УДК 616.018.1–095:578.245–078

# Аналіз структури та антибіотикорезистентності шкірної біоти хворих на алергодерматози

**Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, І.О. Маштакова, О.В. Щоголєва, В.Ю. Мангушева**
*ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»*

***Резюме***
*Аналіз структури мікробіоти шкіри у хворих на алергодерматози свідчить, що найбільш представленою складовою мікробіоценозу шкіри є стафілококова компонента і вона може брати участь у розвитку та обтяженні перебігу даних дерматозів. У хворих на атопічний дерматит у якісному та кількісному співвідношенні переважав Staphylococcus aureus, що свідчить про порушення колонізаційної резистентності шкіри, що проявляється у заміщенні екологічної ніші сапрофітних мікроорганізмів умовно-патогенними видами. Скринінг антибіотикочутливості вилучених лабораторних штамів стафілококів виявив циркуляцію як полірезистентних, так і штамів з екстенсивною резистентністю. Загальна кількість MRSA та MR-CNS-штамів становила 33,3 %.*

***Ключові слова:*** *алергодерматози, мікробіоценоз шкіри, структура мікробіоти, антибіотикорезистентність мікроорганізмів.*

## Вступ

Останніми роками спостерігається зростання рівня захворюваності на алергодерматози (псоріаз, алергічний дерматит, атопічний дерматит (АД) та ін.) зі збільшенням кількості тяжких форм [4–6]. Вплив несприятливої екологічної ситуації, загальне погіршення здоров'я населення, агресивне розповсюдження бактеріальної, вірусної та мікотичної флори, резистентної до фармакологічного впливу, досить суттєво змінює перебіг цих дерматозів та призводить до розвитку більш тяжких форм, що характеризуються безперервно рецидивним перебігом та вираженими мікробно-запальними проявами [7, 8, 10, 16].

У структурі дерматологічної захворюваності провідне місце посідають псоріаз, АД та алергічний дерматит, лікарська хвороба, ключовими ланками етіопатогенезу котрих є імунопатологічні зміни, ендокринно-метаболічні порушення та фактор спадковості. Останніми роками в етіології цих патологічних станів велика увага приділяється ролі різних співчленів шкірної мікробіоти, а також особливостям вірулентних властивостей мікроорганізмів, направлених на деградацію механізмів резистентності хазяїна, що призводить до формування імунокомпрометованого статусу [2, 3, 5, 13, 14].

За даними різних авторів, більш ніж у 85 % хворих на АД відмічається колонізація шкірних покривів *Staphylococcus aureus*, який здатен загострювати або підтримувати шкірне запалення завдяки секреції низки токсинів-суперантигенів, котрі стимулюють значну кількість Т-клітин та макрофагів. Враховуючи вищевказане, у хворих на дерматози, як правило, реєструється продукція специфічних IgE-антитіл до стафілококових токсинів, що підтверджує можливість локальної продукції стафілококового ентеротоксину на поверхні шкіри, що може спричиняти непряме вивільнення гістаміну з мастоцитів та бути тригером циклу зуд–екскоріація і зумовлювати загострення клінічних проявів захворювання. Контакт *S. aureus* з опасистими клітинами в шкірі хворих на дерматози призводить до вивільнення медіаторів алергічного запалення, внаслідок чого з'являються еритема та зуд, ділянки свербежу, які стають вхідними воротами інфекції. Виникає вадне коло, оскільки подряпини знову сприяють заселенню ділянок шкіри *S. aureus*. При цьому найбільша

його кількість знаходиться на ерозивних та вологих ділянках ушкодженої шкіри, але навіть у сухих ліхеніфікованих вогнищах його кількість досить значуща. Існує думка, що подібна схильність до інфікування шкіри у хворих на АД пов'язана зі зниженим хемотаксисом лейкоцитів [11, 15, 16].

Існує два типи вегетування *S. aureus* на шкірі:

• перший – транзиторний, при якому *S. aureus* ізолюють у поверхневих шарах шкіри (сальні залози; при цьому у потових залозах він не зустрічається);

• другий – постійний, персистуючий, що характеризується колонізацією глибоких шарів дерми і що характерно саме для хворих на АД.

Водночас, лише у 5–10 % здорових людей без будь-яких проявів шкірних захворювань виявляють *S. aureus* у низькій щільності колонізації [1, 12]. Вважається, що причина зміни мікробного пейзажу шкіри хворих на алергодерматози, особливо на АД, з переважанням умовно-патогенної мікрофлори виявляється у комплексному порушенні функції епідермісу, насамперед фізичного та імунного компонентів шкірного бар'єру.

**Мета дослідження:** вивчення етіологічної структури та антибіотикорезистентності умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від хворих на алергодерматози.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 32 хворих віком від 16 до 84 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у дерматологічному відділенні ДУ «ІДВ НАМНУ» та були розподілені на 3 групи. До групи хворих на АД увійшло 11 осіб, алергічний дерматит – 10, екзему – 11 пацієнтів. Групу порівняння становили 15 волонтерів відповідного віку і статі. Верифікація діагнозу здійснювалася згідно з клінічними даними та програмами дослідження, що охоплювали загальноприйняті клінічні та лабораторні дослідження. Ідентифікацію аеробних грампозитивних, грамнегативних аеробних ферментуючих та неферментуючих бактерій проводили за допомогою рутинних методів на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей [12].

Мікроорганізми визначали до виду, у разі неможливості – до роду. Оцінку чутливості вилучених аеробних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводили за допомогою диск-дифузійного методу, а інтерпретацію отриманих результатів – згідно з нормативними документами МОЗ України [9]. Резистентні та помірно-резистентні мікроорганізми були об'єднані в групу нечутливих штамів. Контроль якості методики визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, якість реагентів, що використовувались (поживні середовища та диски з антибіотиками), проводились із застосуванням контрольних штамів Американської колекції типових культур (ATCC): *Escherichia coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

## Результати та їх обговорення

За результатами проведеної роботи отримано порівняльні дані щодо аеробних представників мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів та шкіри хворих на алергічний і атопічний дерматит, екзему та практично здорових осіб. Під час проведення бактеріологічних досліджень ізольовано 126 лабораторних штамів мікроорганізмів – представників 6 родів. При дослідженні матеріалу з осередків ураження хворих на АД показано переважання у якісному та кількісному співвідношенні *S. aureus*, у той час як на здоровій шкірі домінували сапрофітні види, що свідчить про порушення колонізаційної резистентності шкіри при АД, яке проявляється у заміщенні екологічної ніші сапрофітних мікроорганізмів умовно-патогенними видами.

При бактеріологічному дослідженні видялень із зіва пацієнтів усіх груп у більшості випадків не виявлено порушень як у кількісному, так і якісному складі мікроорганізмів. Найчастіше до складу даного біотопу входили непатогенні стрептококи: *Streptococcus mitis* (60,0 %), *Streptococcus mutans* (28,0 %), *Streptococcus oralis* (8,0 %) та *Streptococcus anginosus* (4,0 %), що формували асоціації з непатогенними представниками роду *Neisseria, Staphylococcus* та *Corynebacterium*. Лише у 2 пацієнтів було виявлено представників умовно-патогенної мікрофлори у складі ценозу зіву – *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus pyogenes*. Ступінь загального мікробного обсіменіння становив від $1x10^4$ до $1x10^7$ КУО/мл.

При дослідженні виділень з носа у пацієнтів даних груп було вилучено 33 лабораторних штами стафілококів, серед яких переважну більшість становили *Staphylococcus epidermidis* – 42,4 %, *S. aureus* – 21,2 %, *Staphylococcus haemolyticus* – 21,2 %. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від $1x10^3$ до $1x10^6$ КУО/мл. Важливо зауважити, що найчастіше *S. aureus* вилучали від хворих на АД (45,5 % осіб) як самостійно, так і у складі асоціацій.

При дослідженні складу шкірного біотопу від хворих усіх 3 груп було отримано 36 лабораторних штамів мікроорганізмів з переважанням стафілококової складової (91,7 %). Крім стафілококів з осередків ураження виділяли представників родів *Corynebacterium* та *Micrococcus*. Ступінь загального мікробного обсіменіння коливався від $1x10^4$ до $1x10^8$ КУО/мл. Отримані дані наведено на рисунках 1–3.

Як видно з наведеної діаграми, більшість штамів становили сапрофітні різновиди роду *Staphylococcus: S. saprophyticus* та *S. epidermidis* (36,3 та 18,2 % відповідно). Але й штами з визначеним патогенним потенціалом – *S. aureus* та *S. haemolyticus* – у загальній кількості становили 36,4 %.

На наступній діаграмі (рис. 2) наведено дані щодо виділення стафілококів від пацієнтів з алергічним дерматитом. Як видно з рисунку, у ценозі даної групи хворих переважали непатогенні штами роду *Staphylococcus*, при цьому на частку резидентних представників припадало 50,0 % від загальної кількості знахідок (*S. epidermidis* – 40,0 % та *S. saprophyticus* – 10,0 %).

При розгляданні складу шкірної біоти хворих на АД спостерігався зсув з переважанням найбільш агресивних видів, питома вага яких становила 53,3 % з домінуванням *S. aureus* (46,6 % досліджених лабораторних штамів; див. рис. 3). Важливо зауважити, що саме в цій групі пацієнтів відмічались 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 в різних екотопах вегетування макроорганізму.

При дослідженні мікробного складу шкіри практично здорових осіб також була встановлена наявність переважно стафілококової компоненти, але з суттєвою видовою різницею. З ділянок шкіри волонтерів при домінуванні резидентного представника роду – *S. epidermidis* у 72,5 % обстежених – були виділені також нерезидентні види у значно меншої кількості осіб: *S. haemolyticus* – у 5,0 %, *S. aureus* – у 2,5 %, а сукупність інших окремих представників становила близько 20,0 %.

На наступному етапі дослідження було проведено визначення чутливості штамів стафілококів, виділених з ушкоджених ділянок шкіри, до антибактеріальних препаратів різних груп (рис. 4).

В результаті проведених досліджень встановлено, що стафілококи виявили високу резистентність до пеніциліну та аміноглікозидів (75,8 та 45,5 % відповідно), помірну – до фторхінолонів, тетрациклінів та макролідів (39,4; 36,4 та 36,4 % відповідно). Найбільшу чутливість штами показали до фузидієвої кислоти та лінкозамідів (97,0 та 78,8 % відповідно). Штамів, резистентних до ванкоміцину, не виділено. Загальна кількість штамів, резистентних до оксациліну (MRSA + MR-CNS), становила 33,3 % (з них 9 штамів (27,3 %) виявились полірезистентними, а 2 штами мали екстенсивну резистентність), при цьому переважну більшість цих штамів було ізольовано від хворих на АД.

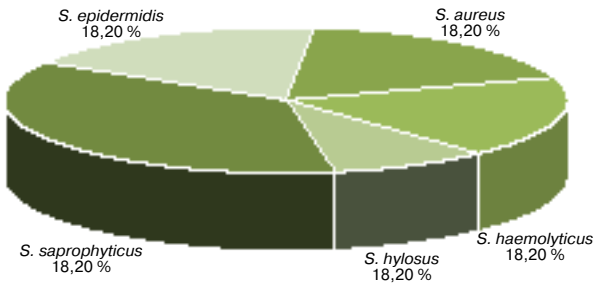


**Рис. 1. Видовий розподіл стафілококів, виділених з осередків ураження хворих на екзему**

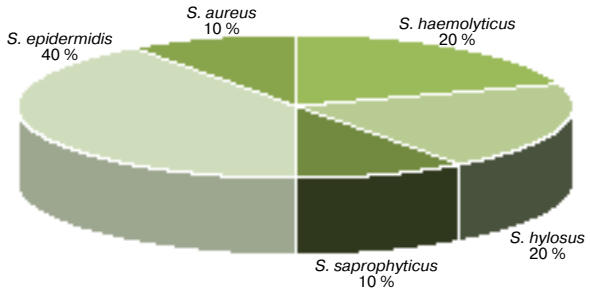


**Рис. 2. Видовий розподіл стафілококів, виділених з осередків ураження хворих на алергічний дерматит**

**Рис. 3. Видовий розподіл стафілококів, виділених з осередків ураження хворих на АД**

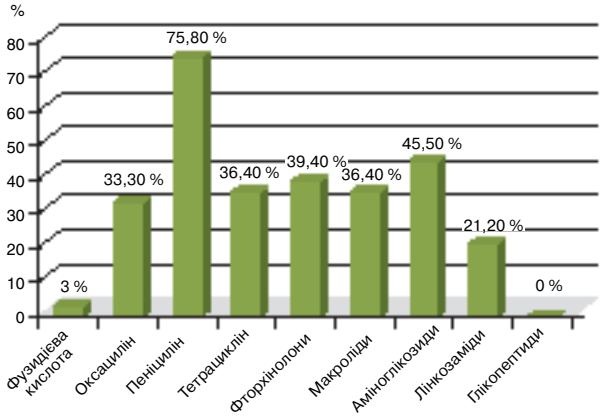


**Рис. 4. Визначення резистентності виділених лабораторних штамів стафілококів до антибактеріальних препаратів різних груп**

## Висновки

Як свідчать отримані дані, бактеріальна флора шкіри в осіб з алергодерматозами суттєво відрізнялася від мікрофлори здорових людей та мала свої особливості, що обумовлено формуванням нових мікробних асоціацій, внаслідок чого змінювалося середовище існування та характер взаємовідносин між асоціантами. В результаті вивчення мікробних складових досліджених біотопів було відзначено домінування представників роду *Staphylococcus* у осередках ураження шкіри пацієнтів усіх груп. Різниця спостерігалася у видовому складі стафілококів та ступені обсіменіння окремих локусів шкіри. Поява нерезидентних видів стафілококів з більшим патогенним потенціалом на уражених шкірних ділянках була помітною особливістю для більшості хворих на алергодерматози з переважанням *S. aureus* у біоті шкіри хворих на АД, що робить необхідним залучення до комплексної терапії не лише антибактеріальних засобів. Крім того, різновиди стафілококів, виділені від хворих на АД, були полірезистентними: більшість штамів виявились нечутливими до 3 та більше груп препаратів одночасно. Загальна кількість штамів, резистентних до оксациліну (MRSA + MR-CNS), становила 33,3 %.

### Список літератури


1. Белоусова Т.А. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии [Текст] / Т.А. Белоусова, М.А. Горячкина, Д.Г. Катранова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 107-112.
2. Беляев Г.М. Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора) [Текст] / Г.М. Беляев // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 2 (56). – С. 7-26.
3. Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами [Текст] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014 – № 3 (54). – С. 11-15.
4. Катунина О.Р. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина [Текст] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39-46.
5. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза [Текст] // Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 2 (16). – С. 3-10.
6. Лютина Е.И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров [Текст] // Аллергология. – 2004. – № 4. — С. 55-57.
7. Мокроносова М.А. Влияние Staphylococcus aureus на течение атопического дерматита [Текст] // Аллергология. – 2003. – № 1. – С. 46-50.
8. Мониторинг стафилококковой микрофлоры кожи у больных атопическим дерматитом [Текст] / Л.В. Текучёва, Е.В. Зайцева, В.Г. Арзуманян, Р.М. Темпер // Вестник дерматологии и венерологии. — 2006. – № 5. – С. 69-72.
9. Наказ № 167 МОЗ України від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
10. Оркин В.Ф. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение) [Текст] / В.Ф. Оркин, Р.М. Олехнович // Журн. дерматов. и косметол. – 2002. — № 2. – С. 24-26.
11. Перламутров Ю.Н. Атопический дерматит: этиопатогенетические аспекты, клинические особенности течения [Текст] / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 4. – С. 643-648.
12. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.
13. Склад та функції мікробіоценозів різних біотопів макроорганізму та клінічна значимість їх порушень [Текст] / С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, О.В. Щоголєва [та ін.] // Дерматологія та венерологія. – 2015. – № 2 (68). – С. 5-19.
14. Boguniewicz M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation [Text] / M. Boguniewicz, D.Y. Leung // Immunol. Rev. – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 233-246.
15. Ellis C. International consensus confreres on Atopic dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies [Text] / C Ellis, G Luger // Br J Dermatol. – 2003. – Vol. 148. – P. 3-10.
16. Ozkaya E. Adult–onset atopic dermatitis [Text] // J Am Acad Dermatol. – 2005. – Vol. 52. – P. 579-582.


### References


1. Belousova TA, Goryachkina MA, Katranova DG. Osobennosti microbiotsenoza kozhi u bolnih allergodermatozami: problema vibora napuzhnoy terapii (Skin microbiocenose peculiarities with patients of allergic dermatoses: problems of external therapy choice). Clinical dermatology and venerology. 2013;11(3):107-112.
2. Belyaev GM. Sovremenniye aspekty patogeneza allergodermatozov (po dannym literatury i opytu avtora) (Modern aspekts of allergic dermatoses pathogenesis (according to literature and author experience). Dermatology and venerology. 2012;2(56):7-26.
3. Bolotnaya LA. Terapevticheskaya korrektsiya intoksikatsii u bolnyh s hronicheskimi vospalitelnymi dermatozami (Therapeutic correction of the intoxication in patients with chronic inflammatory dermatoses). Ukrainian journal of dermatology, venerology, cosmetology. 2014;3(54):11-15.
4. Katunina OR, Rezaykina AV. Sovremennye predstavleniya ob uchastii kozhi v immunyh protsessah (Current presentation about skin participation in immunological processes). Vestnik dermatology and venerology. 2009;2:39-46.
5. Kutasevich YaF. Sovremennuy vzglyad na problem psoriaza (Current opinion on psoriasis problem). Dermatology and venerology. 2002;2:3-10.
6. Lutina EI, Manerov FK. K voprosu ob epidemiologii allergicheskih zabolavaniy (In question about epidemiology of allergic diseases). Allergology. 2004;4:55-57.
7. Mokronosova MA. Vliyanie Staphylococcus aureus na techenie atopicheskogo dermatita (Staphylococcus aureus influence from atopic dermatitis duration). Allergology. 2003;1:46-50.
8. Tekucheva LB, Zaytseva EV, Arzumanyan VG, Temper MR. Monitoring staphilikokkovoy microflory rozhi u bolnyh atopicheskim dermatitom (Skin staphylococci microflora monitoring from patients with atopic dermatitis). Vestnik dermatology and venerology. 2006;2:39-46.
9. Nakaz № 167 MOZ Ukrainy vid 05.04.2007 “Pro zatverdzhennya metodychnyh vkazivok “Vyznachennya chutlyvosti mikroorganizmiv do antymikrobnyh preparativ” (Decree № 167 of MON of Ukraine from 05.04.2007 «About approving methodological instructions «Determination of antibiotic sensitivity of microorganisms»).
10. Orkin VF, Olehnovich RM. Microbnaya eczema (klinika, patogenez, lechenie) (Microbial eczema (clinic, pathogenesis, traetment). Journal of Dermavenerology and kosmetology. 2002;2:24-26.
11. Perlamutrov YuN, Olhovskaya KB. Atopicheskiy dermatit: etiopatogeneticheskye aspekty, klinicheskie osobennosti techeniya (Atopic dermatitis: etiopathogenical aspects clinical particularity). Plastic surgery and cosmetology. 2010;4:643-648.
12. Prikaz № 535 MZ SSSR ot 22.04.1985 “Ob unifikatsii mikrobiologicheskih (bakteriologicheskih) metodov issledovaniya, primenyaemih v kliniko–diagnosticheskih laboratoriyah lechebno–profilakticheskih uchrezhdeniy” (Decree № 535 of MON of USSR from 22.04.1985 «About unification of microbiological (bacteriological) methods used in clinical diagnostic laboratories of medical and preventive institutions»).
13. Dzhoraeva SK, Goncharenko VV, Schegolyeva EV, Scherbakova YV, Bezruchenko AA. Sklad ta funktsii mikrobiotsenoziv riznyh biotopiv makroorganizmu ta klinichna znachimist ih porushen (Composition and functions microbiocenosis of different macroorganism biotope and clinical significance of their disturbances). Dermatology and venerology. 2015;2(68):5-19.
14. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol. Rev. 2011;242(1):233-246.
15. Ellis C, Luger G. International consensus confreres on Atopic dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies. Br J Dermatol. 2003;148:3-10.
16. Ozkaya E. Adult–onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2005;52:579-582.

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КОЖНОЙ БИОТЫ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

***Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, С.К. Джораева, В.В. Гончаренко, И.А. Маштакова, Е.В. Щеголева, В.Ю. Мангушева***

*ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»*

***Резюме***

*Анализ структуры микробиоты кожи больных с аллергодерматозами показал, что стафилококковая компонента является наиболее представленной составляющей миробиоценоза кожи и может принимать участие в развитии и более тяжелом течении данных дерматозов. У больных с атопическим дерматитом в количественном и качественном соотношении преобладал Staphylococcus aureus, что говорит о нарушении колонизационной резистентности кожи, проявляющейся в замещении экологической ниши сапрофитных микроорганизмов условно-патогенными видами. Скрининг антибиотикочувствительности изолированных лабораторных штаммов выявил циркуляцию как полирезистентных, так и штаммов с экстенсивной резистентностью. Общее количество MRSA и MR-CNS-штаммов составило 33,3 %.*

***Ключевые слова:*** *аллергодерматозы, миробиоценоз кожи, структура микробиоты, антибиотикорезистентность микроорганизмов.*

## ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF THE MICROBIOTA IN PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSISES

***Ya.F. Kutasevich, I.O. Oliynik, S.K. Dzhoraeva, V.V. Goncharenko, I.O. Mashtakova, O.V. Shchegolyeva, V.Yu. Mangusheva***

*SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»*

***Abstract***

*Analysis of the skin microbiota structure in patients with grave spread dermatosises showed that staphylococcus component was more representative ones in the skin microbiocenosis and could take part in the development and make worse these dermatosises duration. Staphylococcus aureus prevailed quantitatively and qualitatively in patients with atopic dermatitis, it was evidence of the skin colonization resistance breach which showed replacing of the saprophytes by conditionally pathogenic species in ecological niche. Antibioticoresistance screening of laboratory culture isolation showed circulation of the polyresistance culture and culture with extensive resistance. Common quantity of the resistant cultures (MRSA and MR-CNS-strains) was 33,3 %.*

***Key words:*** *allergodermatosises, skin microbiocenosis, microbiota structure, antibiotic resistance of the microorganisms.*

**Відомості про авторів:**

**Кутасевич Яніна Францівна** – *д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»*

**Олійник Ірина Олександрівна** – *д-р мед. наук, ст. наук. співроб., головний наук. співроб. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»*

**Джораєва Світлана Карьягдиївна** – *канд. мед. наук, зав. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»; e-mail: sjoraeva@i.ua*

**Гончаренко Валентина Василівна** – *канд. мед. наук, наук. співроб. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»*

**Маштакова Ірина Олексіївна** – *канд. мед. наук, ст. наук. співроб. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»*

**Щоголєва Олена Володимирівна** – *мол. наук. співроб. лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»*

**Мангушева Вікторія Юріївна** – *аспірант відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМНУ»*