свідчать про переваги етапної зовнішньої терапії порівняно з традиційною терапією у хворих на алергодерматози під час загострення.

### 7.2.3. Динаміка рівня інтерлейкіну-17А у процесі лікування

Крім цього, встановлено позитивну динаміку застосування етапної зовнішньої терапії на вміст прозапального цитокіну ІЛ-17А.

Рівень ІЛ-17А у хворих на АД на початку дослідження та через 14 днів лікування залежно від методу наведено у *табл. 7.4*.

**Таблиця 7.4**

#### **Рівень ІЛ-17А у хворих на АД залежно від методу лікування у процесі терапії**

|                      | IIa група (n = 24) | IIб група (n = 9) |
|----------------------|--------------------|-------------------|
| На початку лікування | 100,7 ± 49,7       | 95,0 ± 59,3       |
| На 14-у добу         | 18,9 ± 7,8         | 15,3 ± 7,9        |

**Примітка.** Різниця між IIa та IIб групою не достовірна –  $p > 0,05$  за t-критерієм.

У період загострення (до початку лікування) рівень ІЛ-17А у хворих IIa групи становив (100,7 ± 49,7) пг/мл (95 % ДІ 79,7–121,7 пг/мл), що майже не відрізнялося від аналогічного показника IIб групи – (95,0 ± 59,3) пг/мл ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

У результаті застосування етапної зовнішньої терапії (IIa група) рівень ІЛ-17А на 14-у добу лікування знизився на (82,2 ± 19,8) % до (18,9 ± 7,8) пг/мл, при застосуванні комбінованого препарату – на (85,8 ± 15,6) % до (15,3 ± 7,9) пг/мл. Різниця між рівнем ІЛ-17А через 14 днів лікування між групами залежно від методу лікування не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

Динаміку рівня ІЛ-17А у хворих на ІЕ наведено у *табл. 7.5*. На початку лікування у хворих на ІЕ Па групи рівень ІЛ-17А становив  $(78,5 \pm 54,6)$  пг/мл (від 6,8 до 169,6 пг/мл; 95 % ДІ 51,4–105,7 пг/мл), тобто спостерігалася дуже велика розбіжність індивідуальних значень. У результаті лікування на 14-у добу рівень ІЛ-17А знизився в середньому на  $(59,5 \pm 6,4)$  % до  $(24,3 \pm 25,9)$  пг/мл. При цьому статистично значимої різниці з аналогічним показником контрольної групи не виявлено ( $p > 0,05$  за *t*-критерієм).

**Таблиця 7.5**

**Рівень ІЛ-17А у хворих на ІЕ  
залежно від методу лікування у процесі терапії**

|                      | IIa група (n = 18) | IIб група (n = 12) |
|----------------------|--------------------|--------------------|
| На початку лікування | $78,5 \pm 54,6$    | $89,6 \pm 53,5$    |
| На 14-у добу         | $24,3 \pm 25,9$    | $33,7 \pm 32,1$    |

**Примітка.** Різниця між Па та Пб групою не достовірна –  $p > 0,05$  за *t*-критерієм.

Кращу динаміку виявлено при застосуванні етапної зовнішньої терапії у хворих на МЕ (*табл. 7.6*).

На початку дослідження у хворих на МЕ Па групи рівень ІЛ-17А становив  $(95,2 \pm 37,4)$  пг/мл (від 10,2 до 161,2 пг/мл; 95 % ДІ 79,8–110,6 пг/мл). Через 14 днів лікування він знизився в середньому на  $(80,7 \pm 13,8)$  % до  $(16,9 \pm 15,6)$  пг/мл. У хворих Пб групи на 14-у добу він знизився до  $(28,4 \pm 20,4)$  пг/мл ( $p < 0,05$  за *t*-критерієм між Па та Пб групами).

**Таблиця 7.6**

**Рівень ІЛ-17А у хворих на МЕ  
залежно від методу лікування під час терапії**

|                      | IIa група (n = 18) | IIб група (n = 15) |
|----------------------|--------------------|--------------------|
| На початку лікування | $95,2 \pm 37,4$    | $95,6 \pm 43,6$    |
| На 14-у добу         | $16,9 \pm 15,6^1$  | $28,4 \pm 20,4$    |

<sup>1</sup> Різниця між Па та Пб групою достовірна –  $p < 0,05$  за *t*-критерієм.

Отримані дані свідчать про ефективність етапної зовнішньої терапії за запропонованим методом, особливо у хворих на МЕ з вираженим порушенням мікробіоценозу шкіри. Це можна пояснити залежністю інтенсивності запальної відповіді від патологічних порушень мікробіоценозу, який спостерігається при МЕ. Одним із проявів та наслідків запальної відповіді є збільшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-17А під час загострення. Нормалізація мікробіоценозу під впливом етапної зовнішньої терапії сприяла зменшенню запалення та нормалізації рівня ІЛ-17А.

За результатами аналізу клініко-лабораторних показників хворих на алергодерматози під час загострення до початку лікування незалежно від діагнозу виявлено загальні особливості: порушення мікробіоценозу

шкіри, яке часто поєднувалося з порушенням мікробіоценозу інших біотопів, у тому числі товстої кишки; наявність активації прозапального механізму патогенезу захворювання; залежність тяжкості перебігу захворювання від вираженості дисбіотичних та імунних порушень; наявність неактивних та малоактивних генотипів гена TLR1-I602S у хворих на АД й ІЕ та схильність до тяжкого перебігу захворювання у хворих на МЕ з активним генотипом гена TLR1-I602S.

Встановлено, що застосування ступінчастої сорбційної терапії призводить до більш швидкого покращання стану пацієнтів – на 7-му та 14-у добу лікування. Спостерігалось більш значне зниження тяжкості захворювання та частоти виявлення найбільш тяжких окремих клінічних симптомів порівняно з групою пацієнтів, які отримували традиційну терапію без ентеросорбції. Застосування ступінчастої сорбційної терапії у хворих на алергодерматози сприяло нормалізації мікробіоценозу кишечника та шкіри. Ступінчата сорбційна терапія була більш ефективною у хворих на АД.

При порівнянні ефективності двох підходів до зовнішньої терапії за результатами аналізу динаміки клінічних проявів алергодерматозів встановлено, що незалежно від діагнозу, застосування етапної зовнішньої терапії приводить до більш швидкого і значного зниження тяжкості захворювання та регресу клінічних симптомів порівняно з групою пацієнтів, які отримували лікування комбінованим топічним препаратом. Застосування етапної зовнішньої терапії також сприяло нормалізації мікробіоценозу шкіри. Найбільш ефективною етапна зовнішня терапія виявилась у хворих на МЕ.

Таким чином, можна стверджувати, що застосування запропонованих методів лікування (ступінчастої ентеросорбції та етапної зовнішньої терапії) приводить до більш швидкого покращання стану пацієнтів, нормалізації мікробіоценозу та імунного статусу.

## ВИСНОВКИ

З огляду на зростання захворюваності, ускладнень перебігу, проблема алергодерматозів набула особливої актуальності. Особливої уваги з теоретичного та практичного погляду в сучасній дерматології потребує вдосконалення та оптимізація діагностики та лікування даних захворювань.

В Україні щорічно реєструється зростання захворюваності на хвороби шкіри і підшкірної клітковини. Серед дерматозів, що характеризуються хронічним клінічним перебігом з періодами загострень і ремісій, провідне місце займають алергодерматози (екзема, атопічний дерматит та ін.) [11, 12, 85, 104, 111, 153, 169].

Високий рівень захворюваності на ці дерматози серед населення України, тенденція до збільшення чисельності важких клінічних форм, зокрема дисемінація шкірної висипки, а також скорочення терміну ремісії та низький показник одужання, виділяють проблему алергодерматозів як одну з провідних у сучасній дерматології [111, 153]. Крім того, не до кінця з'ясовані питання етіології, патогенезу ускладнень алергодерматозів, а також мінливість їх клінічних проявів, обумовлених зміною імунологічної реактивності організму хворих, що істотно впливає на недостатню ефективність ряду методів і засобів, які традиційно застосовують для лікування цих захворювань.

Для клінічного перебігу алергодерматозів характерна послідовна зміна клініко-морфологічних форм, яка відображає ступінь вираженості запалення, нерідко посилюється при порушеннях біоценозу і приєднанні вторинної інфекції. Тому вивчення клінічних особливостей, інфекційних ускладнень дерматозів, передумов їх виникнення та можливостей запобігання обумовлює необхідність пошуку патогенетично обґрунтованих методів лікування алергічних дерматозів, що супроводжуються порушеннями біоценозу шкіри.

Одним з факторів, здатних запускати каскад імунологічних реакцій при алергодерматозах, є мікроорганізми, які населяють шкірні покриви [75, 99, 170]. Мікробіоценози шкіри людини є складними системами, відрізняються не тільки надзвичайною багатокомпонентністю, але і кількісним різноманіттям представників мікрофлори. Мікробіота шкіри є одним із захисних механізмів організму, проте при деяких станах вона перетворюється на невичерпний резервуар збудників екзогенних і ендогенних інфекцій [14, 19, 29, 80]. За станом автофлори шкіри можна судити про здоров'я людини, тому при захворюваннях відзначається якісна і кількісна зміна мікробних асоціацій шкірного покриву [19, 21]. Збалансований стан мікробіоценозу шкіри забезпечує колонізаційну резистентність даного біотопу. Наявність шкірної патології змінює стійкість мікроекосистеми і призводить до дисбактеріозу шкіри і кишечника.

Таким чином, представники нормальної мікрофлори виконують фізіологічно важливу функцію підтримання внутрішнього середовища організму, беруть участь у формуванні імунобіологічної реактивності макроорганізму. Патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, які беруть участь у розвитку дисбактеріозу, можуть бути джерелами інфекції і сприяти хронізації дерматозів. Розуміння механізмів взаємодії мікробних асоціацій шкірного покриву, кишкової мікрофлори з імунною системою хворого становить особливий науково-клінічний інтерес.

Викладене вище стало обґрунтуванням мети дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на алергодерматози шляхом розробки комплексного методу терапії на підставі вивчення змін біоценозу шкіри і кишечника та імунного статусу.

Для досягнення мети було вивчено особливості біоценозу шкіри у хворих на алергодерматози та біологічні особливості мікрофлори, виявленої у хворих; визначено властивості та ферментативні особливості флори, що колонізує шкіру; вивчено поліморфізм генів толл-подібних рецепторів, а також сироватковий рівень прозапального цитокіну ІЛ-17А та з'ясовано їх участь у розвитку запалення; вивчено можливості та вдосконалено методи корекції порушень мікробіоценозу шкіри і кишечника шляхом ступінчастої сорбційної терапії у складі традиційного лікування, а також динаміку біоценозу шкіри при використанні комбінованих зовнішніх препаратів і монопрепаратів, що містять кортикостероїди та протимікробні засоби, і розроблено рекомендації щодо альтернативного методу комплексного зовнішнього лікування.

Були застосовані методи клінічної, загальної лабораторної діагностики, мікробіологічні, імунологічні дослідження, молекулярно-генетична діагностика для визначення мутацій, а також сучасні методи статистичної обробки і аналізу медичних даних.

У дослідженні взяли участь 154 хворих на алергодерматози, у тому числі: 50 (32,5 %) хворих на АД, 52 (33,8 %) хворих на ІЕ, 52 (33,8 %) хворих на МЕ.

У структурі хворих переважали жінки – 88 (57,1 %), чоловіків було 66 (42,9 %). Середній вік пацієнтів становив  $(42,8 \pm 16,6)$  років, у тому числі: до 44 років – 88 (57,1 %); від 45 до 59 років – 34 (22,1 %); від 60 до 74 років – 29 (18,8 %); 75 років і більше – 3 (1,9 %). Суттєвої різниці за статтю залежно від діагнозу не виявлено. Переважали пацієнти віком 18–44 років серед всіх хворих, особливо серед хворих на АД та ІЕ (78,0 та 55,8 % відповідно). Серед хворих на МЕ помітне зростання питомої ваги хворих віком 60–74 років. Додатковий аналіз цього показника у групах залежно від діагнозу виявив, що середній вік хворих на АД склав  $(36,1 \pm 16,5)$  років, що було недостовірно менше, ніж у хворих на ІЕ –  $(41,8 \pm 14,0)$  років ( $p = 0,061$  за t-критерієм), та достовірно менше, ніж у хворих на МЕ –  $(50,2 \pm 16,2)$  роки ( $p < 0,001$  за t-критерієм).



Залежно від віку початку захворювання виявлено переважання серед хворих на АД та ІЕ пацієнтів, що хворіють з дитинства, а серед хворих на МЕ – збільшена частка хворих з початком захворювання у віці 60–74 роки. Також виявлено достовірні відмінності між групами пацієнтів за основним діагнозом залежно від тривалості захворювання – найбільш помітно переважання серед хворих на АД пацієнтів, що хворіють більше 6 років (з дитинства), а серед хворих на МЕ – збільшена частка хворих із тривалістю захворювання 1–5 років.

У хворих на АД загострення захворювання 1–2 рази на рік спостерігалися у 52 %, при ІЕ – у 48,1 % пацієнтів. У пацієнтів з МЕ спостерігалося збільшення частки пацієнтів із загостреннями 3–4 рази на рік та тривалий перебіг з ремісією до 2 міс (42,4 %).

Крім цього, у хворих на АД та ІЕ загострення найчастіше спостерігалися навесні та восени.

В окремих хворих, що увійшли у дослідження, виявлено ознаки спадковості основного захворювання – наявність подібного захворювання у батьків або у близьких родичів. Цей фактор був найбільш розповсюджений серед хворих на АД: алергодерматози та/або інші алергічні захворювання у батьків відмічено в 16,0 % хворих, у близьких родичів – у 12,0 % хворих. Найменше цей фактор спостерігався серед хворих на МЕ (7,6 % у батьків та близьких родичів).

Помітні відмінності залежно від діагнозу відмічено при аналізі причин загострень основного захворювання. У хворих на АД найчастішою причиною загострення було поєднання стресових ситуацій із харчовою алергією (22,0 %), у хворих на ІЕ – стрес (32,7 %), у хворих на МЕ найчастіше загострення спостерігалися під впливом кількох факторів (17,3 %). Крім цього, у хворих на МЕ досить часто безпосередня причина захворювання залишалася невідомою (26,9 %), тимчасом як при АД вона була нез'ясованою лише у 12,0 % хворих, а у хворих на ІЕ – у 7,7 % випадків. Також привертає увагу, що при алергодерматозах загалом незалежно від основного діагнозу досить частою причиною загострень було кілька факторів (стрес, харчова алергія, хімічні сполуки, фармпрепарати та інше в різноманітних поєднаннях). Такий анамнез відмічено у 20,0 % хворих на АД, у 15,4 % хворих на ІЕ та у 17,3 % хворих на МЕ. Крім цього, слід відмітити, що сезонні причини загострень (насамперед загострення алергії навесні та восени) серед досліджених хворих виявлено лише у хворих на АД.

Залежно від наявності супутньої патології та її частоти між групами залежно від основного діагнозу також виявлено достовірні відмінності. Найбільш помітно серед хворих на АД збільшення частоти захворювань травної системи (патологія ШКТ та печінки), які було виявлено у 36,0 %. Ця патологія була менш частою серед хворих на ІЕ (19,2 %) та МЕ

(15,4 %), однак серед цих пацієнтів вона також спостерігалася частіше, ніж інші захворювання. Також слід відмітити збільшення серед хворих на ІЕ глистних інвазій, а серед хворих на МЕ – мікозів різної локалізації.

Аналізуючи клінічні прояви АД, який був основним діагнозом у 50 хворих, слід зазначити, що найбільш важким проявом АД були ліхеніфікації, які спостерігалися у 98 % хворих, причому в 32 % випадків їх вираженість була середньою та у 60 % – тяжкою. У всіх хворих спостерігалися екскоріації. Вираженість цього симптому у 54 % хворих була середньою та у 46 % – тяжкою. Не менш частим проявом була еритема, яка спостерігалась у всіх хворих, а її вираженість лише в одного хворого була легкою, у 42 % – середнього ступеня та у 56 % – важкою.

Серед клінічних проявів ІЕ найбільш важкою була еритема, вираженість якої у 36,5 % хворих була тяжкою та у 40,4 % – середньої важкості. Вираженість інфільтрації, папулоутворення та набряку була важкою у 28,9 % пацієнтів, а у 44,2 % хворих вона була середньої важкості. Екскоріації та ліхеніфікації були важкими у 23,1 % пацієнтів, середньої важкості – у 40,4 %. У 44,2 % хворих виявлено виражені везикулярні висипання та інтенсивне мокнуття, у 38,5 % хворих ці прояви оцінено як середньої тяжкості.

Виражені клінічні прояви виявлялися у хворих на МЕ. Найбільш важким клінічним проявом у цих хворих була еритема. Вираженість її була тяжкою у 59,6 % пацієнтів, інфільтрації, папулоутворення та набряку – у 48,1 %, екскоріацій та ліхеніфікацій – у 46,2 % хворих. Середня вираженість цих симптомів спостерігалась у 34,6, 42,3 та 34,6 % пацієнтів відповідно. Вираженість везикулярії та мокнуття у 38,5 % хворих на МЕ оцінено як тяжку, у 36,5 % випадках ці прояви оцінено як середньої тяжкості та у 21,2 % – як легкі.

У хворих на АД загальна тяжкість захворювання за шкалою SCORAD при надходженні на лікування у середньому складала ( $50,8 \pm 18,2$ ) бали, у тому числі у 5 (10,0 %) – менше 20 балів (легкий перебіг), у 8 (16,0 %) – перебіг середньої тяжкості та у 37 (74,0 %) – тяжкий перебіг захворювання.

У хворих на ІЕ загальна тяжкість захворювання за шкалою EASI на початку лікування складала у середньому ( $43,2 \pm 16,7$ ) балів, у тому числі у хворих з легким перебігом (до 20 балів за шкалою EASI) було 4 (7,7 %), середньої тяжкості – 18 (34,6 %) (від 20 до 40 балів за шкалою EASI) та з тяжким перебігом (більше 40 балів за шкалою EASI) – 30 (57,7 %).

Загальна тяжкість захворювання за шкалою EASI у хворих на МЕ на початку лікування складала у середньому ( $54,2 \pm 15,3$ ) балів, у тому числі у 2 (3,8 %) перебіг оцінено як легкий, у 7 (13,5 %) – середньої тяжкості та у 43 (82,7 %) – як тяжкий. Таким чином, у більшості хворих на початку лікування вираженість окремих клінічних проявів та тяжкість перебігу захворювання оцінювалась у більшості випадків як тяжка, рідше – середньої тяжкості.

У результаті бактеріологічних досліджень ізольовано 757 лабораторних штамів мікроорганізмів – представників 6 родів.

При бактеріологічному дослідженні виділень зів пацієнтів усіх груп до лікування у більшості випадків не виявлено значимих порушень як у кількісному, так і якісному складі мікроорганізмів. Найчастіше до складу даного біотопу входили непатогенні стрептококи: *S. mitis* (55,7 %), *S. mutans* (31,4 %), *S. oralis* (7,1 %) та *S. anginosus* (2,9 %), що формували асоціації з непатогенними представниками роду *Neisseria* та *Staphylococcus*, *Micrococcus* і *Corynebacterium*. Лише у п'яти пацієнтів були виявлені представники умовно-патогенної мікрофлори з вираженим патогенним потенціалом у складі ценозу зів – *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* та *S. pyogenes*. Ступінь загального мікробного обсіменіння становила від  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^7$  КУО/мл.

При дослідженні виділень з носа пацієнтів даних груп було вилучено 82 лабораторних штами стафілококів, серед яких переважно більшість склали *S. epidermidis* – 32,9 %, *S. aureus* – 17,1 %, *S. haemolyticus* – 17,1 %. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від  $1 \times 10^3$  до  $1 \times 10^6$  КУО/мл. Важливо зауважити, що найчастіше *S. aureus* вилучався від хворих на АД, при цьому в 19,4 % обстежених (6 з 31 особи) збудник було виявлено паралельно в носових ходах і на шкірі.

При дослідженні складу шкірного біотопу хворих до лікування було отримано 212 лабораторних штамів мікроорганізмів з переважанням стафілококової складової (85,8 %). Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^8$  КУО/мл. Серед вилучених різновидів стафілококів у ценозі шкіри переважали *S. aureus*, *S. haemolyticus* та *S. epidermidis*. При розгляданні складу шкірної біоти хворих на екзему та АД до лікування спостерігався зсув у складі шкірної біоти з переважанням найбільш агресивних видів, питома вага яких склала 69,2 %, з домінуванням *S. aureus* (42,6 % лабораторних штами) у хворих на АД та 36,1 і 37,9 % відповідно у хворих на ІЕ та МЕ. Важливо зауважити, що саме у групі пацієнтів з АД відмічалися більш виражені порушення у складі біотопу верхніх дихальних шляхів з ізоляцією лабораторних штамів *S. aureus*, які мали однаковий профіль антибіотикорезистентності зі шкірними різновидами збудника, що може свідчити про персистенцію збудника у різних екоотопах вегетування макроорганізму. Поява нерезидентних видів стафілококів з більш високим патогенним потенціалом на уражених ділянках шкіри було відмітною особливістю для більшості хворих на розповсюджені дерматози з переважанням *S. aureus* у біоті шкіри хворих на АД.

У результаті проведених досліджень встановлено, що стафілококи виявили високу резистентність до пеніциліну та макролідів (73,3 та 52,5 % відповідно), помірну до аміноглікозидів, тетрациклінів та лінкозамідів

(51,7, 48,0 та 32,5 % відповідно). Найбільшу чутливість штами показали до фузидієвої кислоти (93,3 % штамів). Загальна кількість штамів, резистентних до оксациліну (*MRSA* + *MR-CNS*), склала 27,2 % (49 штамів). Важливо зауважити, що серед метицилінрезистентних штамів 12 (24,5 %) мали ознаки MLS-резистентності (резистентність до макролідів, що часто поширюється на споріднені з макролідами лінкозаміди та стрептограмін В), а 2 штами мали екстенсивну резистентність, при цьому переважну більшість цих штамів було ізольовано від хворих на АД.

Дослідження мікробіоти кишечника виконано у 30 хворих на алергодерматози, у тому числі в 11 хворих на АД, 13 хворих на ІЕ та у 6 хворих на МЕ.

Порушення мікробіоценозу товстого кишечника було виявлено у всіх хворих: дисбактеріоз I ступеня – у 3 (10,0 %), II ступеня – у 16 (53,3 %) обстежених, III ступеня – в 11 (36,7 %). Дисбіотичні порушення характеризувалися зниженням кількісного вмісту індигенної мікрофлори, що стосувалось аеробних та анаеробних бактерій.

Найбільш часто виявлялося зниження біфідобактерій – у 9 осіб (30,0 %), зниження показників висіваності лактобактерій виявлено у 4 хворих (10,5 %). Вміст у кишечнику нормальної кишкової палички було знижено у 3 (13,3 %) обстежених. Також у 25 (83,3 %) хворих було виявлено зростання кількості умовно-патогенних бактерій (*H. alvei*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *E. aerogenes*). На тлі кількісного дисбалансу мікрофлори виявлялися зміни в якісному складі: у 9 (30,0 %) обстежених виявлялась кишкова паличка з гемолітичними властивостями, у 6 (20,0 %) пацієнтів – лактозонегативна та у 2 (6,7 %) хворих – кишкова паличка зі зниженою ферментативною активністю. Звертає на себе увагу частота виявлення грибів роду *Candida*. Дані гриби було ізольовано у 22 (73,3 %) обстежених. Також у 13,3 % випадків було вилучено *S. aureus*. Крім того, у 2 хворих було виявлено патогенні ентеробактерії (*S. enteritidis*), а у 3 (10,0 %) пацієнтів – мікроорганізми роду *Clostridium*. Таким чином, у більшості хворих на алергодерматози, що увійшли у дослідження, особливо у хворих на АД, виявлено ознаки порушень мікробіоценозу. Ці порушення полягали у пригніченні індигенної мікрофлори та активації умовно-патогенної мікрофлори з високим патогенним потенціалом. У багатьох випадках ці зміни були універсальними, тобто спостерігались у всіх біотопах (на шкірі, у виділеннях із зівя, носа та у вмісті товстої кишки).

Дослідження вмісту ІІ-17А виконано у 33 хворих на АД, 39 хворих на ІЕ, 36 хворих на МЕ та у 23 практично здорових людей (контрольна група). За результатами статистичного аналізу вміст ІІ-17А коливався в досить широких межах. У контрольній групі практично здорових осіб він складав у середньому ( $13,0 \pm 8,9$ ) пг/мл (від 1,3 пг/мл до 27,0 пг/мл). У хво-

рих на АД він складав у середньому ( $113,7 \pm 60,6$ ) пг/мл; у хворих на ІЕ – ( $85,6 \pm 49,6$ ) пг/мл, а у хворих на МЕ – у середньому ( $100,1 \pm 39,8$ ) пг/мл.

Перш за все привертає увагу, що незалежно від діагнозу рівень ІЛ-17А у середньому був достовірно більшим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$  за *t*-критерієм). Найбільші значення відмічені у хворих на АД, дещо менші – у хворих на МЕ та ІЕ (різниця концентрації ІЛ-17А між хворих залежно від діагнозу статистично не значима –  $p > 0,05$  за *t*-критерієм).

За даними кореляційного аналізу було виявлено пряму залежність вмісту ІЛ-17А та тяжкістю захворювання: у хворих на АД –  $r_p = 0,681$  ( $p < 0,001$ ) та  $r_p = 0,722$  ( $p < 0,001$ ) з величиною SCORAD; у хворих на ІЕ –  $r_p = 0,400$  ( $p = 0,003$ ) та  $r_p = 0,423$  ( $p = 0,002$ ) з величиною EASI; у хворих на МЕ –  $r_p = 0,613$  ( $p < 0,001$ ) та  $r_p = 0,613$  ( $p < 0,001$ ) з величиною EASI. Така залежність також підтверджувалася розподілом середніх значень вмісту ІЛ-17А залежно від тяжкості алергодерматозу.

При легкому перебігу АД вміст ІЛ-17А склав у середньому ( $19,2 \pm 5,1$ ) пг/мл, що майже не відрізнялося від аналогічного показника в контрольній групі ( $p = 0,079$  за *t*-критерієм). При середньоважкому перебігу він зростав до ( $64,3 \pm 25,1$ ) пг/мл, а при важкому сягав ( $137,1 \pm 50,2$ ) пг/мл ( $p < 0,001$  за *t*-критерієм з контрольною групою та з хворими з легким перебігом захворювання).

У хворих на ІЕ при легкому перебігу захворювання рівень ІЛ-17А складав у середньому ( $15,6 \pm 6,1$ ) пг/мл, не відрізняючись від аналогічного показника контрольної групи ( $p = 0,782$  за *t*-критерієм). При середньоважкому перебігу він зростав до ( $76,4 \pm 37,5$ ) пг/мл, при важкому – ( $100,5 \pm 50,4$ ) пг/мл ( $p < 0,001$  за *t*-критерієм з контрольною групою та з хворими з легким перебігом). У хворих на МЕ ці показники становили ( $11,6 \pm 1,9$ ), ( $63,5 \pm 29,6$ ) та ( $110,1 \pm 33,1$ ) пг/мл у відповідні терміни з аналогічними результатами порівняння з контрольною групою. У хворих на алергодерматози під час загострення захворювання спостерігалось значне збільшення вмісту ІЛ-17А в сироватці крові. Це збільшення мало значиму пряму кореляцію з тяжкістю перебігу захворювання, що свідчить про важливість імунного механізму в патогенезі захворювання та ролі прозапальних цитокінів. Ступінь цих порушень також залежить від вираженості порушень мікробіоценозу, що є доказом необхідності його корекції.

Дослідження поліморфізму гена *TLR 1-I602S* виконано у 39 хворих, у тому числі у 9 хворих на АД, в 11 хворих на ІЕ та у 19 хворих на МЕ. Контрольну групу склала 41 практично здорова особа. У хворих на алергодерматози (в цілому) генотип SS виявлено у 12 (30,8 %) випадках, генотип IS – у 23 (59,0 %), а генотип ІІ – у 4 (10,2 %) випадках, тобто переважали менш активні варіанти генотипу TLR1-I602S на відміну від розподілу генотипів у контрольній групі, в якій переважали активний генотип ІІ – 27 (65,8 %) випадків; найменш активний генотип SS виявлено

у 5 (12,2 %), а генотип IS – у 9 (22,0 %) випадках (різниця поліморфізму гена TLR1-I602S у хворих на алергодерматози статистично достовірна порівняно з контрольною групою –  $\chi^2=26,038$ ,  $p < 0,001$ ). Залежно від діагнозу у хворих на АД активного генотипу гена TLR1-I602S II не було, генотип IS виявлено у 7 (77,8 %) випадках, а генотип SS – у 2 (22,2 %) випадках. При ІЕ активного генотипу також не було, при цьому значно збільшилася частота малоактивного генотипу SS – 6 (54,5 %) хворих, генотип IS виявлений у 5 (45,5 %) випадках. При МЕ генотип II та SS виявлялися з однаковою частотою – по 4 (21,1 %) хворих, а генотип IS – в 11 (57,9 %) хворих (різниця між групами залежно від діагнозу статично не значима –  $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$  у всіх порівняннях). При цьому зберігалася статистично значима різниця розподілу генотипів гена TLR1-I602S незалежно від діагнозу порівняно з контролем АД –  $\chi^2 = 13,645$ ,  $p = 0,002$ ; ІЕ –  $\chi^2 = 16,377$ ,  $p < 0,001$ ; МЕ –  $\chi^2 = 10,755$ ,  $p = 0,005$ ).

У хворих на АД у зв'язку з малою кількістю спостережень суттєвих закономірностей не виявлено. У хворих на ІЕ статистично значимих відмінностей поліморфізму залежно від тяжкості перебігу захворювання не виявлено ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). У хворих на МЕ привертало увагу, що активний генотип гена TLR1-I602S переважно виявлявся у хворих із тяжким перебігом захворювання (з оцінкою за EASI більше 40 балів) – у 3 випадках (75 %) із загальної кількості з таким генотипом, але в цілому розподіл поліморфізму залежно від тяжкості також статистично значимо не розрізнявся ( $p > 0,05$ ). Таким чином, аналіз поліморфізму гена TLR1-I602S у хворих на алергодерматози виявив превалювання неактивних та малоактивних генотипів порівняно з контрольною групою досліджених. Активний генотип спостерігався тільки у хворих на МЕ, причому переважно при важкому перебігу захворювання.

У хворих на АД та ІЕ спостерігалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обсіменіння біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою.

У хворих на МЕ головною особливістю є те, що активний генотип найчастіше спостерігався при тяжкому перебігу захворювання, що можна пояснити наявністю дисбалансу прозапальних факторів, які утворюються під час активації TLR1, та протизапальних факторів на фоні аутоімунних порушень у цих хворих. Непрямим доказом цих взаємовідносин є значний рівень прозапального ІЛ-17А, що був виявлений у цих хворих. Слід зазначити, що TLR є першими рецепторами для виявлення потенційних патогенів та ініціюють імунну відповідь, формують зв'язок між вродженою і адаптивною імунною відповіддю, а також відіграють важливу роль у патофізіології інфекційних і запальних захворювань [174].

За результатами аналізу клініко-лабораторних показників хворих на алергодерматози під час загострення до початку лікування незалежно від діагнозу виявлено загальні особливості: порушення мікробіоценозу шкіри, яке часто сполучалося з порушенням мікробіоценозу інших біотопів, у тому числі товстої кишки; наявність активації прозапального механізму патогенезу захворювання; залежність тяжкості перебігу захворювання від вираженості дисбіотичних та імунних порушень; наявність активних генотипів гена TLR1-I602S у хворих на АД та ІЕ та схильність до важкого перебігу захворювання у хворих на МЕ з активним генотипом гена TLR1-I602S.

Враховуючи мету і задачі дослідження та загальні особливості, які також є свідченням необхідності спрямованої корекції порушень в окремих хворих та стало підставою для обґрунтування ефективності диференційованої терапії, увагу привернув досить розповсюджений метод лікування дисбіотичних порушень – ентеросорбція. Завдяки елімінації ендогенних та екзогенних токсинів ентеросорбція сприяє покращанню загального стану та перебігу патологічного процесу [58]. На відміну від раніше застосованих методів ентеросорбційної терапії було запропоновано ступінчасту ентеросорбцію із застосуванням сорбентів з різними властивостями: атоксилу та еліміналь гелю. При призначенні ентеросорбції також враховувалася наявність супутньої патології ШКТ, яка була виявлена у багатьох хворих на алергодерматози (як окрема патологія або в поєднанні з іншими супутніми захворюваннями).

Запропонований спосіб ступінчастої ентеросорбції передбачав прийом атоксилу по 1 флакону на день протягом 3 днів з наступним прийомом еліміналь гелю по 1 стик-пакету 3 рази на день протягом 14 днів.

Ступінчасту ентеросорбцію призначено 30 пацієнтам, які увійшли в основну (Ia) групу, у тому числі 11 хворим на АД, 12 хворим на ІЕ та 7 хворим на МЕ. Групу порівняння склали 20 пацієнтів, які отримали традиційне лікування без застосування сорбційної терапії (Iб група).

На початку лікування тяжкість АД за шкалою SCORAD у хворих Ia групи складала ( $48,4 \pm 14,4$ ) балів; у хворих Iб групи – ( $44,6 \pm 22,6$ ). Тобто вихідний рівень тяжкості АД у хворих Ia групи був більшим, ніж у Iб групі, але статистично не достовірним ( $p=0,140$  за t-критерієм). На 7-му добу лікування величина SCORAD в Ia групі знизилась у середньому на ( $66,0 \pm 9,7$ ) %, у Iб групі – на ( $21,0 \pm 12,0$ ) %. На 14-у добу лікування тяжкість захворювання за шкалою SCORAD в Ia групі у середньому складала ( $7,1 \pm 1,5$ ) балів що було достовірно менше ( $p < 0,05$  за t-критерієм), ніж у Iб групі – ( $15,9 \pm 9,6$ ) балів. Тобто застосування ступінчастої сорбційної терапії призвело до більш швидкого та більш значного зменшення основних клінічних проявів АД.

Ступінчаста сорбційна терапія виявилась ефективною й у хворих на ІЕ. Початкова тяжкість захворювання за шкалою EASI Іа групи становила ( $42,4 \pm 16,1$ ) бали; у групі Іб – ( $38,2 \pm 18,1$ ) бали ( $p > 0,05$  за t-критерієм). На 7-му добу лікування у хворих Іа групи, яким призначалась ступінчаста сорбційна терапія, вираженість клінічних проявів знизилась у середньому на ( $49,8 \pm 8,9$ ) %, у групі Іб на ( $12,9 \pm 4,3$ ) % – до ( $22,6 \pm 9,4$ ) та ( $32,8 \pm 14,6$ ) балів відповідно ( $p < 0,001$  за t-критерієм). На 14-у добу лікування тяжкість захворювання за шкалою EASI знизилась до ( $8,7 \pm 5,6$ ) балів у Іа групі та ( $13,7 \pm 9,8$ ) балів в групі Іб ( $p > 0,05$  за t-критерієм).

Подібну динаміку клінічних проявів виявлено у хворих на МЕ. На початку лікування тяжкість захворювання за шкалою EASI у середньому складала в Іа групі ( $50,6 \pm 12,8$ ), у хворих на МЕ у групі Іб – ( $48,5 \pm 12,3$ ) бали ( $p > 0,05$  за t-критерієм). На 7-му добу лікування в результаті застосування ступінчастої сорбційної терапії в Іа групі середня тяжкість клінічних проявів МЕ за шкалою EASI знизилась на ( $39,8 \pm 16,9$ ) %, у групі Іб на ( $19,0 \pm 6,5$ ) % до ( $28,0 \pm 5,2$ ) та ( $42,6 \pm 14,9$ ) балів відповідно. На 14-у добу величина EASI складала у середньому ( $12,1 \pm 6,1$ ) бали в Іа групі та ( $10,3 \pm 4,4$ ) бали у групі Іб ( $p > 0,05$  за t-критерієм на 7-му та 14-у добу).

Крім цього, ефективність ступінчастої сорбційної терапії підтверджено результатами дослідження мікробіоценозу. Встановлено, що в результаті лікування найбільш суттєві зміни відбулися в мікробіоценозі шкіри та кишечника.

У хворих групи Іб після проведення традиційної терапії без використання ентеросорбції відмічалися деякі позитивні зміни у складі ценозу шкіри, але більш виражені зміни відбулися у групі пацієнтів Іа, що отримували ступінчасту ентеросорбцію: кількість штамів *S. aureus* знизилася з  $42,6$  до  $35,7$  % та  $30,0$  % у пацієнтів з АД, з  $36,1$  до  $30,7$  та  $23,1$  % у хворих на ІЕ. Частота вилучення штамів *S. epidermidis* мала зворотну залежність. Так, кількість вилучень зросла з  $22,9$  до  $40,0$  % у хворих на АД, з  $22,1$  до  $38,4$  % у хворих на ІЕ та з  $20,7$  до  $33,3$  % у пацієнтів з МЕ. Спостерігалася нормалізація основних показників мікроценозу кишечника: збільшилася кількість біфідо- та лактобактерій, були відсутні *S. aureus*, умовно-патогенні ентеробактерії, лактогенативні кишкові палички та варіанти зі зниженою ферментативною активністю. Ступінчаста сорбційна терапія була більш ефективною у хворих на АД.

Вивчення вмісту ІЛ-17А у процесі лікування в цих групах хворих також дозволило виявити певні закономірності. На початку лікування рівень цього цитокіну у хворих Іа групи складав ( $179,7 \pm 29,3$ ) пг/мл, у групі Іб ( $114,2 \pm 30,4$ ) пг/мл ( $p < 0,05$  за t-критерієм між групами Іа та Іб). На 14-у добу лікування рівень ІЛ-17А знизився на ( $85,8 \pm 8,0$ ) % до ( $24,0 \pm 9,5$ ) пг/мл, у групі Іб – на ( $79,3 \pm 10,3$ ) % до ( $23,2 \pm 11,2$ ) пг/мл ( $p > 0,05$  за t-критерієм). У хворих на ІЕ на початку лікування в Іа групі рівень ІЛ-17А складав у середньому ( $88,9 \pm 34,4$ ) пг/мл; у групі Іб – ( $94,9 \pm 38,5$ ) пг/мл. На 14-у



добу лікування в Іа групі він знизився на  $(79,0 \pm 4,2)$  % до  $(18,2 \pm 16,7)$  пг/мл, у групі Іб – у середньому на  $(61,7 \pm 24,8)$  % до  $(39,7 \pm 29,7)$  пг/мл ( $p > 0,05$  за t-критерієм). У хворих на МЕ Іа групи на початку дослідження рівень ІЛ-17А складав у середньому  $(130,3 \pm 24,9)$  пг/мл; у групі Іб –  $(90,6 \pm 20,3)$  пг/мл. Через 14 діб лікування в Іа групі він знизився в середньому на  $(88,1 \pm 3,7)$  % до  $(15,4 \pm 5,2)$  пг/мл; у хворих групи Іб – на  $(71,3 \pm 13,9)$  % до  $(30,8 \pm 19,9)$  пг/мл ( $p < 0,05$  за t-критерієм).

Таким чином, застосування ступінчастої ентеросорбції у хворих на алергодерматози сприяє поліпшенню динаміки клінічних проявів захворювання, більш якісному відновленню мікробіоценозу шкіри і кишечника та нормалізації рівня ІЛ-17А. Усе це приводить до більш швидкого покращання стану пацієнтів, сприяє швидкому усуненню ознак загострення алергодерматозів та свідчить про доцільність застосування ступінчастої ентеросорбції в комплексі лікування хворих на АД, ІЕ та МЕ.

Був застосований метод етапної зовнішньої терапії, який переважав при значних порушеннях мікробіоценозу шкіри з наявністю патогенної та/або умовно-патогенної мікрофлори (переважно грампозитивної): на першому етапі застосовувався препарат фузидієвої кислоти у вигляді мазі або крему 2 рази на день протягом 7 днів, чергуючи із застосуванням топічного стероїду у вигляді мазі або крему. На другому етапі застосовувався тільки топічний стероїд протягом 7 днів за схемою відповідно до інструкції виробника.

Раннє застосування антибактеріальних препаратів при загостренні алергодерматозів може бути особливо корисним при наявності дефекту вродженого імунітету будь-якої природи. Зокрема, це є корисним при наявності малоактивних та, особливо, неактивних генотипів TLR1-I602S, що також необхідно враховувати при визначенні тактики лікування.

Другим обов'язковим компонентом зовнішньої терапії були топічні стероїди.

Етапна зовнішня терапія була призначена 67 хворим, у тому числі 24 хворим на АД, 18 хворим на ІЕ та 25 хворим на МЕ, які склали Па групу. У всіх інших випадках (37 хворих) для лікування алергодерматозів під час загострення застосовувався комбінований препарат (який містив протимікробний інгредієнт та топічний стероїд) згідно з інструкцією виробника – Пб група, у тому числі 9 хворих на АД, 15 хворих на ІЕ та 13 хворих на МЕ.

На початку лікування тяжкість АД за шкалою SCORAD у хворих Па групи становила  $(46,3 \pm 17,8)$  (від 18,7 до 65,4; 95 % ДІ 44,5–59,6), що було більше, ніж у хворих Пб групи –  $(42,1 \pm 18,2)$ . На 7-му добу лікування величина SCORAD у Па групі знизилась у середньому на  $(63,5 \pm 0,9)$  % до  $(23,7 \pm 8,4)$  бали, у Пб групі також зареєстровано позитивну динаміку, але величина SCORAD знизилась у меншому ступені – у середньому на  $(17,7 \pm 8,7)$  % до  $(34,5 \pm 15,5)$  балів. При цьому різниця між величиною

SCORAD у цей термін між Па та Пб групами була достовірною ( $p = 0,015$  за  $t$ -критерієм).

На 14-у добу лікування тяжкість захворювання за шкалою SCORAD в Па групі складала ( $6,4 \pm 3,2$ ) бали, що було достовірно менше ( $p < 0,001$  за  $t$ -критерієм), ніж у Пб групі – ( $22,4 \pm 11,8$ ) балів.

Динаміку клінічних проявів під впливом етапної зовнішньої терапії у хворих на ІЕ відображає тяжкість захворювання за шкалою EASI на початку дослідження у Па групі, яка становила ( $40,7 \pm 18,8$ ) балів (від 11,4 до 69,4; 95 % ДІ 31,3–50,1 бали); у Пб групі – ( $47,1 \pm 14,0$ ) балів (від 23,1 до 67,2; 95 % ДІ 39,3–54,8 балів). На 7-у добу у хворих Па групи після 7 діб лікування із застосуванням етапної зовнішньої терапії загальна тяжкість захворювання за шкалою EASI знизилася на ( $51,0 \pm 12,6$ ) % – до ( $18,6 \pm 7,9$ ) балів. Через 14 діб лікування вона складала ( $10,6 \pm 4,5$ ) балів. При застосуванні зовнішньої терапії комбінованим препаратом (Пб група) на 7-му добу лікування середня тяжкість захворювання зменшилась на ( $15,4 \pm 9,1$ ) % – до ( $38,7 \pm 12,0$ ) балів, на 14-у добу вона знизилася до ( $8,9 \pm 5,0$ ) балів.

Застосування етапної зовнішньої терапії у хворих на МЕ також призвело до доброї динаміки клінічних проявів захворювання.

На початку лікування тяжкість захворювання за шкалою EASI у середньому складала у Па групі ( $54,7 \pm 15,2$ ) бали (від 18,4 до 76,5 балів; 95 % ДІ 48,4–61,0 балів), що не відрізнялося від аналогічного показника у хворих Пб групи – ( $58,3 \pm 13,9$ ) балів ( $p > 0,05$  за  $t$ -критерієм).

На 7-му добу середня тяжкість захворювання за шкалою EASI у пацієнтів Па групи знизилась на ( $52,9 \pm 14,0$ ) % до ( $24,5 \pm 7,8$ ) балів та на 14-у добу до ( $14,9 \pm 7,5$ ) балів. На 7-му добу цей показник був достовірно меншим, ніж у пацієнтів Пб групи – ( $49,4 \pm 12,3$ ) бали ( $p < 0,05$  за  $t$ -критерієм), у яких цей показник знизився на ( $15,5 \pm 4,6$ ) %, на 14-у добу величина EASI становила ( $16,2 \pm 13,9$ ) балів ( $p > 0,05$  за  $t$ -критерієм порівняно з Па групою).

Застосування розробленого методу зовнішньої терапії також сприяло нормалізації мікробіоценозу шкіри: кількість штамів *S. aureus* знизилася з 48,8 до 17,6 % у пацієнтів на АД, з 18,7 до 13,3 % у хворих на ІЕ та з 21,4 до 6,7 % у хворих на МЕ, проти з 50,0 до 35,7 % у пацієнтів на АД, з 11,1 до 9,7 % у хворих на ІЕ та з 14,8 до 8,7 % у хворих на МЕ при лікуванні комбінованим місцевим засобом. Частота вилучення штамів *S. epidermidis* зросла з 24,4 до 52,9 % у хворих на АД, з 26,6 до 33,3 % у хворих на ІЕ при застосуванні етапної зовнішньої терапії проти з 18,8 до 28,6 % у хворих на АД та з 13,9 до 19,4 % у хворих на ІЕ при лікуванні комбінованим місцевим засобом.

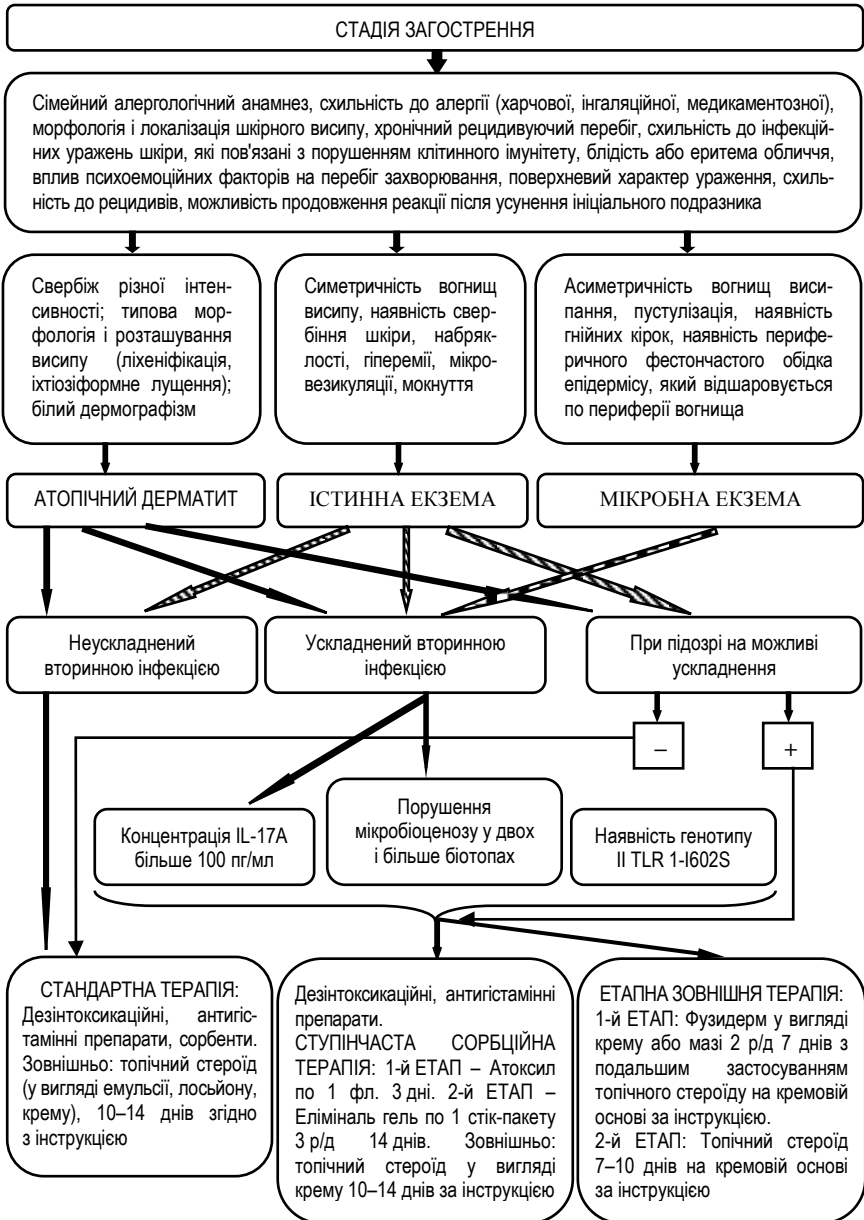
Вивчення вмісту ІЛ-17А у процесі лікування в цих групах хворих також дозволило виявити певні закономірності. У період загострення

(до початку лікування) рівень ІЛ-17А у хворих Па групи становив  $(100,7 \pm 49,7)$  пг/мл (95 % ДІ 79,7–121,7 пг/мл), що майже не відрізнялося від аналогічного показника Пб групи –  $(95,0 \pm 59,3)$  пг/мл ( $p > 0,05$  за t-критерієм). У результаті застосування етапної зовнішньої терапії (Па група) рівень ІЛ-17А на 14-у добу лікування знизився на  $(82,2 \pm 19,8)$  % до  $(18,9 \pm 7,8)$  пг/мл, при застосуванні комбінованого препарату – на  $(85,8 \pm 15,6)$  % до  $(15,3 \pm 7,9)$  пг/мл. Різниці між рівнем ІЛ-17А через 14 діб лікування між групами залежно від методу лікування не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм). На початку лікування у хворих на ІЕ Па групи рівень ІЛ-17А складав  $(78,5 \pm 54,6)$  пг/мл (від 6,8 до 169,6 пг/мл; 95 % ДІ 51,4–105,7 пг/мл), тобто спостерігалася дуже велика розбіжність індивідуальних значень. У результаті лікування на 14-у добу рівень ІЛ-17А знизився в середньому на  $(59,5 \pm 6,4)$  % до  $(24,3 \pm 25,9)$  пг/мл. При цьому статистично значимої різниці з аналогічним показником контрольної групи не виявлено ( $p > 0,05$  за t-критерієм). На початку дослідження у хворих на МЕ Па групи рівень ІЛ-17А складав  $(95,2 \pm 37,4)$  пг/мл (від 10,2 до 161,2 пг/мл; 95 % ДІ 79,8–110,6 пг/мл). Через 14 діб лікування він знизився в середньому на  $(80,7 \pm 13,8)$  % до  $(16,9 \pm 15,6)$  пг/мл. У хворих Пб групи на 14-у добу він знизився до  $(28,4 \pm 20,4)$  пг/мл ( $p < 0,05$  за t-критерієм між Па та Пб групами).

При порівнянні ефективності двох підходів до зовнішньої терапії за результатами аналізу динаміки клінічних проявів алергодерматозів встановлено, що незалежно від діагнозу застосування етапної зовнішньої терапії приводить до більш швидкого та значного зниження тяжкості захворювання та регресу клінічних симптомів порівняно з групою пацієнтів, які отримували лікування комбінованим топічним препаратом.

Отримані результати свідчать, що при наявності виражених порушень мікробіоценозу шкіри у хворих з тяжким перебігом захворювання доцільна етапна зовнішня терапія; у разі порушень мікробіоценозу у двох та більше біотопах у поєднанні зі значним збільшенням рівня ІЛ-17А та при супутній патології ШКТ доцільна ступінчаста ентросорбція; при МЕ, особливо у хворих з наявністю значних порушень мікробіоценозу шкіри при виявленні активних генотипів TLR1-I602S, доцільною є етапна зовнішня терапія. Цей підхід було узагальнено у вигляді алгоритму лікування хворих на алергодерматози (рис. 8.1).

Наведені дані свідчать про достатньо високу ефективність запропонованих методів лікування пацієнтів з алергодерматозами. Ефективність комплексного диференційованого підходу до терапії АД, МЕ та ІЕ з урахуванням основних факторів підкреслює патогенетичну обґрунтованість, адекватність даних методів терапії і дозволяє рекомендувати їх до впровадження у практичну діяльність.



**Рис. 8.1.** Алгоритм вибору тактики лікування хворих на алергодерматози

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на алергодерматози з порушенням мікробіоценозу в різних біотопах рекомендується проводити дослідження вмісту прозапального ІЛ-17А в сироватці крові, як маркера загострення алергодерматозів. Таке обстеження з урахуванням виявлених патологічних змін дозволить прогнозувати подальший перебіг дерматозу та може слугувати показником ефективності терапії.

2. Аналіз поліморфізму гена *TLR 1-1602S* дозволяє прогнозувати подальший перебіг дерматозу і здійснювати диференційований підхід до призначення комплексного лікування хворим на алергодерматози.

3. Хворим на алергодерматози до комплексної терапії з метою корекції мікрофлори шкіри та кишечника, показників імунного статусу, за відсутності протипоказань до призначення (індивідуальної чутливості до компонентів, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, шлункових та кишкових кровотеч, кишкової непрхідності, хворим на фенілкетонурію) рекомендується спосіб ступінчастої ентеросорбції, який передбачає прийом атоксилу по 1 флакону на день протягом 3 днів з наступним прийомом еліміналь гелю по 1 стик-паketу 3 рази на день протягом 14 днів.

4. Хворим на алергодерматози особливо з дефектом вродженого імунітету, наявністю малоактивних та, особливо, неактивних генотипів *TLR1-1602S* з метою корекції мікрофлори шкіри, показників імунного статусу, більш швидкого усунення ознак загострення алергодерматозів до комплексної терапії доцільно призначати етапну зовнішню терапію: на першому етапі застосовувати препарат фузидієвої кислоти у вигляді мазі або крему 2 рази на день протягом 7 днів, чергуючи із застосуванням топічного стероїду у вигляді мазі або крему. На другому етапі застосовувати тільки топічний стероїд протягом 7 днів за схемою відповідно до інструкції виробника.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адашкевич ВП. Диагностические индексы в дерматологии. Москва : Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория Знаний, 2014. 352 с.
2. Бакалець ОВ. Особливості перебігу алергічних дерматозів на тлі цитомегаловірусної інфекції: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України 14.01.29 – клінічна алергологія. Київ, 2009. 20 с.
3. Бакиров ИШ, Рыбин АВ, Потатуркина-Нестерова НИ, Нестеров АС. Клинико-иммунологические особенности больных хроническими дерматозами. Фундаментальные исследования. 2010; 4: 17–21.
4. Балаболкин ИИ, Терлецкая РН, Дыбунова ЕЛ. Влияние экологических факторов на аллергическую заболеваемость детского населения Российской Федерации. Сибирское медицинское обозрение. 2008; 54 (6): 31–40.
5. Батыршина СВ, Хаертдинова ЛА, Маланичева ТГ, Халилова РГ. Атопический дерматит: оптимизация топической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 3: 102–111.
6. Батыршина СВ, Хаертдинова ЛА, Халилова РГ, и др. Микробиоценоз кожи у больных атопическим дерматитом и его коррекция. Практическая медицина. 2013; 1–4 (73): 33–37.
7. Белоусова ТА, Горячкина МА, Катранова ДГ. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 11 (3): 107–112.
8. Беляев ГМ. Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора). Дерматология та венерология. 2012; 2 (56): 7–26.
9. Болотная ЛА. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2014; 3 (54): 89–94.
10. Болотна ЛА. Мікробна екзема: можливості комбінованої топічної терапії. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2015; 1: 79–84.
11. Болотна ЛА, Осипенко ТС. Коррекция дисбиоза у больных атопическим дерматитом. 2014; 3: 67–68.
12. Волкославська ВМ. Про динаміку деяких показників стану шкірно-венерологічної допомоги за 2000–2015 рр. в Україні. Дерматология та венерология. 2016; 3 (73): 61–68.
13. Волкославська ВМ, Гутнев ОЛ. Про стан захворюваності та особливості перебігу деяких дерматозів у підлітків в Україні. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2013; 1: 16–20.

14. Вольбин СВ, Ващенко КФ. Вивчення мікробіоценозу шкіри хворих на вугрову хворобу. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2010; 2: 68–72.

15. Галлямова ЮА. Атопический дерматит и дисбактериоз. Лечащий Врач. 2010; 10: 14–16.

16. Гималова ГФ, Карунас АС, Хуснутдинова ЭК. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита. Медицинская генетика. 2012; 12: 18–26.

17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва : Практика, 1998. 459 с.

18. Дашко МО, Денисенко ОІ. Показники системного імунітету та фагоцитозу у хворих на підермії з різним ступенем змін біоценозу товстої кишки. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2014; 4 (56): 20–27.

19. Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Щоголева ОВ, та ін. Склад та функції мікробіоценозів різних біотопів макроорганізму та клінічна значимість їх порушень. Дерматологія та венерологія. 2015; 2 (68): 5–19.

20. Джораєва СК, Кутасевич Я.Ф., Олійник ІО, та ін. Вивчення факторів патогенності стафілококової мікрофлори шкіри у хворих на поширені дерматози. Дерматологія та венерологія. 2013; 1 (59): 20–25.

21. Джорджиева ОВ, Торгоєва ЛШ, Мельниченко ОО, Корсунская ИМ. Изучение микробиоценоза кожи и кишечника у больных атопическим дерматитом. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2012; 1: 32–35.

22. Калюжна ЛД. Місце топічних глюкокортикоїдів у лікуванні дерматитів різної етіології. Здоров'є жінчини. 2016; 8: 33–36. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2016\\_8\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_8_7).

23. Калюжна ЛД, Гречанська ЛВ. Підхід до розробки уніфікованого клінічного протоколу з діагностики та лікування атопічного дерматиту. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2016; 3: 44–46. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc\\_2016\\_3\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujdvc_2016_3_9).

24. Калюжная ЛД, Юрчик ЯН. Альтернативное решение для контроля фазы обострения при атопическом дерматите. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. 2014; 1: 36–39.

25. Катуніна ОР, Резайкіна АВ, Клыхалова ОИ. Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 5: 84–91.

26. Коган БГ, Верба ЕА. Новые европейские подходы в терапии резистентных форм аллергодерматозов. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013; 1 (48): 1377–143.

27. Коган БГ. Атопічний дерматит: акцент на безпечності лікування. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2013; 1 (48): 81–89.

28. Короткий НГ, Песляк МЮ. Псориаз как следствие включения  $\beta$ -стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза). Вестник дерматологии и венерологии. 2005; 1: 9–18.

29. Кочергин НГ, Черникова ЕА, Билалова УГ, и др. Атопический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция. Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2011; 2: 31–33.

30. Круглова ЛС. Симптомокомплекс дисбиоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции. Лечащий врач. 2012; 5. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2012/05/15435424>.

31. Куваева ИБ, Ладодо КС. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диетическая коррекция. Москва: Медицина, 1991. 240 с.

32. Кузнецова ЛВ. Сучасні методи лікування хворих на алергодерматози. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2014; 5 (7): 51–53.

33. Кунгуров НВ, Кениксфест ЮВ, Кохан ММ, Левчик НК, Белых ОА, Стукова ЕИ. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии. Лечащий врач. 2013; 11. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2013/11/15435855>.

34. Кутасевич ЯФ, Білосоров ОП, Мангушева ВЮ. Дослідження поліморфізму гену тол-подібного рецептору 1 TLR-1-I602S у хворих на алергодерматози. Art of Medicine. 2018; 3 (7): 63–65.

35. Кутасевич ЯФ, Джораєва СК, Мангушева ВЮ. Исследование состава микробиоты кожи и анализ ее антибиотикорезистентности у больных алергодерматозами. Експериментальна і клінічна медицина. 2018; 1 (78): 101–107.

36. Кутасевич ЯФ, Ищейкин КЕ, Зюбан ИВ, Мангушева ВЮ. Дифференцированный подход к диагностике и наружной терапии экземы. Дерматологія та венерологія. 2018; 1 (79): 50–55.

37. Кутасевич ЯФ, Ищейкин КС, Олійник Ю, Джораєва СК, Зюбан ИВ, Мангушева ВЮ. Особливості клінічних проявів атопічного дерматиту у пацієнтів з мутацією 2282del14 в гені філагрину. Дерматологія та венерологія. 2018; 2 (80): 19–25.

38. Кутасевич ЯФ, Мангушева ВЮ. Оптимизация наружной терапии больных экземой. World Science. 2017; 4(11) (27): 33–37.

39. Кутасевич ЯФ, Маштакова Ю, Джораєва СК, Мангушева ВЮ. Особливості складу ценозів кишечника та шкіри у хворих на алергодерматози. В кн.: Матеріали V ювілейного міжнар. мед. конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Київ, 2016: 84.

40. Кутасевич ЯФ, Олейник ИА, Маштакова ИА, Попова РК, Мангушева ВЮ. Эффективность эфферентной терапии больных в лечении



хронической экземы. Материалы наук.-практ. конф. "Дерматовенерология в розробках молодих науковців", м. Київ, 19–20 листопада 2015 р. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015; 3–4 (2): 118–119.

41. Кутасевич ЯФ, Олійник Ю, Джораєва СК, Мангушева ВЮ. Корекція мікробіоценозу кишечника методом ступінчастої елімінаційної терапії у хворих на алергодерматози. Медицина сьогодні і завтра. 2017; 3 (76): 109–115.

42. Кутасевич ЯФ, Олійник Ю, Джораєва СК, Мангушева ВЮ. Спосіб лікування хворих на алергодерматози з порушенням мікробіоценозу шкіри. Патент України на корисну модель № 120805, 27.11.2017.

43. Кутасевич ЯФ, Олійник Ю, Мангушева ВЮ. Східча ентоеросорбція в лікуванні хворих на поширені алергодерматози. Зб. робіт по матеріалам наук.-практ. конф. «Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку». м. Львів, 13–15 квітня 2016. Львів, 2016: 84.

44. Левченко ЛЮ, Измайлова ОВ, Шликова ОА, Кайдашев ПП. Поліморфізм 896A/G гена TLR4, а не 1196C/T гена TLR4 та 2258G/A гена TLR2 визначає тяжкий та ускладнений перебіг atopічного дерматиту у дітей. Цитология і генетика. 2013; 47 (3): 46–53.

45. Левченко ЛЮ, Микитюк МВ, Куценко НЛ, Кайдашев ПП. Особливості стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на atopічний дерматит. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2010; 4 (39): 14–20.

46. Летцель Х, Хергет Х. Управление симбиозом (лечение больных дисбиозом). Пер. с нем. Москва, 2009. 42 с.

47. Ливзан МА. Пробиотики: новые грани хорошо знакомых средств. Лечащий врач. 2010; 2. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2010/02/12157611>.

48. Литинська ТО. Вплив інфекції *Helicobacter pylori* на клінічний перебіг псоріазу, екзема справжньої та екзема інфекційної. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2015; 2 (57): 37–42.

49. Літус ОІ, Мартинюк ТМ, Бардова КО. Мікробіота шкіри та можливості її корекції пре- і пробіотиками при лікуванні хронічних дерматозів. International journal of antibiotics and probiotics. 2017; 1(1): 93–104. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/intjourantibpr\\_2017\\_1%281%29\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/intjourantibpr_2017_1%281%29_9).

50. Мангушева ВЮ, Зюбан ІВ. Особенности клинических проявлений atopического дерматита у пациентов с мутациями гена филаггрина. В: Зб. наук.-практ. конф. молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України. Журнал Національної академії медичних наук України. Київ, 2018: 60.

51. Мангушева ВЮ, Джораєва СН, Супрун КГ. Особенности видового состава биотопа кожи у больных распространенными алергодерматозами. В кн.: Матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів,

присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні і майбутнє», м. Харків, 19 травня 2017 р. Харків, 2017: 71.

52. Мангушева ВЮ. Аналіз супутньої соматичної патології у хворих на хронічну екзему. В кн.: 36. робіт по матеріалам наук.-практ. конф. «Інноваційні досягнення в діагностиці інфекцій, що передаються статевим шляхом, інфекційних і грибкових захворювань та поширених дерматозів. Прогрес у лікуванні» VIII міжнародного медичного конгресу, м. Київ, 25–27 квітня 2017. Київ, 2017: 163.

53. Мангушева ВЮ. Дослідження вмісту інтерлейкіну-17А у хворих на алергодерматози. Дерматологія та венерологія. 2018; 3 (81): 17–21.

54. Мангушева ВЮ. Особенности клинических проявлений микробной экземы в области нижних конечностей. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі", м. Харків, 10–11 листопада 2017. Дерматологія та венерологія. 2017; 3 (77): 107.

55. Методические указания по бактериологической диагностике дисбактериоза кишечника (для работников бак. лабораторий СЭС Приднепровской железной дороги). Днепропетровск, 2001. 7 с.

56. Михайлова ЕС, Самоукина АМ, Чернин ВВ, и др. Микробиота пищеварительного тракта подростков как показатель состояния здоровья. Верхневолжский медицинский журнал. 2014; 12(4): 6–10.

57. Мурашкин НН, Глузмин МИ, Скобликов НЭ, и др. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 1: 66–74.

58. Мурзина ЭА. Обоснование применения энтеросорбентов в комплексной терапии хронических алергодерматозов. Мистецтво лікування. 2013; 2–3 (98–99): 50–53.

59. Нагорная НВ, Лимаренко МП. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента. Медицина сегодня. 2010; 11–12: 331–332.

60. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Київ, 2007.

61. Новокшенов АА., Соколова НВ, Бережкова ТВ, Сахарова АА. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. Лечащий врач. 2009; 7: 78–80.

62. Новоселов АВ, Новоселов ВС, Лебедева СВ. Патология желудочно-кишечного тракта у дерматологических пациентов. Русский медицинский журнал. 2016; 10: 636–641.

63. Охотникова ЕН, Меллина КВ, Бондаренко ЛВ, Паппа ИВ. Место современной энтеросорбции в лечении детей с аллергическими дерматозами. Современная педиатрия. 2012; 3(43): 79–83.

64. Полішук ДС. Застосування пребіотик-сорбенту та омега-3 поліненасичених жирних кислот у лікуванні хворих atopічним дерматитом. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2011; 2 (41): 61–64.

65. Попов ИВ. Особенности микробиоценоза кожи при atopическом дерматите. Вестник последилоного медичинского образования. 2014; 2: 58–62.

66. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений".

67. Пухлик БМ. Ситуация с аллергическими заболеваниями и алергологией в Украине. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. 2013; 2: 7–9.

68. Ревякина ВА. Энтеросорбенты в комплексной терапии atopического дерматита у детей. Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии. 2010; 2: 14–16.

69. Резнікова АО. Оцінка імунологічних змін та алергологічних реакцій у хворих на atopічний дерматит різних вікових груп. Дерматологія та венерологія. 2015; 4 (70): 67–72.

70. Резніченко НЮ, Пантюшенко ЛІ, Резніченко НЮ. Алергічний контактний дерматит: сучасні уявлення про лікування на основі огляду наукової літератури. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2013; 3 (13): 69–72.

71. Резніченко НЮ. Нормалізація біотопів за допомогою пробіотиків у жителів індустриальних центрів. Гастроентерологія. 2014; 1 (51): 27–30.

72. Роживанова ТА, Полеско ИВ, Щербакова МЮ. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболіческим синдромом. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 2: 11–16.

73. Сергеев АЮ, Бурцева ГН, Сергеев ВЮ. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах. Иммунопатология, алергология, инфектология. 2014; 4: 32–45.

74. Симонова АВ, Кошелева ИВ, Шадыжева ЛІ. Оптимизация лечения и профилактики обострений atopического дерматита с учетом основных патогенетических факторов. Лечащий врач. 2016; 5. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2016/05/15436473>.

75. Скрыпник ИН, Маслова АС. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов. Ліки України. 2009; 6 (132): 65–70.

76. Снарская ЕС. Коррекция эндотоксемии при atopическом дерматите у детей препаратом Лактофильтрум. Педиатрия. 2011; 2: 36–40.

77. Снарская ЕС. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза atopического дерматита и роль toll-подобных рецепторов. Лечащий врач. 2012; 4. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435414>.

78. Снарская ЕС., Кряжева СС, Лавров АА. Роль toll-подобных рецепторов (TLR) активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов. Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2012; 2: 9–12.

79. Солошенко ЕМ, Джораєва СК, Гончаренко ВВ, Стулій ОМ. Аналіз структури та особливостей мікробіоти шкіри у хворих на розповсюджені дерматози. Дерматологія та венерологія. 2015; 4 (70): 73–81.

80. Солошенко ЕМ, Жукова НВ, Соколов ВВ, Білоконь ОМ. Мікробіоценоз шкіри хворих на поширені дерматози. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва . 2010; 1–2 (20): .63–73.

81. Солошенко ЕМ, Стулій ОМ, Рощенюк ЛВ, та ін. Захворюваність на поширені дерматози за даними звертання в лікувальні заклади шкірно-венерологічного та алергологічного профілю м. Харкова. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О. Торсуєва. 2014; 1–2 (34): 36–41.

82. Сорокина ЕВ, Масюкова С А. Роль toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 5: 13–17.

83. Страчинский ЛС, Дехнич АВ, Белькова ЮА. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении Staphylococcus aureus: результаты российского многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2002; 2 (4): 157–163.

84. Стукова ЕИ, Кениксфест ЮВ. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при atopическом дерматите. Фундаментальные исследования. 2013; 7: 680–687.

85. Українська База Медико-Статистичної Інформації «Здоров'я для всіх» [електронний ресурс]. Доступно на: [http://medstat.gov.ua/file/HFAUA\\_2017.rar](http://medstat.gov.ua/file/HFAUA_2017.rar).

86. Успенская ЮБ. Хронические заболевания кожи через призму патологии желудочно-кишечного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2016; 30: 34–36.

87. Фалова ОЕ, Потатуркина-Нестерова НИ, Ильина ЕН. Взаимосвязь внутривидового разнообразия и генетических детерминант патогенности стафилококков кожи. Фундаментальные исследования. 2013; 12: 131–134.

88. Фалова ОЕ. Анализ ассоциативного взаимодействия стафилококков в микробиоценозе кожи при хронических дерматозах. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; 10: 461.

89. Хаитов РМ, Ильина НИ (ред.) *Аллергология и иммунология. Национальное руководство*. Москва: Геотар-Медиа, 2009. 656 с.

90. Чоп'як ВВ, Головін РР, Насадюк ХМ. Контактний дерматит. *Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2008; 4 (15): 22–24.

91. Шаповалов БА, Маланичева ТГ. Эффективность энтеросорбции в коррекции синдрома эндотоксинемии при атопическом дерматите у детей. *Лечащий врач*. 2010; 8. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2010/08/15435018>.

92. Шелкова Н.Г., Прокопеч В.П. Метод кількісного дослідження вмісту бактерій у клінічних матеріалах, що відібрані за допомогою ватного тампону. В кн.: *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. Київ, 2009; 17 (2): 698–702.

93. Шмелькова КС. Порушення дермального бар'єру як причина хронізації дерматозів. *Дерматологія та венерологія*. 2016; 1(71): 11–15.

94. Юнусова ЕИ. Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии. *Лечащий врач*. 2013; 5. Доступно на: <http://www.lvrach.ru/2013/05/15435704>.

95. *A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)a*. *Clinical Infectious Diseases Advance*. 2013. 104 p.

96. Alhabbab R, Blair P, Elgueta R, Stolarczyk E, Marks E, Becker PD, et al. Diversity of gut microflora is required for the generation of B cell with regulatory properties in a skin graft model. *Scientific Reports*. 2015; 5, 11554. doi: 10.1038/srep11554 (2015). [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports).

97. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(5): 668–678.

98. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 110–117.

99. Baviera G, Leoni MC, Capra L, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *BioMed Research International*. 2014; 2014. – Article ID 436921, 6 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/436921>.

100. Berents TL, Carlsen KCL, Mowinckel P, et al. Skin barrier function and staphylococcus aureus colonization in vestibulum nasi and fauces in healthy infants and infants with eczema: a population-based cohort study / *PlosONE*. 2015; 12. DOI:10.1371/journal.pone.0130145.

101. Boguniewicz M, Leung DYM. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(1): 4–13.
102. Bonefeld CM, Petersen TH, Bandier J, Agerbeck C, Linneberg A, Ross-Hansen K, et al. Epidermal filaggrin deficiency mediates increased systemic T-helper 17 immune response. *Br J Dermatol.* 2016. DOI: 10.1111/bjd.14570.
103. Bonness S, Szekat C, Novak N, Bierbaum G. Pulsed-field gel electrophoresis of *Staphylococcus aureus* isolates from atopic patients revealing presence of similar strains in isolates from children and their parents. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46(2): 456–461.
104. Brüske I, Standl M, Weidinger S, et al. Epidemiology of urticaria in infants and young children in Germany –results from the German LISApplus and GINIplus Birth Cohort Studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(1): 36–42.
105. Cantarutti A, Donà D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatr Dermatol.* 2015 Sep-Oct; 32(5): 668–78. doi: 10.1111/pde.12568.
106. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T-cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 688–695.
107. Carréra MC, Moura P, Crovella S, et al. High polymorphism of the MBL2 gene in patients with atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(1): 39–42.
108. Cedzynski M, Szemraj J, Swierzko AS, et al. Mannan-binding lectin insufficiency in children with recurrent infections of the respiratory system. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 136: 304–311.
109. Chen J, Xu Z, Ou X, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 1305–1313.
110. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 4th Revision 2013. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO, 2016. 32 p.
111. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014; 69: 17–27.
112. Elias P, Steinhoff M. Outside to Inside (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(5): 1067–1070.
113. Frakking FN, Brouwer N, van Eijkelenburg NK, et al. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 150: 255–262.
114. Galdeano CM, Perdigon G. The probiotic bacterium *Lactobacillus*

casei induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin. Vacc. Immunol.* 2006; 13: 219–226.

115. Gallo LR, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Investigative Dermatology.* 2011; 131: 1974–1980. doi:10.1038/jid.2011.182.

116. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 24(3): 507–513.

117. Garzoni C, Kelley WL. Staphylococcus aureus: new evidence for intracellular persistence. *Trends Microbiol.* 2009; 17: 59–65.

118. Grissell TV, Chang AB, Gibson PG. Reduced toll-like receptor 4 and substance P gene expression is associated with airway bacterial colonization in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 380–385.

119. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. February 2017. Available on: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.

120. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 973–984.

121. Harrop J, Chinn S, Verlatto G, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clin. Exp Allergy.* 2007; 37(4): 526–535.

122. Heratizadeh A. Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016, Aug 4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000308.

123. Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res.* 2011; 30(8): 659–370. DOI: 10.1007/s00403-015-1550-6.

124. Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, Chapman Rothe N, Ollert M, Folster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy.* 2014; 69: 132–135.

125. Islander U, Andersson A, Lindberg E, Adlerberth I, Wold AE, Rudin A. Superantigenic Staphylococcus aureus Stimulates Production of Interleukin-17 from Memory but Not Naive T Cells. *Infection and immunity.* 2010; 78(1): 381–386. doi:10.1128/IAI.00724-09.

126. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010; 465: 346–349.

127. Janssens M., van Smeden J, Gooris GS, et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *Nat. Genet.* 2011; 44(2): 207–214.
128. Johannessen M, Sollid J-E, Hanssen A-M. Host and microbe determinants that may influence the success of *S. aureus* colonization. *Front. Cell. Inf. Microbiol.* 2012; 2: 56. doi: 10.3389/fcimb.2012.00056.
129. Johnson CM, Lyle EA, Omueti KO, Stepensky VA, Yegin O, Alpsoy E, Hamann L, Schumann RR, Tapping RI. Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J Immunol.* 2007; 178: 7520–7524.
130. Kanto R, Thysen JP, Pallr AS, Silverbrg JI. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and recommendation for uniform use of 'atopic dermatitis. *Allergy.* 2016. doi: 10.1111/all.12982.
131. Karppinen S, Vuononvirta J, He Q, et al. Effect of rhinovirus infection on nazopharyngeal bacterial colonization in infant with wild or variant types of mannose-binding lectin and toll-like receptors 3 and 4. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013; 2(3): 240–247. doi: 10.1093/jpids/pit025.
132. Kedzierska A, Kapińska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(6): 1290–1299.
133. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus. Med.* 2002; 12: 335–352.
134. Kim K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis. *Toxicol. Res.* 2015; 31 (2): 89–96. doi: 10.5487/TR.2015.31.2.089.
135. Kim KH. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac. Allergy.* 2013; 3: 79–87.
136. Koch A, Melbye M, Sorensen P, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA.* 2001; 285: 1316–1321.
137. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2009; 27: 485–517.
138. Kutasevich Y, Dzhoraeva S, Goncharenko V, Mangusheva V, Sherbakova Y, Sobol N, Shegoleva H. Research of certain pathogenic characteristics of clinical isolates of staphylococcus of skin biome. *EURECA: Health Science.* 2018; 2: 24–30.
139. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *S. epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 2211–2221.



140. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, Leichtle A, Yang Y, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat. Med.* 2009; 15: 1377–1382. doi:10.1038/nm.2062.
141. Lee J, Noh G, Lee S, Youn Y, Rhim J. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis--part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2012; 6(3): 222–247. PMID: 22827753.
142. Leung AD, Schiltz AM, Hall CF, Liu AH. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus*. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38: 789–793.
143. Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015. DOI: 10.1007/s12016-015-8508-5.
144. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1028–1032.
145. Madhok V, Futamura M, Thomas K S, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40(3): 238–242.
146. Madhok V, Futamura M, Thomas KS, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40(4): 349–54.
147. Magiorakos AP, Svinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: 268–281.
148. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25(1): 1–6.
149. Manti S, Chimenz R, Salpietro A, Colavita L, Pennisi P, Pidone C, Sturiale M, et al. Atopic dermatitis: expression of immunological imbalance. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2015; 29(2) Suppl 1: 13–17.
150. Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Follet-Gueye M-L, et al. Effects of a Skin Neuropeptide (Substance P) on Cutaneous Microflora. *PLoS ONE.* 2013; 8(11): e78773. doi:10.1371/journal.pone.0078773.
151. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, et al. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 474–479.
152. Novak N, Thaci D, Hoffmann M, Folster Holst R, Biedermann T, Homey B, et al. Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymer-

ized birch pollen extract—a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155: 252–256.

153. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66 (suppl. 1): 8–16.

154. Ortega-Loayza AG, Diamantis SA, Gilligan P, Morrell DS. Characterization of *Staphylococcus aureus* cutaneous infections in a pediatric dermatology tertiary health care outpatient facility. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62(5): 804–811.

155. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2011; 44(2): 187–192.

156. Ranjith-Kumar CT, Miller C, Sun J, et al. Effects of single nucleotide polymorphisms on toll-like receptor 3 activity and expression in cultured cells. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(17): 696–705.

157. Rippke F, Schreiner V, Doering T, et al. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004; 5(4): 217–223.

158. Sanchez-Ramon S, Eguluz-Gracia I, Rodriguez-Mazariego ME, Paravisini A, Zubeldia-Ortuno JM, Gil-Herrera J, et al. Sequential combined therapy with omalizumab and rituximab: a new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23: 190–196.

159. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 261–266.

160. Scholz F, Badgley BD, Sadowsky MJ, Kaplan DH. Immune Mediated Shaping of Microflora Community Composition Depends on Barrier Site. *PLOS ONE.* 2014; 9(1): e84019. [www.plosone.org](http://www.plosone.org).

161. Schroder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 156–164.

162. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2015; 8: 479–483.

163. Simanski M, Harder J, Rademacher F. RNase 7 in Cutaneous Defense. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17, art. 560. doi:10.3390/ijms17040560.

164. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy.* 2014; 69: 46–55.

165. Simon D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr Probl Dermatol.* 2011; 41: 156–164.

166. Simpson CR, Newton J, Hippisley-Cox J, Sheikh A. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for eczema in England. *J. R. Soc. Med.* 2009; 102(3): 108–117.

167. Sugita T, Suto H, Unno T, et al. Molecular Analysis of *Malassezia* Microflora on the Skin of Atopic Dermatitis Patients and Healthy Subjects. *J Clin microbiology*. 2001; 39(10): 3486–3490.
168. Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol*. 2008; 25: 528–534.
169. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study. *Postep Derm Alergol*. 2015; XXXII(1): 1–10.
170. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol. Lett*. 2004; 93(2–3): 97–108.
171. Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH*. 2010; 32(4): 317–328.
172. Toledo F, Silvestre JF, Munoz C. Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis. Report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 1325–132.
173. Torres D, Dieudonne A, Ryffel B, et al. Double-stranded RNA exacerbates pulmonary allergic reaction through TLR3: implication of airway epithelium and dendritic cells. *J. Immunol*. 2010; 185: 451–459.
174. Trejo-de la OA, Hernández-Sancén P, Maldonado-Bernal C. Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer. *Genes Immun*. 2014; 15 (4): 199–209. DOI: 10.1038/gene.2014.10.
175. Vuononvirta J, Koponen P, Helminen M, Korppi M. Toll-like receptor 3 L412F polymorphisms in infants with bronchiolitis and post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31: 920–3.
176. Vuononvirta J, Toivonen L, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, et al. Nasopharyngeal bacterial colonization and gene polymorphisms of mannose-binding lectin and toll-like receptors 2 and 4 in infants. *PLoS One*. 2011; 6: e26198. doi: 10.1371/journal.pone.0026198.
177. Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol*. 2011; 131(2): 382–390. doi: 10.1038/jid.2010.328.
178. Weldon D. Quality of life in patients with urticaria and angioedema: assessing burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2014; 35(1): 4–9.
179. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138(2): 336–349. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010 PMID:27497276.
180. Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, et al. Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117: 1344–1350.

181. Yim SM, Kim JY, Ko JH, et al. Molecular Analysis of *Malassezia* Microflora on the Skin of the Patients with Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2010; 22(1): 41–47.
182. Zeeuwen PL, de Jongh GJ, Rodijk-Olthuis D, et al. Genetically Programmed Differences in Epidermal Host Defense between Psoriasis and Atopic Dermatitis Patients. *PLoS ONE.* 2008; 3(6): 1–8.
183. Zuberbier T, Balke M, Worm M et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010; 35(8): 869–873.

*Навчальне видання*

Мангушева Вікторія Юріївна

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ  
БІОЦЕНОЗУ ШКІРИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ  
У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ  
(експериментально-клінічні дослідження)**

Відповідальний за випуск В. Ю. Мангушева



Редактор М. В. Тарасенко  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 7,25. Зам. № 20-34072.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.