

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГЛУШКО АЛЕВТИНА СЕРГІЇВНА

УДК 616.53-002:616.995.42:616.36-008.6]-073-085.849.1(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

Удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на вугрову хворобу у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____

А. С. Глушко

Науковий керівник Мелеховець Оксана Костянтинівна, кандидат медичних наук,
доцент

Суми – 2021

АНОТАЦІЯ

Глушко А. С. Удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на вугрову хворобу у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222– Медицина. – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2020.

Дисертаційне дослідження містить раціональний підхід до вирішення завдання, що передбачає вивчення впливу вугрової хвороби (ВХ) та коморбідних із нею станів (демодекозу та дискінезії жовчного міхура) на ступінь тяжкості клінічного перебігу, морфологію еритроцитів (ступінь пойкилоцитозу), якість життя хворих та розробку алгоритму комбінованого лікування з використанням лазерної терапії.

Метою роботи є удосконалення діагностики та лікування хворих на вугрову хворобу у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура шляхом застосування в комплексній терапії високо- і низькоінтенсивного лазерного випромінювання для зменшення запалення і застійної еритеми постакне, елімінації кліщів роду *Демодекс* та корекції гіпомоторних порушень жовчного міхура.

Під час вивчення поширеності вугрової хвороби серед молоді було досліджено 378 осіб віком 19–36 років з різними фототипами (ФТ), з яких ВХ виявлено у 82,7 % II–III ФТ та в 68,5 % V–VI ФТ.

З метою підвищення інформативності діагностики демодексного ураження шкіри та скорочення часу дослідження було розроблено і запатентовано епітеліальний скотч-тест, який було використано для встановлення

коморбідності ВХ з демодекозом у 305 осіб (268 з II–III / 37 із V–VI ФТ). Наявність кліщів встановлено у 67,1 % осіб із II–III та у 27,02 % осіб із V–VI ФТ.

Коморбідність вугрової хвороби з дискінезією жовчного міхура (ДЖМ) вивчали серед 268 осіб із II–III ФТ, яким було проведено двоетапне УЗ-дослідження із застосуванням жовчногінного стимулятора. Гіпокінетична дисфункція була встановлена серед 44 % обстежених осіб.

Для оцінювання ризиків виникнення демодексного ураження шкіри у осіб з ВХ було залучено 132 особи: 56 – без вугрових елементів та 76 – із вугровими елементами. На момент залучення у дослідження серед пацієнтів не було виявлено кліщів роду Демодекс. Повторне обстеження, проведене через 12 місяців, установило наявність кліща в 3,57 % осіб без ВХ та в 21,05 % із ВХ. Показник відношення шансів (OR) становив 7,2 (довірчий інтервал 95 %: 1.582; 32.765), що достовірно підтверджує істотний ризик виникнення демодекозу у осіб з вугровою хворобою ($p = 0,00533$).

Для реалізації поставлених у дослідженні завдань було відібрано 150 пацієнтів із ВХ середнього ступеня тяжкості (40 пацієнтів із ВХ без наявності супутньої патології; 50 пацієнтів із ВХ у коморбідності з демодекозом (Д); 50 пацієнтів із ВХ у коморбідності з демодекозом і ДЖМ із II–III ФТ, 10 пацієнтів із ВХ у коморбідності з демодекозом із V–VI ФТ, та 35 практично здорових осіб, зівставних за віком і статтю.

Установлення впливу коморбідних патологій на тяжкість клінічної картини вугрової хвороби проводили з використанням міжнародної шкали Global Acne Grading System (GAGS). Тяжкість клінічної картини в пацієнтів із ВХ була нижчою на 6,9 %, ніж в осіб з ВХ і демодекозом, та на 13,8 % нижчою, ніж у групі з ВХ, демодекозом (Д) і ДЖМ. Асоціацію між тяжкістю клінічних проявів ВХ та наявністю коморбідності з Д і ДЖМ було підтверджено встановленим сильним прямим зв'язком $r = + 0,91$ ($p < 0,001$). При оцінюванні інтенсивності свербіжжю за візуальною аналоговою шкалою VAS (Visual analogue scale) у групі з коморбідністю ВХ із Д показник був на 9,3 %, а у групі

VX + Д+ ДЖМ – на 20,9 % вищим, ніж у 1 групі хворих з VX ($p < 0,05$). За показником площі постзапальної еритеми, обчисленої з використанням програми Image J, та за шкалою клінічного оцінювання еритеми (Clinician Erythema Assessment Scale) встановлено достовірну різницю між пацієнтами з VX та досліджуваними групами з коморбідними станами.

Вивчення морфологічних характеристик формених елементів крові на підставі даних, одержаних під час проведення світлової та растрової електронної мікроскопії, продемонструвало істотне збільшення відносної кількості змінених форм еритроцитів до $17,8 \% \pm 8,94 \%$ ($p < 0,05$) за рахунок збільшення ехіноцитів 1-го та 2-го порядків за наявності коморбідних станів, тоді як у контрольній групі цей показник склав $7,48 \% \pm 2,43 \%$. Асоціація між наявністю ДЖМ та рівнем пойкилоцитозу у пацієнтів з вугровою хворобою підтверджена встановленням прямого зв'язку середньої сили під час проведення кореляційного аналізу за Пірсоном $r = +0,75$ ($p < 0,05$).

Вплив вугрової хвороби на якість життя, встановлений за результатами анкетування DLQI, демонструє істотну різницю між групами: серед пацієнтів з коморбідністю VX із демодекозом та ДЖМ середній загальний бал становив 8,88 бала порівняно з 5,97 у пацієнтів з VX. Асоціацію обтяженості VX коморбідною патологією та якості життя пацієнтів з VX було доведено під час обчислення кореляційних зв'язків: $r = +0,71$ ($p < 0,005$).

З метою вдосконалення лікування вугрової хвороби у коморбідності з демодекозом і дискінезією ЖМ було розроблено алгоритм комбінованої терапії з поетапним застосуванням топічної та системної лазерної терапії.

Для зменшення проявів запалення та елімінації кліщів роду Демодекс пацієнтам був проведений курс лазерних процедур із використанням лазерного апарата з довжиною хвилі 1 064 нм з дистантною обробкою шкіри за наступними параметрами: довжина хвилі (λ) = 1 064 нм; діаметр робочої плями (\emptyset) – 6 мм; флюенс – 35 Дж/см²; довжина імпульсу – 0,6 мс.

Для корекції гіпомоторної дисфункції ЖМ застосовували внутрішньовенну лазерну терапію (ВЛТ) із використанням випромінювальної головки з $\lambda = 635$ нм у безперервному режимі потужністю випромінювання 1,5 мВт із 15 хвилинною експозицією.

Для зменшення площі застійної еритеми було розроблено та запатентовано спосіб фотодинамічної терапії (ФДТ) з використанням фотосенсибілізатора хлоринового ряду, який проводили за такими режимами: $\lambda = 660$ нм, середня сумарна доза енергії за одну процедуру 500–700 Дж.

Ефективність проведеної терапії було встановлено за результатами контрольного оцінювання на 60-й день дослідження: клінічні прояви ВХ за шкалою GAGS серед пацієнтів ВХ + Д зменшилися на 50,1 %, серед пацієнтів групи ВХ + Д + ДЖМ – на 49,7 % порівняно з вихідним рівнем. У той самий час покращення якості життя за шкалою DLQI порівняно з вихідним рівнем відбулося на 68,0 % і 72,8 % серед пацієнтів ВХ + Д та ВХ + Д + ДЖМ відповідно ($p < 0,05$). Під час аналізування ефективності проведення елімінаційної терапії встановлено, що кліщі роду Демодекс відсутні у 88 % пацієнтів групи ВХ + Д та у 82 % пацієнтів групи ВХ + Д + ДЖМ.

Нормалізація функції жовчного міхура, що відбулася у 100 % пацієнтів групи ВХ + Д + ДЖМ ($48 \% \pm 7,9 \%$), та зменшення кількості ехіноцитів в середньому до $8,89 \% \pm 1,36 \%$ зі збільшенням кількості дискоцитів в середньому до $88,11 \% \pm 5,78 \%$ ($p < 0,05$) підтвердили ефективність проведення курсу ВЛТ.

Було обґрунтовано ефективність застосування лазерної терапії для пацієнтів з V–VI фототипами: використання довгохвильового неодимового лазера ($\lambda = 1064$ нм) для елімінації кліщів роду Демодекс та зменшення проявів запалення в групі пацієнтів із V–VI ФТ забезпечило елімінацію кліща в 70 % пацієнтів та зменшення клінічних проявів на 58,9 % ($p < 0,05$).

Наукова новизна дослідження полягає в установленні асоціації між наявністю мультиморбідності ВХ + Д + ДЖМ та погіршенням клінічного статусу, включаючи загальну площу еритеми й інтенсивність свербіж, якість

життя хворих, а також в установленні асоціації коморбідних станів у пацієнтів із ВХ + Д + ДЖМ зі збільшенням патологічних форм еритроцитів.

Уперше вивчено поширеність вугрової хвороби та її коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура в когорті осіб 19–36 років із різними фототипами, а також проведено порівняльний аналіз для визначення особливостей клінічної картини в пацієнтів із різними фототипами. Уточнено ризику виникнення ураження шкіри кліщами роду Демодекс серед осіб із вугровою хворобою. Покращено діагностику демодексного ураження шкіри шляхом розроблення способу, що передбачає використання клейкої стрічки розміром 2 см x 2 см, яку накладали на попередньо оброблену 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату шкіру з подальшою мікроскопією та підрахунком кількості особин кліща, що підвищує точність дослідження і може бути використано як експрес-тест. Розроблено, доведено ефективність та запатентовано спосіб корекції постзапальних змін на шкірі після регресу папулопустульозних елементів із застосуванням фотосенсибілізатора хлоринового ряду, який активували дистантним лазерним випромінюванням із довжиною хвилі $\lambda = 660$ нм, середньою сумарною дозою енергії за одну процедуру 500–700 Дж. Адаптовано методику дистантного лазерного лікування ВХ та елімінаційної терапії кліщів роду Демодекс із використанням довгохвильового Nd:YAG-випромінювання $\lambda = 1064$ нм; $\varnothing - 4, 6, 9$ мм; флюенс – 35 Дж/см²; довжина імпульсу – 0,6 мс.

Таким чином, у дослідженні уперше розроблено та обґрунтовано алгоритм комбінованої терапії вугрової хвороби середнього ступеня тяжкості у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура з урахуванням стадійності процесу та особливостей перебігу із застосуванням додатково до стандартної терапії високоінтенсивних лазерних джерел випромінювання (для зменшення ознак запалення й елімінації кліщів роду Демодекс), низькоінтенсивного лазерного випромінювання (для корекції постзапальних змін), ВЛТ (для корекції функціональних порушень жовчного міхура та

нормалізації співвідношення нормальних форм еритроцитів), ФДТ (для зменшення проявів постзапальної еритеми).

Ключові слова: вугрова хвороба, демодекоз, дискінезія жовчного міхура, коморбідність, якість життя, Nd:YAG 1064 лазер, лазеротерапія, внутрішньовенна лазерна терапія, фотодинамічна терапія.

Список публікацій за темою дисертації

1. Radko A, Melekhovets O, Melekhovets Yu, Kharchenko T. Epidemiology of acne vulgaris and its comorbidity with demodicosis and functional disorders of hepatobiliary system. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS). RJPBCS/2010-13356. 2019 Jul;10(4):50-4. Available from: <https://doi.org/10.33887/rjpbcscs/2019.10.4.7>. (Особистий внесок – виконала обстеження пацієнтів, сформувала групи дослідження).

2. Melekhovets O, Radko A, Orlovskiy V, Melekhovets Yu, Kharchenko T. Poikilocytosis in the acne vulgaris comorbidity with demodicosis and functional gallbladder disorders. Wiad Lek. 2020; 73(2): 289-92 (Scopus). (Особистий внесок - виконала світлову та електронну мікроскопію еритроцитів, сформувала групи пацієнтів, провела статистичний аналіз).

3. Мелеховець ОК, Радько АС, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Алгоритм комбінованої терапії пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з функціональними порушеннями гепатобіліарної системи та демодекозом. Фотобіологія та фотомедицина. 2019;(28):24-30. Available from: <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/15246>. (фахове видання). (Особистий внесок - формування досліджуваних груп, проведення лазерної терапії, аналіз отриманих даних).

4. Radko A, Melekhovets O, Kharchenko T, Melekhovets Y. Assesment of the risk of skin lessions associated with Demodex mites in students with acne

vulgaris.EUMJ. June 2020;8(2):191-4. (фахове видання). (Особистий внесок - набір груп пацієнтів для проведення дослідження, діагностика ураження шкіри кліщами роду Демодекс, статистична обробка отриманих даних).

5. Мелеховець ОК, Мелеховець ЮВ, Радько АС, Харченко ТО, Сміянов ВА, винахідники; СумДУ, патентовласник. Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки. Патент на корисну модель 111590 U, МПК G01N 21/00, A61B 10/00 (Україна), u201606355; заявл. 10.06.2016; опубліковано 10.11.2016. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку та проведенні діагностики демодексного ураження шкіри)

6. Мелеховець ОК, Мелеховець ЮВ, Радько АС, Харченко ТО, винахідники; СумДУ, патентовласник. Спосіб лікування вугрової хвороби з використанням фотодинамічної терапії. Патент на корисну модель № 126242 U Україна, МПК А61N 5/00 (2018.01), u201800120; заявл. 03.01.2018; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11. (Особистий внесок – брала участь у проведенні патентного пошуку та лікуванні хворих з використанням ФДТ)

7. Мелеховець ОК, Радько АС, Харченко ТО. Оптимізація стандартних схем лікування вугрової хвороби з використанням препаратів Епадол Нео та Артіхол. В: Погорєлов М.В., відп. за випуск. Збірник тез доповідей V Міжнародної наук.-практ. Конф. студентів т а молодих вчених. "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини "; 2017 Квіт 20–21; Суми: СумДУ; 2017, с. 263.

8. Мелеховець ОК, Радько АС, Харченко ТО. Оцінка якості життя хворих на вугрову хворобу. В: Матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. Здоров'я людини: теорія і практика. Суми. 2017; Суми: СумДУ, с. 276 - 7.

9. Мелеховець ОК, Радько АС, Харченко ТО. Оценка эффективности лечения угревой болезни с использованием Nd: YAG Fotona 1064. В: Матеріали конференції XLVIII Міжнародної наук.-практ. конф. Застосування лазерів в медицині та біології; 2018 Трав 24–25; Харків. Харків; 2018, с. 57 – 9.

10. Мелеховець ОК, Радько АС, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Оптимизация комплексного лечения угревой болезни с использованием источников лазерного излучения. В: Матеріали наук.-практ. конф. Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні; 2018 Берез 23–24; Черкаси. Черкаси; 2018, с. 134-6.

11. Melekhovets O, Radko A, Kharchenko T. Acne vulgaris in medical students. В: Матеріали наук.-практ. конф. Topical issues of theoretical and clinical medicine; 2018 Жовт 17–19; Суми. Суми, 2018, с. 103.

12. Melekhovets O, Radko A, Kharchenko T. Combined tretment of acne vulgaris with Nd: YAG laser radiation. In: XLIX International Scientific and Practical Conference. Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia's Readings. 2018 Oct 3–7; Hajduszoboszlo, Hungary; 2018, p. 32-34.

13. Мелеховець ОК, Радько АС, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Покращення якості життя пацієнтів з коморбідністю вугрової хвороби та гепатобіліарної дисфункції при застосуванні джерел лазерного випромінення. In: Matherials 50 - th International Scientific and Practical Conference. Application of lasers in medicine and biology; 2019 May 22–25, Kharkiv, Ukraine; 2019, p. 83 – 85.

14. Radko A, Kharchenko T. Peculiarity of Nd: YAG Fotona 1064 in comorbidityof acne vulgaris combiend with Demodicosis. In: Abstract book International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists; 2019 Oct 16–18, Sumy; 2019, p. 136.

15. Melekhovets OK, Radko AS, Kharchenko TO, Melekhovets YuV. Photodynamic therapy as a new approach in the acne vulgaris treatment. In: Abstract book of the International Scientific Conference Electronic processes in organic and inorganic matherials; 2020 June 1-5, Kamianets-Podilskii, Ukraine; 2020, p. 306.

16. Melekhovets O, Radko A, Kharchenko T, Melekhovets Yu. Low-level laser therapy in treatment of hepatobiliary disorders in patient with acne vulgaris. In: Abstract book of the International Scientific Conference on Medicine organized within

the frame thof the 78 International Scientific Conference; 2020; Riga, Latvia; Medicina (Kaunas).2020;56(Suppl. 1):76.

17. Радько АС, Мелеховець ОК. Особливості застосування Nd:YAG Fotona 1 064 нм для лікування вугрової хвороби коморбідної з демодекозом у студентів з V – VI фототипами за Фіцпатріком. В: Міжнародна наук.-практ. конф. Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини; 2020. Дніпро, Україна; 2020, с. 83-6.

18. Радько АС, Мелеховець ОК. Особливості впливу коморбідної патології на тяжкість клінічних проявів вугрової хвороби. В: Матеріали науково-практичної конференції. Korszerű műszerek és algoritmusai tapasztalati és elméleti tudományos kutatási; 2020 Sept 18; Magyarország Budapest; 2020, с. 97-9. <https://doi.org/10.36074/18.09.2020.v2.21>.

SUMMARY

Hlushko A. S. Improving the diagnosis and comprehensive treatment of patients with acne in comorbidity with demodicosis and gallbladder dyskinesia. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript. Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 – Healthcare by Program Subject Area 222 – Medicine. – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2020.

The total result of the research contains a rational approach to solving the problem, which involves studying the impact of acne vulgaris (AV) and comorbid conditions (demodicosis and gallbladder dyskinesia) on the severity of the clinical course, morphology of erythrocytes (degree of poikilocytosis), quality of life combination therapy using laser therapy.

The aim of the study is to improve the diagnosis and comprehensive treatment of patients with acne in comorbidity with demodicosis and gallbladder dyskinesia using

high - and low - intensity laser radiation to reduce inflammation, congestive erythema and correction of hypomotor disorders of the gallbladder.

The prevalence of acne among 378 young people aged 19–36 years with different phototypes (PT) were studied, of which AV was detected in 82.7 % of II–III PT and 68.5 % of V–VI PT.

In order to increase the informativeness of the diagnosis of demodex skin lesions and reduce the time of the study, an epithelial scotch test was developed and patented, which was used to establish the comorbidity of AV with demodectic mange in 305 people (268 from II–III / 37 from V–VI PT). The presence of ticks was found in 67.1 % of people with II–III and 27.02 % of people with V–VI PT.

Comorbidity of acne with gallbladder dyskinesia (GBD) was studied among 268 people with II–III PT, who underwent a two-stage ultrasound study using a choleretic stimulant. Hypokinetic dysfunction was found among 44 % of subjects.

To assess the risks of demodex skin lesions in people with acne, 132 people were involved: 56 without acne elements and 76 with acne elements. At the time of enrollment, no Demodex mites were found among the patients. A re-examination 12 months later revealed the presence of ticks in 3.57 % of people without AV and in 21.05 % of AV. The odds ratio (OR) was 7.2 (CI 95 %: 1.582, 32.765), which reliably confirms the impact of acne on the risk of demodicosis ($p = 0.00533$).

150 patients with moderate acne (40 patients with acne without comorbid pathology; 50 patients with acne in comorbidity with demodicosis (D); 50 patients with acne in comorbidity with demodectic mange and gallbladder dyskinesia, 10 people with acne and demodicosis with V–VI PT and 35 people were selected to implement the objectives of the study. practically healthy people, comparable in age and sex.

The influence of comorbid pathologies on the severity of the clinical picture of acne was established using the international scale Global Acne Grading System GAGS. The severity of the clinical picture in patients with acne was lower by 6.9 % than in people with acne and demodicosis, and 13.8% lower than in the group with acne, demodicosis and GBD. The association between the severity of clinical manifestations

of acne and the presence of comorbidity with demodicosis and GBD was confirmed by a strong direct relationship $r = +0.91$ ($p < 0.001$). When assessing the intensity of itching on the visual analog scale VAS (Visual analogue scale) in the group with comorbidity acne with demodecosis mange was 9.3 %, and in the group AV + D + GBD – 20.9 % higher than in patients with AV ($p < 0.05$). The area of post-inflammatory erythema calculated using the Image J program and the Clinician Erythema Assessment Scale showed a significant difference between patients with acne and study groups with comorbid conditions.

The study of morphological characteristics of blood cells on the basis of data obtained by light and scanning electron microscopy, found a significant increase in the relative number of altered forms of erythrocytes to $17.8 \% \pm 8.94 \%$ ($p < 0.05$) due to an increase in echinocytes 1 and 2 order in the presence of comorbid states, while in the control group this figure was $7.48 \% \pm 2.43\%$. The association between the presence of GBD and the level of poikilocytosis in patients with acne was confirmed by the establishment of a direct relationship of medium strength during Pearson's correlation analysis $r = +0.75$ ($p < 0.05$).

The impact of acne on quality of life, determined by the DLQI questionnaire, shows a significant difference between the groups: among patients with comorbidity of acne with demodicosis and GBD the average overall score was 8.88 points compared to 5.97 in patients with acne. The association of the burden of acne with comorbid pathology and the quality of life of patients with acne was proved by calculating the correlations $r = +0.71$ ($p < 0.005$).

In order to improve the treatment of acne in comorbidity with demodicosis and gallbladder dyskinesia, an algorithm of combination therapy with the gradual use of topical and systemic laser therapy was developed.

To reduce the manifestations of inflammation and elimination of ticks of the genus Demodex, patients underwent a course of laser procedures using a laser device with a wavelength of 1064 nm with remote treatment of the skin on the following

parameters: wave length (λ) = 1064 nm; spot diameter (\emptyset) – 6 mm; fluence – 35 J/cm²; pulse length – 0.6 ms.

Intravenous low laser therapy (LLT) using a radiation head with $\lambda = 635$ nm in a continuous mode with a radiation power of 1.5 mW with a 15-minute exposure was used to correct hypomotor dysfunction of the gallbladder.

To reduce the area of post-inflammatory erythema, a course of photodynamic therapy (PDT) was developed and patented using a chlorine-type photosensitizer, which was performed according to the following modes: $\lambda = 660$ nm, average total energy dose for one procedure 500-700 J.

The effectiveness of the therapy was determined by the results of a follow-up evaluation on day 60 of the study: clinical manifestations of acne on the GAGS scale among patients with AV + D decreased by 50.1 %, among patients of the group 3 and 49.65 % of AV + D + GBD compared to baseline. At the same time, the improvement in quality of life by the DLQI scale compared to baseline occurred by 68 % and 72.8 % among patients in groups AV + D and AV + D + GBD, respectively ($p < 0.05$). When analyzing the effectiveness of elimination therapy, it was found that ticks of the genus Demodex are absent in 88 % of patients in the group with AV + D, and in 82 % of patients in the group with AV + D + GBD.

Normalization of gallbladder function in 100 % of patients of the group with AV + D + GBD ($48.0 \% \pm 7.9 \%$) and a decrease in the number of echinocytes to $8.89 \pm 1.36 \%$ with an increase in the number of discocytes to $88.11 \% \pm 5.78 \%$ ($p < 0.05$) confirmed the effectiveness of the LLT course.

The use of a long-wave neodymium laser ($\lambda = 1064$ nm) to eliminate the Demodex mites and reduce inflammation in the group of patients with V–VI phototype ensured the elimination of mites in 70 % of patients and reduced clinical manifestations by 58.9 % ($p < 0.05$), which proves the effectiveness and validity of the use of laser therapy for patients with V–VI phototype.

The scientific novelty of the study includes an establishing of the association between the presence of multimorbidity AV + D + GBD and deterioration of clinical

status, including the total area of post-inflammatory erythema and itching intensity, quality of life, and an establishing of the association of comorbid conditions in the patients with AV + D + GBD with increasing pathological forms of erythrocytes.

The prevalence of acne and its comorbidity with demodicosis and gallbladder dyskinesia was studied for the first time in a cohort of 19–36 years with different phototypes. A comparative analysis was performed to determine the clinical picture in patients with different phototypes. The risks of the Demodex skin lesions have been clarified among people with acne.

Improved diagnosis of demodex skin lesions was rich by developing a method involving the use of adhesive tape measuring 2 x 2 cm, which was applied to pre-treated with 0.05 % solution of chlorhexidine bigluconate skin, followed by microscopy and counting the number of mites. This method allows to increase the accuracy of the study and this method can be used as an express test.

The method of correction of post-inflammatory changes in the skin after the resolution of papulopustular elements was developed and patented. This approach includes using a photosensitizer of the chlorine series, with activation by distant laser radiation $\lambda = 660$ nm, an average total dose of 500 J. For elimination therapy of the Demodex mites in AV patients the method with using long-wave Nd: YAG radiation $\lambda = 1064$ nm was applied ($\varnothing - 4, 6, 9$ mm; fluence – 35 J/cm²; pulse length – 0.6 ms).

As conclusion, an algorithm for combined laser therapy of moderate acne in comorbidity with demodicosis and gallbladder dyskinesia was developed and substantiated, taking into account the stages of the process and the peculiarities of the course: high-intensity laser radiation sources (to reduce symptoms); low-intensity laser radiation (for correction of post-inflammatory changes), LLT (for correction of functional disorders of the gallbladder and normalization of the ratio of normal forms of erythrocytes); PDT (to reduce the manifestations of post-inflammatory erythema, in addition to standard therapy).

Key words: acne, acne vulgaris, demodicosis, gallbladder dyskinesia, comorbidity, life quality, Nd: YAG 1064 laser, laser therapy, intravenous low level laser therapy, photodynamic therapy.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	19
ВСТУП	20
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.	
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПОШИРЕННОСТІ, ПАТОГЕНЕЗУ, КОМОРБІДНОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ	27
1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез, особливості клінічної картини, класифікація і диференційна діагностика вугрової хвороби	27
1.2 Коморбідність вугрової хвороби з дискінезією жовчного міхура	36
1.3 Основні аспекти системної та місцевої терапії вугрової хвороби	38
1.4 Лазерні технології в лікуванні вугрової хвороби	43
1.5 Вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів	48
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1 Дизайн дослідження	50
2.2 Оцінювання клінічного статусу пацієнтів	57
2.3 Інструментальні методи дослідження	59
2.3.1 Епітеліальний скотч-тест	59
2.3.2 Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини	60
2.4 Лабораторні дослідження	61
2.5 Визначення загальної площі гіперемії з використанням програми оброблення зображень ImageJ	65
2.6 Методи анкетування	67
2.7 Методи лікування	68
2.7.1 Лікування вугрової хвороби за стандартними схемами	68
2.7.2 Протизапальна терапія з використанням неодимового лазера з довжиною хвилі 1 064 нм	69
2.7.3 Корекція постзапальних змін із застосуванням фотодинамічної терапії	70
2.7.4 Внутрішньовенна лазерна терапія	71

2.8 Оцінювання ризику ураження шкіри кліщами роду Демодекс та статистичне оброблення одержаних даних	72
Розділ 3. АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ ТА КОМОРБІДНОСТІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ	74
3.1 Поширеність вугрової хвороби серед молодих осіб	74
3.2 Характеристики особливостей клінічного статусу	78
3.3 Коморбідність вугрової хвороби з ураженням кліщами роду Демодекс. Оцінювання ризику виникнення демодексного ураження шкіри серед осіб із вугровою хворобою	81
3.4 Коморбідність вугрової хвороби з дискінезією жовчного міхура	83
Розділ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ У КОМОРБІДНОСТІ З УРАЖЕННЯМ КЛІЩАМИ РОДУ ДЕМОДЕКС ТА ДИСКІНЕЗІЄЮ ЖОВЧНОГО МІХУРА	87
4.1 Вплив коморбідної патології на ступінь тяжкості проявів вугрової хвороби, біохімічні показники та морфологію еритроцитів	87
4.2 Вплив коморбідної патології на якість життя пацієнтів із вугровою хворобою	93
Розділ 5. ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ У КОМОРБІДНОСТІ З ДЕМОДЕКОЗОМ ТА ДИСКІНЕЗІЄЮ ЖОВЧНОГО МІХУРА З ВИКОРИСТАННЯМ ДЖЕРЕЛ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ	96
5.1 Оцінка ефективності протизапальної терапії із застосуванням неодимового лазера з довжиною хвилі 1 064 нм у пацієнтів із вугровою хворобою, демодекозом та дискінезією жовчного міхура	96
5.2 Фотодинамічна терапія для лікування постзапальних змін при вугровій хворобі у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура	100

5.3 Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на гіпомоторні порушення жовчного міхура та біохімічні показники у пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура	103
5.4 Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на морфологічні та функціональні характеристики еритроцитів пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура	105
5.5 Ефективність застосування комбінованої терапії з використанням джерел лазерного випромінювання у пацієнтів з V–VI фототипами шкіри за Фіцпатріком з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом	107
5.6 Динаміка показників якості життя пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура при застосуванні комбінованих схем лікування з використанням джерел лазерного випромінювання	110
Розділ 6. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	138
ДОДАТКИ	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛА	– амінолевулінова кислота.
БПО	– бензоїлпероксид.
ВЛТ	– внутрішньовенна лазеротерапія.
ВХ	– вугрова хвороба.
ГГТ	– гамма-глутамілтранспептидаза.
Д	– демодекоз.
ДЖМ	– дискінезія жовчного міхура.
ЖМ	– жовчний міхур.
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності.
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності.
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності.
ЛТ ВХ	– легкий ступінь тяжкості вугрової хвороби.
ЛТ	– лазерна терапія.
ЛФ	– лужна фосфатаза.
ПЗЕ	– постзапальна еритема
СТ ВХ	– середній ступінь тяжкості вугрової хвороби.
ТГ	– тригліцериди.
ТТ ВХ	– тяжкий ступінь вугрової хвороби.
УЗД	– ультразвукове дослідження.
ФВ	– фракція викиду.
ФДТ	– фотодинамічна терапія.
ФТ	– фототип
ЯЖ	– якість життя.
ІРЛ	– інтенсивне лазерне світло
Nd: YAG	– неодимовий лазер
λ	– довжина хвилі
Ø	– розмір робочої плями

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вугрова хвороба (ВХ) є одним з найпоширеніших захворювань в усьому світі. Згідно з даними проведеного метааналітичного дослідження вона займає 8-ме місце серед усіх захворювань. Думка про те, що ВХ є хворобою осіб молодого віку, є правильною лише частково. За сучасними даними захворіти на цю патологію може людина в будь-якому віці. Тому вивчення асоціації ВХ з будь-якими супутніми або патогенетично пов'язаними захворюваннями набуває все більшої актуальності. У сучасній медичній практиці коморбідність розглядають як залежний від віку стан. Водночас, у літературі існує розбіжність епідеміологічних даних. Метааналіз світової мультиморбідності, проведений у 2019 році з урахуванням географічних даних, визначив найменшу поширеність в Гонконзі (3,5 %), а найвищу – в Росії (70 %). У цьому ж дослідженні, у підтвердження даних Harrison et al, встановлена 44 % поширеність коморбідності співіснування двох окремих нозологій та 27 % – у випадках співіснування трьох. Загальна поширеність мультиморбідних патологій становить – 33.1 % (95 %; 30,0–36,3 %).

Значущість коморбідності зумовлена погіршенням прогнозу щодо перебігу кожного захворювання та подальшого прогресування комплексу хронічних ускладнень.

Дискутабельними на сьогодні є питання розроблення алгоритмів діагностики та лікування асоційованих нозологічних форм і стандартизації індексів поєднаних захворювань.

Саме сучасний стан проблеми, пов'язаний із поняттям «коморбідність», вплинув на вибір теми дослідження, тому що співіснування нозологічних форм, або функціональних порушень різних органів, повинне бути враховане під час вибору тактики лікування для покращення ефективності його проведення.

Зв'язок роботи з науковими програмами Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Сумського державного університету: «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та

ендокринної системи» (№ державної реєстрації 0117U002157; 01.17-12.21); «Наукове обґрунтування покращення якості медичної допомоги та стану здоров'я населення» (№ державної реєстрації 0117U004251; 01.17-12.21).

Метою роботи є удосконалення діагностики та лікування хворих на вугрову хворобу у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура шляхом застосування в комплексній терапії високо- та низькоінтенсивного лазерного випромінювання для зменшення запалення і застійної еритеми постакне, елімінації кліщів роду Демодекс та корекції гіпомоторних порушень жовчного міхура.

Завдання дослідження:

1 Встановити поширеність вугрової хвороби та її коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура серед молодих осіб віком 19–36 років та провести їх порівняльний аналіз між особами з II–III та V–VI фототипами шкіри за Фіцпатріком. Оцінити ризик виникнення ураження кліщами роду Демодекс серед осіб із вугровою хворобою.

2 Дослідити вплив коморбідних патологій на тяжкість клінічної картини вугрової хвороби, особливості морфологічних змін еритроцитів та якість життя пацієнтів.

3 Установити взаємозв'язок між коморбідністю вугрової хвороби з демодекозом та дискінезією жовчного міхура, тяжкістю клінічних проявів дерматозу, рівнем пойкилоцитозу, якістю життя хворих.

4 Оцінити результати лазерної Nd:YAG 1 064 нм елімінаційної терапії у лікуванні демодекозу у осіб з вугровою хворобою з різними (II–III та V–VI) фототипами шкіри.

5 Проаналізувати ефективність проведення внутрішньовенної лазерної терапії для корекції дисфункції жовчного міхура серед хворих на вугрову хворобу.

6 Удосконалити комплексне лікування вугрової хвороби у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура із застосуванням комбінованих терапевтичних схем з використанням лазерних процедур.

Об'єкт дослідження – вугрова хвороба.

Предмет дослідження – клінічні ознаки вугрової хвороби, демодекозу, дискінезії жовчного міхура та за умови їх коморбідності; біохімічні показники; морфологія еритроцитів; сонографія жовчного міхура з функціональними пробами; епітеліальний експрес-тест; якість життя хворих на вугрову хворобу; ефективність застосування дистантної лазеротерапії Nd:YAG 1 064 нм, внутрішньовенної лазерної терапії та фотодинамічної терапії вугрової хвороби.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження пацієнтів, що передбачало збір та аналіз скарг, анамнезу захворювання та анамнезу життя, об'єктивний огляд; клінічне оцінювання вугрової хвороби за шкалами Global Acne Grading System (GAGS), Clinician Erythema Assessment Scale, Investigator's Global Assessment Scale, VAS (visual analogue scale); епітеліальний скотч-тест для встановлення наявності ураження шкіри кліщами роду Демодекс; лабораторну біохімічну діагностику для визначення функціональних порушень ЖМ; дослідження морфології еритроцитів за методом світлової мікроскопії та з використанням растрової електронної мікроскопії; УЗД органів черевної порожнини для оцінювання моторної функції жовчного міхура; платформа ImageJ 1.45 (National Institutes of Health) для визначення площі запальних елементів; оцінювання якості життя пацієнтів за адаптованим опитувальником Дерматологічного індексу якості життя (DLQI); статистичне оброблювання одержаних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше вивчено поширеність вугрової хвороби та її коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура в когорті осіб віком 19–36 років із різними фототипами, а також проведено порівняльний аналіз для визначення особливостей клінічної картини в пацієнтів із різними фототипами, встановлено

розбіжності щодо розташування елементів на обличчі серед осіб із різними фототипами.

Уточнено ризики виникнення коморбідності ураження кліщами роду Демодекс серед осіб із вугровою хворобою.

Удосконалено та запатентовано спосіб діагностики демодексного ураження, що передбачає використання клейкої стрічки розміром 2 см x 2 см, яку накладали на попередньо оброблену 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату шкіру з подальшою мікроскопією та підрахунком кількості особин кліща, що підвищує точність дослідження та може бути використано у якості експрес-тесту.

Установлено асоціацію між наявністю мультиморбідності ВХ + Д + ДЖМ і погіршенням клінічного статусу, включаючи загальну площу еритеми й інтенсивність свербіжності, та якості життя хворих. Додатково встановлено асоціацію коморбідних станів ВХ + Д + ДЖМ у пацієнтів зі збільшенням патологічних форм еритроцитів.

Уперше розроблено та запатентовано спосіб корекції постзапальних змін на шкірі після розрешення папулопустульозних елементів у пацієнтів з ВХ із застосуванням фотосенсибілізатора хлоринового ряду, який активували дистантним лазерним випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda = 660$ нм, середньою сумарною дозою енергії за одну процедуру 500–700 Дж.

Адаптовано методику дистантного лазерного лікування ВХ та елімінаційної терапії кліщів роду Демодекс із використанням довгохвильового Nd:YAG випромінювання $\lambda = 1\ 064$ нм; $\varnothing = 4, 6, 9$ мм; флюенс – 35 Дж/см²; довжина імпульсу – 0,6 мс.

Удосконалено та обґрунтовано застосування лазерних технологій у комбінованих схемах лікування вугрової хвороби середнього ступеня тяжкості з урахуванням стадійності процесу та особливостей коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура: топічної лазерної терапії для зменшення проявів запалення та елімінації кліщів роду Демодекс, фотодинамічної терапії для

корекції постзапальних змін, внутрішньовенної лазеротерапії для нормалізації фракції викиду жовчного міхура та зменшення рівня пойкилоцитозу.

Практичне значення отриманих результатів.

Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки, який може використовуватися в якості експрес-діагностики (Патент 111590 У України, МПК G01N 21/00, A61B(10/00), що був включений до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я», було запропоновано, виконано та запатентовано під час проведення дослідження.

Спосіб лікування вугрової хвороби з використанням фотодинамічної терапії (Патент 126242 UA Україна, МПК A61N 5/00), що був включений до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» може бути застосований для зменшення проявів пост запальної еритеми.

Досягнуто зменшення клінічних ознак (запалення, інтенсивності свербіжув, загальної площі еритеми та застійних постакне плям), елімінації кліщів роду Демодекс, а також нормалізації фракції викиду жовчного міхура із застосуванням топічної лазерної терапії, фотодинамічної терапії, внутрішньовенної лазеротерапії в комбінованих схемах лікування вугрової хвороби середнього ступеня тяжкості з урахуванням стадійності процесу та особливостей коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура.

Практичне впровадження результатів дослідження в клінічну практику здійснено на базі КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» СМР (акт про впровадження від 17.01.2020 р.), ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» (акт про впровадження від 04.11.2019 р.), КНП БРР «Буринська центральна районна лікарня ім. проф. М. П. Новаченка» (акт про впровадження від 11.02.2020 р.) та на базі Університетської клініки Сумського державного університету (акт про впровадження від 01.11.2019 р.). Теоретичне впровадження одержаних результатів здійснювалося під час проведення занять

та підготовки навчально-методичної літератури з дисциплін дерматовенерологія та загальна практика–сімейна медицина на кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології медичного інституту СумДУ (акт про впровадження від 10.11.2018 р.) (додатки 2–6).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 1 стаття, яка індексується у базі даних Scopus, що видана в іноземних виданнях країни Європейського Союзу (Польща); 2 статті у наукових фахових виданнях України; 1 стаття у міжнародному виданні; 12 тез в матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 2 патенти на корисну модель України.

Особистий внесок здобувача

Матеріали, що містяться в дисертаційній роботі, є особистим внеском автора у вирішення поставлених завдань. За участі наукового керівника автор обрала тему дисертаційної роботи, визначила мету та поставила відповідні завдання дослідження, розробила дизайн дослідження. Дисертант самостійно здійснила літературно-патентний пошук, вибір методів дослідження, формування груп хворих, планування лікувально-діагностичних схем, а також брала участь у виконанні всіх інструментальних методів дослідження, використаних у дисертаційній роботі, самостійно проаналізувала результати роботи, провела статистичну обробку даних, написала розділи дисертації, сформулювала висновки, практичні рекомендації; підготувала наукові матеріали до публікацій. Разом із науковим керівником здобувач розробила алгоритм застосування лазерних технологій у комбінованих схемах лікування вугрової хвороби за умов коморбідності. В опублікованих працях та матеріалах, представлених у доповідях на конференціях, використано одержані здобувачем результати.

Апробація результатів дослідження

Результати роботи апробовані на міжнародних науково-практичних конференціях в Угорщині (XLIX International Scientific and Practical Conference «Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia's Readings», 3–7 October

2018, Hajduszoboszlo, Hungary) та в Україні (V Міжнародна науково–практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини», м. Суми, 2017 р.; Міжнародній науково–практичній конференції «Здоров'я людини: теорія і практика», м. Суми, 2017 р.; Міжнародній науково–практичній конференції «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні», м. Черкаси, 2018 р.; XLVIII Міжнародній науково–практичній конференції «Застосування лазерів в медицині та біології», м. Харків, 2018 р.; науково–практичній конференції «Topical issues of theoretical and clinical medicine» м. Суми, 2018 р.; Міжнародній науково–практичній конференції «The International Scientific and Practical Conference «Application of lasers in medicine and biology», Kharkiv, 2019 р.); Міжнародній науково–практична конференція студентів, аспірантів та молодих науковців м. Суми, 2019 р.; Міжнародній науково–практичній конференції «Electronic processes in organic and inorganic materials», м. Кам'янець-Подільський, 2020 р.; Міжнародній науково–практичній конференції «Conference on Medicine organized within the frame the 78 International Scientific Conference of the University of Latvia», м. Рига, 2020 р.; Міжнародній науково–практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини», м. Дніпро, 2020 р.; Науково–практичній конференції «Korszerű műszerek és algoritmusok tapasztalati és elméleti tudományos kutatási», Budapest, 2020 р.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 163 сторінках друкованого тексту; складається з анотації, вступу, літературного огляду з аналізом сучасного стану проблеми діагностики, лікування та коморбідності вугрової хвороби, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 171 найменування (24 – кирилицею, 147 – латиною). Робота ілюстрована 24 таблицями та 26 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПОШИРЕНOSTІ, ПАТОГЕНЕЗУ, КОМОРБІДНОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез, особливості клінічної картини, класифікація і диференційна діагностика вугрової хвороби

Вугрова хвороба (*acne vulgaris*) – хронічний мультифакторіальний дерматоз із локальними виявами патології сальної залози та чіткою зональною асоціацією. Пік маніфестації захворювання припадає на період пубертату і поступово знижується серед осіб віком старше 25 років [1].

За даними сучасних дослідників випадки вугрової хвороби різних ступенів тяжкості зареєстровано серед 80–90 % підлітків у сполучених штатах Америки, серед людей віком старше 25–30 років цей показник знижується до 40 %. На тяжкі форми вугрової хвороби, що в подальшому призводять до утворення рубцевих змін, страждає близько 20 % всіх хворих [2, 3, 45].

За допомогою аналізу вікових категорій встановлено, що серед хворих віком від 25 років легка форма вугрової хвороби трапляється у 60 % випадків, але такі пацієнти рідко звертаються за призначенням лікування до дерматолога. Позитивний сімейний анамнез визначається в 35,3 % пацієнтів із ВХ середнього ступеню тяжкості та в 16,6% – із легкою формою ВХ. Проаналізувавши поширеність вугрової хвороби з урахуванням фототипів встановлено, що серед пацієнтів з V–VI фототипом епідеміологічний показник коливається у межах 35,5–90,7 % серед дорослого населення [6, 7, 8, 9, 10].

Вивчення особливостей розвитку вугрової хвороби серед підлітків жіночої статі V та VI фототипів демонструє появу акнеелементів у віці 10–13 років та у

віці 14–16 років – серед підлітків чоловічої статі. Такі вікові особливості можуть бути пояснені ранніми строками входження у пубертат жіночої частини населення. Згідно з даними дослідження особливостей поширеності вугрової хвороби серед осіб із різними фототипами становило: з V та VI фототипом показник коливається в межах 35,5–90,7 % серед дорослого населення, серед афроамериканського населення показник поширеності складає 37 %, у латиноамериканських жінок – 32 %, а серед континентальних, кавказьких та азійських жінок – 23, 24, 30 % відповідно. Європейські дослідження визначають, що поширеність вугрової хвороби становить – 60,7 %: найнижчий рівень поширеності становить 42,2 % у Польщі, а найвищий – 73,5 % у Чехії та Словацькій Республіці. Позитивний сімейний анамнез визначається в 35,3 % пацієнтів з ВХ середнього ступеня тяжкості та в 16,6 % – із легкою формою ВХ [6, 7, 8, 11, 1].

Існують теорії, що до групи ризику належать підлітки, батьки яких страждали на вугрову хворобу [11]. Вони розроблені на основі проведення досліджень генетичної обумовленості виникнення вугрової хвороби.

Сучасний рівень розвитку медицини не дозволяє однозначно вирішити питання щодо виникнення та прогресування вугрової хвороби. Однак, існує одна загальноприйнята теорія, що вміщує чотири патогенетичних ланки [12]:

- гіперпродукція шкірного сала;
- порушення процесів фолікулярної кератинізації;
- колонізація *Propionibacterium acnes*;
- розвиток запалення.

Основною мішенню для виникнення вугрової хвороби є сальна залоза. Сальні залози продукують шкірне сало і розташовані на всій поверхні шкіри, за винятком долоней та стоп. За ступенем жирності шкіру поділяють на нормоліпічну (з нормальним виділенням шкірного сала), гіполіпічну (суха шкіра), гіперсеборейну (з підвищеним виділенням шкірного сала). Зміни в хімічному складі шкірного сала (себуму) є основною причиною виникнення

вугрової хвороби. Унаслідок збільшення продукції шкірного сала призводить до його «розведення», зменшується кількість лінолевої кислоти, що призводить до розвитку недостатності лінолевої кислоти в фолікулярному епітелії, це спричиняє гіперкератоз та утворення комедонів. У разі супресії темпів секреції шкірного сала виявлено підвищення рівня лінолевої кислоти та зменшення фолікулярного кератозу [13, 14]. Розвиток вугрової хвороби спричинений, насамперед, виникненням гіперпродукції шкірного сала, що призводить до змін у його хімічному складі: зменшується кількість лінолевої кислоти та підвищується активність 5 α -редуктази [15, 16].

Маніфестація захворювання в пубертатному періоді обумовлена активізацією продукції статевих гормонів, що призводить до посиленої гіперпроліферації фолікулярного епідермісу, тому відбувається вповільнення темпів секреції шкірного сала. Розширені фолікули розтягуються і виділяють у дерму прозапальні хімічні речовини, стимулюючи запалення. Приєднання *Staphylococcus epidermis*, *Cutibacterium acnes* та *Malassezia furfur* індукує інфекційне запалення і посилює проліферацію фолікулярного епідермісу [17, 18, 19]. У жінок з порушеннями менструального циклу виникнення та прогресування вугрової хвороби зумовлене гіперандрогенією. Аналогічна клінічна картина спостерігається на фоні довготривалого прийому андрогенів та анаболічних гормонів за медичними показаннями. Клінічна картина вугрової хвороби характеризується поділом патологічних елементів шкіри на незапальні (комедони), запальні (папули, пустули, кісти й вузли) та наслідками у вигляді рубців (постакне). Типовими локалізаціями вугрових елементів є обличчя, спина та грудна клітка [20].

На сьогодні найбільш поширеними є класифікації вугрової хвороби, що ґрунтуються на тяжкості клінічних ознак захворювання, етіологічних та патогенетичних механізмах виникнення ВХ [21].

Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду містить такі коди (МКБ-10, 2009 р.) [22]:

- (L70) Вугрі.
- (L70.0) Звичайні вугрі.
- (L70.1) Кулеподібні вугрі.
- (L70.2) Вугрі віспоподібні.
- (L70.3) Вугрі тропічні.
- (L70.4) Дитячі вугрі.
- (L70.5) Екскорійовані юнацькі вугрі.
- (L70.8) Інші вугрі.
- (L70.9) Вугрі, не уточнені.

За даними статистики нозологія L70.0 Звичайні вугрі діагностується у 9.4 % світового населення [1]. Деталізація перебігу вугрової хвороби була розроблена Plewig, 2004 [23]:

Звичайні форми акне:

- комедональні (acne comedonica);
- папулопустульозні (acne papulopustulosa);
- вузлуваті (acne nodosa, acne conglobata).

Особливі форми акне:

- акне новонароджених;
- акне дитячого віку;
- інверсні форми акне – acne inversa (інтертригінозне акне, абсцедуючий та підривний перифолікуліт і фолікуліт волосистої частини голови);
- блискавичні (фульмінантні) форми акне (acne fulminans);
- тропічні форми акне (acne aestivalis, Mallorca-acne);
- екскорійоване акне (acne excoriee);
- акне, обумовлене ендокринною патологією (вірильний синдром і синдром полікістозних яєчників тощо).

Диференційний діагноз вугрової хвороби в дорослого населення (старше 18 років) необхідно проводити з такими станами [23]:

- контактне, або помадне акне (в результаті використання місцевих засобів на основі олії);
- двосторонній комедоновий невус;
- хлоровані ароматичні вуглеводи (хлоракне);
- кортикостероїди (місцеві, інгаляційні та пероральні);
- демодекоз;
- аденома сальних залоз (туберозний склероз);
- плоскі бородавки;
- інфекції (бактеріальні, вірусні та грибкові);
- фолікулярний кератоз.

У запропонованій класифікації більш детально розглядаються звичайні форми акне, розділяючи їх за ступенями тяжкості. Також окрема увага була приділена окремій групі акне, пов'язаних з ендокринною патологією [23].

Дана класифікація може бути використана для встановлення діагнозу з визначенням ступеню тяжкості захворювання, але не дає можливості відстежувати та реєструвати динамічні зміни у процесі лікування вугрової хвороби.

Найбільш адаптованою для практичного використання є класифікація, схвалена European S3 Acne Guideline, 2016 [23], що включає 4 ступеня тяжкості вугрової хвороби:

- 1) комедональне акне (легка форма);
- 2) папулопустульозне акне (легка, середня форми);
- 3) папулопустульозне акне (тяжка форма), вузлувато-кістозне акне (середньотяжка форма);
- 4) вузловатокістозне (тяжка форма), конглобатне акне.

Однією зі спроб об'єктивізувати клінічні дані за допомогою отриманого фотографічного матеріалу з подальшою інтерпретацією на підставі комп'ютерного обчислення. Аналіз проводиться за допомогою бінарного класифікатору, що дозволяє для визначення ступеню тяжкості вугрової хвороби

оцінити кількість акне елементів та відсоток незміненої шкіри, спираючись на попередньо завантажену в систему базу фотошаблонів [24].

Недоліком даного методу є необхідність досягнення заданого ракурсу, параметрів освітлення протягом всього періоду дослідження.

В Україні верифікація діагнозу здійснюється згідно з Проектом протоколу МОЗ України «Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах» від 2017 року, що спирається на *New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group, 2016* [23]. Протокол передбачає проведення ряду досліджень, які поділяють на дві категорії – обов'язкові та додаткові методи дослідження.

Одними із додаткових методів дослідження, рекомендованих протоколом є зішкріб для встановлення наявності кліщів роду Демодекс та оцінювання якості життя пацієнтів із використанням опитувальника дерматологічного індексу якості життя (DQLI) [23].

Проведення діагностики з метою виявлення ураження шкіри кліщами роду Демодекс – це один із додаткових методів обстеження пацієнтів з вугровою хворобою, але він є важливою ланкою для розуміння патогенезу захворювання, а також впливає на ефективність лікування [25].

За даними вивчення коморбідності вугрової хвороби було встановлено, що кліщі роду Демодекс можуть бути пусковим фактором, впливаючи на кількість виділення шкірного сала та порушення мікробіому шкіри. Також ураження кліщами відбувається на фоні порушення цілісності шкірного покриву на тлі вугрової хвороби. Дані проведених досліджень значно відрізняються, відсоток ураження шкіри кліщами роду Демодекс коливається від 15 % до 90 % хворих із дерматозами залежно від регіону проведення дослідження, вікового та расового розподілу [25, 26]. У результаті проведення дослідження Dursun і Gamze у 2019 році було встановлено наявність на шкірі кліщів роду Демодекс у 33,8 % пацієнтів із розацеа порівняно з 9,7 % у групі контролю [27]. У осіб із розацеа визначено значно більший відсоток пацієнтів з ураженням кліщами роду

Демодекс порівняно з контрольними групами, до цього часу є невстановленим, чи є патогенним сам кліщ роду Демодекс, чи він є пусковим фактором для бактерій, таких як *Bacillus oleronius*, що сприяє рецидивуванню захворювання [28].

Застосування у комбінованих схемах лікування антибактеріальних препаратів є ефективним для лікування бактеріальної флори, властивої вугровій хворобі, для лікування кліщового ураження своєю ефективністю довів топічний протипаразитарний засіб івермектин, що знижує щільність кліщів роду *Demodex* на уражених ділянках шкіри [29].

Під час вичення зв'язку кліщів роду Демодекс із бактеріальною флорою, що колонізує кон'юнктивальні мішечки, найбільшу поширеність встановлено зі *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.* та *Corynebacterium spp.*, які спостерігаються у 70, 26, 22 та 7 % пацієнтів відповідно. Найпоширенішими серед облигатних анаеробних бактерій є *Propionibacterium acnes* (~ 44 %), *Peptostreptococcus spp.* (~ 6 %), *Lactobacillus spp.* (~ 2 %) та *Clostridium spp.* (1 %) [30].

Кліщі роду Демодекс є умовно-патогенними ектопаразитами, що відіграють важливу роль в еволюційній та філогенетичній ієрархії мікробіому шкіри. Але за умов значного збільшення кількості особин кліщів роду Демодекс вони впливають на ліпідну складову шкірного сала, що погіршує перебіг вугрової хвороби. Проведення рандомізованих досліджень встановило наявність кліщового ураження від 12 % до 72 % популяції, що збільшується майже до 100 % в осіб похилого віку. Під час проведення досліджень не було встановлено гендерного превалювання [31, 32]. Деякі дослідження стверджують про можливість кліщів роду Демодекс до перенесення бактеріальної флори на своїй поверхні [33]. Кліщі зазвичай уражають шкіру обличчя та голови [34, 35]. Життєвий цикл кліщів у середньому становить 14–25 днів і передбачає декілька стадій розвитку: яйця, личинки, протонімфи, дейтонімфи та дорослі особини, що

повинно бути врахованим під час проведення діагностичних досліджень та розроблення лікувальних схем [36].

Значні розбіжності щодо результатів оцінювання поширеності демодекозу пов'язують із відсутністю стандартизації діагностичних методів для встановлення наявності кліща. Ряд діагностичних тестів – від класичного зішкрібу, скотч-тестів у різноманітних модифікаціях до використання мікроскопічного дослідження *in vivo* – дає різний відсоток виявлення збудника. Зішкріб є найбільш травматичним за рахунок пошкодження цілісності епідермісу і є малоінформативним методом через вибірковість забору матеріалу. Одна з модифікацій скотч-тесту пропонує використання розчину соди та наклеювання клейкої стрічки на 4–8 годин, після цього клейку стрічку переносять на предметне скло та у подальшому визначають наявність кліща [35, 37, 38].

Недоліками цих методів є відносно низька інформативність даних, тривалість проведення діагностики, тому такі методики не можуть бути використані в якості експрес-тесту.

Мікроскопічна діагностика *in vivo* є найбільш точним методом визначення наявності кліщів роду *Демодекс* на шкірі, але потребує спеціалізованого обладнання і не може бути рутинною процедурою. В усіх перелічених вище методах критерієм позитивного результату вважається наявність більше ніж п'яти особин кліща на 1 см² [37].

Розроблена Chen & Plewig у 2014 році класифікація виділяє два клінічні варіанти демодекозу: первинний демодекоз – відсутність наявних або паралельних запальних дерматозів, таких як вугрі, роацеа або періоральний дерматит, велика кількість особин кліща в досліджуваному матеріалі, збільшення колонізації кліща, яке потрібно ідентифікувати як активне ураження на момент обстеження; вторинний демодекоз – аномальне збільшення кількості кліщів роду *Демодекс* у досліджуваному матеріалі на фоні встановлених дерматозів або системних захворювань [12].

Однією з поширених скарг пацієнтів із вугровою хворобою та демодекозом є відчуття свербіж, що може впливати на якість життя пацієнтів. Для визначення інтенсивності свербіж було створено візуальну аналогову шкалу (VAS). Розроблена Yosipovitch et al. 10-бальна шкала оцінювання містить питання інтенсивності свербіж на момент обстеження, максимальну інтенсивність свербіж в минулому та порівняння сили відчуття свербіж з укусом комахи. Інтерпретацію результатів проводять із підрахунком балів, де 0 балів – відсутність свербіж, а 10 балів – це нестерпне постійне свербіння [40].

Хворі, які страждають від свербіж, описують свій стан як бажання подряпати шкіру, хоча свербіж має широкий спектр проявів. Найбільш детальну характеристику проявів свербіж було використано в дослідженні A. Reich et al., в якому запропоновано опитувальник для опису пацієнтами своїх відчуттів. Під час інтерпретації відповідей осіб, які взяли участь в опитуванні, одержані такі дані: 39,6 % – лоскотання; 26,4 % – пощипування; 24,5 % – печіння; 20,8 % – жаління; 9,4 % – повзання. Відчуття свербіння в більшості випадків виникає в пацієнтів із легкою або середньотяжкою формою вугрової хвороби. Свербіж не змінює інтенсивності впродовж дня, інколи незначно посилюється у вечірній час [41].

Інтенсивність свербіж може посилюватися в разі збільшення потовиділення (61,9 %), дії стресових факторів (33,3 %), фізичного навантаження (31,5 %), температурних коливань (27,8 %), втоми (20,4 %) та підвищеної сухості повітря (16,7 %). Полегшення стану пацієнти відзначали під час контакту з водою: 20,4 % із холодною водою та 16,7 % із гарячою водою. Хворі, які страждають від свербіж, описують свій стан як бажання подряпати шкіру, хоча свербіж має широкий спектр проявів. Як приклад використано дослідження A. Reich et al. коли пацієнтам було запропоновано описати свої відчуття, вони дали такі відповіді: 39,6 % – лоскотання, 26,4 % – пощипування, 24,5 % – печіння, 20,8 % – жаління, 9,4 % – повзання. Відчуття свербіння здебільшого виникає в пацієнтів із легкою або середньотяжкою формою вугрової хвороби. Свербіж не

змінює інтенсивності впродовж дня, інколи незначно посилюється у вечірній час [17].

Проаналізовані дані вказують на можливий вплив наявності кліщів роду Демодекс на клінічні прояви вугрової хвороби, що спонукає до удосконалення алгоритмів діагностики коморбідних із вугровою хворобою станів.

1.2 Коморбідність вугрової хвороби з дискінезією жовчного міхура

Сучасний ритм життя впливає на харчову поведінку підлітків та дорослого населення, що призводить до збільшення вживання швидких вуглеводів і великої кількості жирів, які також порушують роботу гепатобіліарного тракту. Особливу увагу на цей час приділяють девіаціям жирового обміну в пацієнтів із вугровою хворобою [42], що пов'язують із генетичними факторами, порушенням харчування та захворюванням шлунково-кишкового тракту.

Однією з актуальних тем є вплив уживання молочних продуктів у хворих на акне на тяжкість перебігу захворювання [43]. Ряд досліджень підтверджують вплив уживання молокозмісних продуктів на секрецію інсуліну та індукцію синтезу печінкового інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) [44, 45, 46, 47].

Для вивчення стану гепатобіліарної системи використовують такі методи комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію та дуоденальне зондування, що дозволяють установити наявність органічної патології. У той самий час для вивчення функції жовчного міхура інформативною методикою є проведення динамічного ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини із застосуванням жовчогінного стимулятора [48].

Функціональні порушення гепатобіліарної системи є поширеною патологією, що спостерігаються в широкому віковому діапазоні серед осіб обох статей. Дані досліджень свідчать про те, що поширеність гепатобіліарних

дисфункцій підвищується серед осіб старшого віку та часто представлені гіпомоторними порушеннями роботи жовчного міхура (ЖМ) [49, 50].

За даними різних авторів, гіпомоторні порушення жовчного міхура виникають у разі зменшення фракції викиду до 30–40 %, що призводить до застою та згущення жовчі й може бути пусковим фактором запалення стінки жовчного міхура [51, 52].

Згідно з Римським консенсусом (Rome III) 2006 року введено термін «функціональні порушення жовчного міхура та сфінктера Одді». Порушенням скоротливої функції жовчного міхура вважають фракцію викиду < 40 % [53, 54].

Класифікація Римського консенсусу III (від 2006 року) поділяє розлади гепатобіліарної системи незалежно від етіології [53]:

E1 – функціональний розлад ЖМ;

E2 – біліарна дисфункція СО;

E3 – панкреатична дисфункція СО.

Під час детального вивчення симптомів, що можуть бути властиві порушенням роботи гепатобіліарного тракту, виявлено порушення не лише з боку травної системи, а й шкірні вияви. Так, наприклад, підвищення вмісту жовчних солей, що накопичуються під шкірою, може спричиняти виникнення свербіж. Ця теорія підтверджується дослідженнями, за допомогою яких вивчали вплив приймання жовчних солей у хворих на холестаза, в процесі якого було встановлено збільшення відчуття свербіж. Додатково було виявлено виникнення свербіж після внутрішньошкірної ін'єкції розчину жовчних солей у здорових осіб [55]. Але необхідно звернути увагу, на те, що симптоми свербіж не є виключними для пацієнтів із підвищенням жовчних солей [56].

Більшість сучасних досліджень органів черевної порожнини та жовчного міхура спрямована на встановлення органічних патологій, таких як холелітіаз, закупорення жовчовивідної протоки й перегин шийки жовчного міхура. Вивченню ж функціональних порушень присвячена незначна кількість

досліджень, що не дозволяє встановити взаємозв'язок між наявністю порушень та іншими захворюваннями.

Наявні дані щодо поширеності гіпомоторних порушень у роботі жовчного міхура та їх вплив на відчуття свербіжжю спонукає до більш детального вивчення проблеми.

1.3 Основні аспекти системної та місцевої терапії вугрової хвороби

Для лікування вугрової хвороби сучасна дерматологія пропонує спеціалізовані протоколи, що містять узагальнені схеми діагностики та лікування залежно від ступеня тяжкості захворювання [57, 58]. Завдяки розробленим протоколам значно спрощується алгоритм діагностики ступеня тяжкості та визначення наявності супутніх захворювань.

Нижче наведено схеми новітніх протоколів лікування вугрової хвороби з урахуванням ступенів тяжкості захворювання, а також наявності супутніх патологій (табл. 1.1). Адаптація протоколу для України містить алгоритми необхідних дій лікарів первинної, вторинної та третинної ланки [58].

Таблиця 1.1 – Лікування акне відповідно до Глобального альянсу щодо поліпшення результатів у пацієнтів з акне (2016)

Легке акне		Середньотяжке акне		Тяжке акне
Комедональна	Папуло-пустульозна (до 10 елементів)	Папуло-пустульозна (більше 10 елементів)	Вузлова (вузли більше 0,5-1 см)	Вузлувато-конглобатна
Препарати першої лінії				
Топічні ретиноїди	Топічні ретиноїди+ топічні антибіотики	Системні антибіотики+ Топічні ретиноїди+/Бензоїлу пероксид	Системні антибіотики+ Топічні ретиноїди+/Бензоїлу пероксид	Системний ізотретиноїн

Продовження таблиці 1.1

Легке акне		Середньотяжке акне		Тяжке акне
Альтернативні препарати				
Альтернативні топічні ретиноїди або Азелаїнова кислота/ Саліцилова кислота	Альтернативні топічні антибактеріальні препарати + Альтернативні топічні ретиноїди/Азелаїнова кислота	Альтернативні системні антибіотики + Альтернативні топічні ретиноїди +/- Бензоїлу пероксид	Системний ізотретиноїн/ антибіотики+ Топічні ретиноїди +/- Бензоїлу пероксид/ Азелаїнова кислота	Високі дози системних антибіотиків + Топічні ретиноїди + Бензоїлу пероксид
Легке акне		Середньотяжке акне		Тяжке акне
Для жінок* (за виключенням періодів вагітності та лактації)				
Препарати першого лінії	Препарати першого лінії	Системні антиандрогени+ Топічні ретиноїди/Азелаїнова кислота +/- Топічні антибіотики	Системні антиандрогени + Топічні ретиноїди +/- Системні антибіотики+ Альтернативні антибактеріальні препарати	Високі дози системних антиандрогенів + Топічні ретиноїди +/- Альтернативні топічні антибактеріальні препарати
Підтримуюча терапія				
Топічні ретиноїди		Топічні ретиноїди +/- Бензоїлу пероксид		

Важливим додатком є включення альтернативних схем лікування в разі відсутності відповіді на стандартні схеми терапії або з урахуванням наявності протипоказань до призначення терапії першої лінії. Останні протоколи підкреслюють важливість продовження терапії в період ремісії [58].

Діагноз «вугрова хвороба середнього ступеня тяжкості» встановлюється за наявності близько 20 папулопустульозних елементів, заповнених гнійним умістом. Саме тому для лікування середньотяжких форм вугрової хвороби, за рекомендаціями міжнародного альянсу, є комбінація перорального прийому

антибактеріальних препаратів та використання у якості топічної терапії похідних вітаміну А, бензоїлпероксиду та інколи їх фіксованих комбінацій [59].

Для лікування вугрової хвороби доведена ефективність препаратів тетрациклінового ряду [60, 61]. Доксициклін, що належить до групи напівсинтетичних тетрациклінів широкого спектра дії, є препаратом вибору за рахунок меншого подразнення шлунково-кишкового тракту, а також здатності розчинятись у ліпідах, що дозволяє ефективніше проникати в сальну залозу. Сімейство тетрациклінів виявляє як протизапальні, так і антибактеріальні властивості. Крім того, *P. acnes* є менш стійкими до тетрациклінів, ніж до макролідів, використовуваних в альтернативних схемах терапії [62].

Топічна терапія вугрової хвороби включає в себе топічні препарати, що сприяють зменшенню виділення шкірного сала, мають антибактеріальний та протизапальний ефект [63].

Препаратами вибору є похідні вітаміну А – хімічно споріднені до біологічної форми ретинолу, що істотно відрізняються від ізопренової структури природного вітаміну А, але мають подібний механізм дії, регулюють процеси проліферації, диференціації та міжклітинної комунікації клітин через активацію ядерних рецепторів ретиноєвої кислоти. Для терапії вугрової хвороби використовують три основних форми ретиноїдів – ізотритеноїн, тазаротен та адапален. За даними американських дослідників, із кожним роком збільшується кількість рецептів для застосування топічних ретиноїдів [64, 65].

Ретиноїди сприяють нормалізації термінальної диференціації клітин, гальмують гіперпроліферацію епітелію вивідних проток сальних залоз, зменшують утворення детриту і полегшують його евакуацію. За рахунок вище наведених ефектів можлива нормалізація виділення шкірного сала, а виражена протизапальна й імунотропна дія в гнійному вогнищі шляхом пригнічення медіатора запалення лейкотрієну В4 сприяє зменшенню кількості запальних елементів [66].

Особливою формою ретиноїдів вважається адапален – похідне нафтоєвої кислоти, що має властивості вітаміну А, але відрізняється за хімічним складом від усіх поколінь ретиноїдів. Відсутність взаємодії з ядерними α -рецепторами ретиноєвої кислоти, стимуляція яких спричиняє лущення і різку сухість шкіри, дозволяє звести до мінімуму побічні реакції, що спостерігаються в разі використання препаратів групи тритеноїну. Протизапальна активність адапалену обумовлена зниженням утворення інтерлейкіну-1 α , -8, фактора некрозу пухлини- α , лейкотрієну В4 [67].

Негативними впливами ретиноїдів для топічного використання є відчуття сухості шкіри та слизових оболонок (хейліт, іридоцикліт), загострення вугрової хвороби та підвищення чутливості шкіри [68]. Фотосенсибілізуючий вплив не дає можливості застосовувати ці препарати в сонячний період року без додаткових засобів захисту шкіри.

Одним з альтернативних препаратів, застосованих для топічного лікування вугрової хвороби, є бензоїлперексид. На відміну від антибіотиків, що індукують зміни в структурі бактерій, специфічних ферментів та ядерних і цитоплазматичних білків, бензоїлперексид є безпосередньо токсичним для *P. acnes*. У результаті застосування бензоїлперексиду не виникає резистентності бактерій до терапії. Крім того, застосування бензоїлперексиду одночасно з топічними антибактеріальними препаратами (еритроміцин або кліндаміцин) зменшує виникнення антибіотикорезистентних штамів *P. acnes* [69]. Препарати бензоїлперексиду представлені трьома варіантами концентрації діючої речовини: 2,5, 5 та 10 % [70]. При використанні високих концентрацій не було доведено підвищення ефективності препарату, але збільшилася кількість побічних реакцій: виникнення сухості шкіри, подразнення, лущення.

Протоколи лікування вугрової хвороби містять фіксовані комбінації препаратів, що дозволяють скоротити терміни лікування та зменшити кількість побічних реакцій. Фіксована комбінація адапален 0,1 % + бензоїлперексид 2,5 % добре переносилася більшістю пацієнтів. Крім місцевих подразнень шкіри

переважно м'якого характеру, які відчували близько 50 % пацієнтів, загалом було зафіксовано 42 побічні реакції на лікарські засоби у 40 пацієнтів, жодна з яких не була серйозною. Загалом лише 1,7 % пацієнтів припинили лікування адапаленом – БПО через проблеми переносності [71].

Застосування фіксованої комбінації адапален + бензоїлпероксид у поєднанні з пероральним прийомом доксицикліну демонструє позитивні результати лікування з мінімальною кількістю побічних реакцій [72].

Терапевтичні схеми для лікування вугрової хвороби, спрямовані на зменшення проявів запалення і зниження процесів проліферації та кератинізації, на жаль, не можуть запобігти виникненню такого стану, як постакне. Загально прийнято виділяти як окремі категорії елементів незапальні (комедони), запальні (папули, пустули, вузли) та рубцеві зміни.

У 2006 році Goodman et Baron була розроблена оцінна шкала постакне-змін, яка виділяє чотири ступені тяжкості постзапальних змін і базується на візуальному оцінюванні глибини рубців [73]. Кількісне оцінювання являє собою суму балів, обчислювану за формулою: $N = \Sigma A \times B$, де A – кількість балів, що відповідає рівню ураження; B – множник, який визначається кількістю рубців певного рівня ураження: 1–10 елементів – множник 1; 11–20 елементів – 2; більше ніж 20 елементів – 3. Саме тоді було виділено категорію макулярних рубців (постакне-змін). Але введення терміна для персоналізації постакне-змін відбулося лише у 2013 році, коли Вae-Нarboe та Graber запропонували ввести спеціальний термін «постзапальна еритема» (ПЗЕ) через наявність диспігментаційних змін на шкірі після розрішення запальних елементів. Водночас автори наголошують на червоному та синьому (еритематозні плями) забарвленнях елементів серед осіб з I–III фототипами за Фіцпатріком, та ділянки гіперпігментації у осіб з IV–VI фототипами [74].

За даними літературних джерел, еритематозні зміни при вугровій хворобі полягають в утворенні телеангіоектазій та еритематозних папул (без комедону) на фоні запалення [75]. Вивчення патогенезу утворення еритематозних змін при

вугровій хворобі встановило збільшення кількості еритроцитів у помірно запалених та розширених мікрокапілярах навколо запальних вугрових елементів [76].

Для встановлення площі еритематозних уражень найбільш вживаною є спеціалізована шкала клінічного оцінювання еритеми (Clinician Erythema Assessment Scale), що може бути застосована для будь-якого типу еритематозних уражень, включаючи постзапальну еритему при вугровій хворобі та запальну еритему при розацеа. Для оцінювання стану використовують бальну оцінку від 0 до 4. Для оцінювання проведеного лікування застосовують шкалу оцінювання динаміки еритематозних змін лікарем-спеціалістом (Investigator's Global Assessment Scale), яка з використанням відсотка покращання порівняно з вихідним станом установлює ступінь його ефективності [40, 77]. Обидві класифікації широко використовують під час проведення клінічних досліджень та встановлення площі еритеми як при вугровій хворобі, так і при розацеа, що свідчить про їх універсальність.

У патогенезі формування симптомокомплексу постає безумовно має значення глибина пошкодження: еритема і пігментація є результатом епідермальної травматизації, тоді як рубці – дермальної альтерації [73].

У сучасній літературі трапляються дані, щодо ефективного застосування лазерних технологій та інтенсивного імпульсного світла (IPL) для зменшення проявів і площі пост-запальної еритеми [78].

Пошук альтернативних схем терапії вугрової хвороби обумовлений неможливістю досягти впливу на всі ланки запального процесу, включаючи постзапальну еритему та утворення рубцевих змін.

1.4 Лазерні технології в лікуванні вугрової хвороби

Одним з актуальних питань у лікуванні вугрової хвороби є застосування фізіотерапевтичних методів, що базуються на використанні природних або

переформованих фізичних чинників [78]. Сучасні технології дозволяють при використанні цих методів для лікування різноманітних патологій скоротити терміни терапії та зменшити кількість побічних реакцій на фармакологічні препарати.

Одним із таких методів є лазерна терапія, під час проведення якої для отримання терапевтичного ефекту використовують встановлену довжину хвилі зі змінними параметрами довжини імпульсу та часу впливу на тканину. Лазерні апарати поділяють на абляційні та неабляційні, що дозволяє розширити спектр показань до застосування [79].

Більшість досліджень ефективності лазерної терапії було проведено з використанням декількох лазерних систем: 532 нм імпульсного лазера (зелене світло), 585 нм імпульсного лазера (жовте світло), 405–420 нм діодного лазера (синє світло), 635–670 нм (червоне світло), 1 450 нм діодного лазера (інфрачервоне випромінення), 1 320 нм неодимового лазера (інфрачервоне світло) [80].

Лазерне випромінювання з довжиною хвилі 1 064 нм на ітрій-алюміній-гранатовому кристалі є ефективним неаблятивним методом лікування запалення при ВХ. Дані, одержані закордонними авторами під час проведення рандомізованого, контрольованого клінічного випробування, демонструють значне зменшення кількості відкритих комедонів на 27 % після проведення трьох неаблятивних лазерних процедур на неодимовому лазері (Nd:YAG 1 320 нм). Інше дослідження, проведене серед пацієнтів із середньою і тяжкою тяжкістю вугрової хвороби, які пройшли курс фракційних неаблятивних процедур із використанням Nd:YAG-лазера 1 320 нм, виявило зниження кількості запальних елементів 57 % та зменшення незапальних елементів на 35 %, а також значне зниження рівня шкірного сала на 30 % [81, 82, 83].

Безпечність застосування неодимового лазера пояснюється його спроможністю впливати на глибокі шари епідермісу та дерми без термічного пошкодження оточуючих тканин [80, 84].

Для якісного проведення лазерного лікування вугрової хвороби важливо розуміти, що є хромофором для поглинання теплової енергії обраної довжини хвилі. Так, наприклад, випромінювання неодимового лазера з довжиною хвилі 1064 нм на 80 % поглинається гемоглобіном, у той самий час як промінь ербієвого лазера на 90 % поглинається водою. Ці дані необхідно враховувати під час розроблення терапевтичних схем: неодимовий лазер є більш ефективним у період запалення, тому що впливає на кровоносні судини, що розширюються при виникненні папул та пустул; а ербієвий лазер оптимально використовувати для зменшення рубцевих змін (як атрофічних, так і гіпертрофічних) [85].

Використання альтернативних схем лікування, таких як лазерна та фотодинамічна терапія, дозволяє впливати на *Propionibacterium acnes* без пошкодження шкіри та зменшує ознаки запалення [86].

Абляційні лазери, такі як Er:YAG (yttrium-aluminum-garnet), є апаратом вибору для корекції рубцевих змін після розрішення запальних акнеелементів, недоліками цього методу є наявність реабілітаційного періоду і можливість виникнення постпроцедурних ускладнень (гіперпігментація). Але ефект реепітелізації в разі застосування фракційного абляційного лазера є максимальним завдяки мікроскопічним зонам лікування (МЗЛ), оточеним непошкодженою тканиною [87].

Ще одним варіантом застосування лазерного випромінювання для лікування вугрової хвороби є фотодинамічна терапія, що базується на комбінованому використанні препаратів (фотосенсибілізаторів) та лазерного світла [88].

Фотодинамічна терапія вугрової хвороби бере свій початок з установаження можливості природних порфіринів, що продукуються *P. acnes* у сально-волосяному фолікулі, поглинати світло. Порфірини (копропорфірин III та протопорфірин IX) поглинають світло з довжиною хвилі від 400 нм до 700 нм. Поглинання світла призводить до фотозбудження порфіринів та подальшого вивільнення синглетного кисню і реактивних вільних радикалів, які виявляють

бактерицидну дію на *P. acnes*. Більш довгі хвилі, такі як червоне світло, менш ефективно активують порфірини, але проникають глибше в шкіру, де вони можуть безпосередньо націлюватися на сальні залози та надавати протизапальних властивостей, впливаючи на вивільнення цитокінів із макрофагів. Для проведення фотодинамічної терапії загальноприйнятим фотосенсибілізатором є амінолевулінова кислота (5-АЛА), використання якої дозволяє пригнічувати виділення шкірного сала та запобігає утворенню сальної пробки. Також доведено руйнівний вплив 5-АЛА на *Propionibacterium acnes*. Перевагами ФДТ є висока ефективність та короткий реабілітаційний період. До недоліків ФДТ відносять еритему, лущення, біль та печіння в ділянці проведення процедури. Також можлива поява постзапальної гіперпігментації в разі недотримання правил догляду за шкірою, зокрема нанесення засобів з сонцезахисним фактором [88].

Основна кількість досліджень була присвячена вивченню ефективності 5 та 10 % розчинам АЛА, в яких була доведена їх ефективність та безпечність [89, 90]. Подальші дослідження були присвячені безпечності й ефективності розчинів АЛА з більшою концентрацією, а також взаємозв'язку між кількістю поглинутої енергії та часом на 1 см² (флюенс) *in vitro* [91].

Проведення ФДТ з 20 % розчином згідно з результатами сліпого рандомізованого, контрольованого дослідження Nickals та співавторів демонструють ефективність ФДТ для лікування ВХ середнього ступеня тяжкості порівняно з комбінованим лікуванням за стандартними схемами (системний прийом доксицикліну і топічного розчину адапалену). Процедуру проводили двічі з попередньою 180-хвилинною експозицією 20 % розчину АЛК у темнових умовах. Опромінення виконували джерелом червоного світла. Процедуру проводили 1 раз на тиждень. Покращання клінічного стану через 12 тижнів визначали в 60 % пацієнтів, яким був проведений курс ФДТ. У той самий час показник оцінювання клінічного статусу в групі стандартного лікування покращився у 46 % пацієнтів. Результати проведених досліджень свідчать, що

використання червоного спектра світла є найбільш доцільним для проведення фотодинамічної терапії, спираючись на глибину проникнення променя та його безпечність [92].

Використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання поділяють на два види: інтравенозну лазерну терапію та поверхневу лазерну терапію. Внутрішньовенна лазерна терапія має широкий спектр дії, включаючи біостимуляцію, знеболювання, протиалергічну, імуномодельюючу, спазмолітичну та протизапальну дію. Особливістю інтравенозного лазерного випромінювання є покращання реологічних властивостей крові, що полягає у підвищенні її плинності, активізації транспортної функції та антиоксидантному захисті мембран еритроцитів. Артеріовенозна різниця кисню збільшується, що підтверджує зменшення гіпоксії тканини з поверненням до нормального обміну речовин. Ймовірно, основою для активації транспорту кисню шляхом ВЛТ є вплив на гемоглобін. Підвищення рівня кисню покращує метаболізм тканин. Крім того, лазерне випромінювання активізує синтез АТФ та утворення енергії в клітинах. Існують дослідження *in vitro* та *in vivo*, що демонструють кореляцію проведення ВЛТ з прискореним загоєнням ран через стимулювання клітинних процесів, таких як міграція та диференціація клітин [93, 94].

Порівняння ефективності внутрішньовенного та поверхневого низькоінтенсивного випромінювання визначило, що інтравенозна терапія за однакового часу проведення процедури є більш ефективною, а для досягнення зіставного ефекту потрібно на 1/3 збільшити час впливу джерела випромінювання. Винятком стало застосування біхроматичного сублінгвального лазерного випромінювання, що за ефектом перевершило інтравенозне [95].

Наведена вище доказова база, що висвітлює результати використання лазерного випромінювання у лікуванні вугрової хвороби та соматичних захворювань, є підґрунтям щодо розроблення нових алгоритмів комбінованого лікування ВІХ та коморбідних станів із застосуванням лазеротерапії.

1.5 Вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів

Розташування вугрових елементів на відкритих ділянках тіла підвищує вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів: порушується соціальна адаптація пацієнтів у суспільстві, виникають тривожні розлади і, за даними деяких авторів, – суїцидальні нахили. Проведені дослідження встановили взаємозв'язок поліпшення клінічної стадії вугрової хвороби з подальшим покращанням рівня якості життя [96, 97].

Вивчення якості життя в дерматологічній практиці проводять із використанням різноманітних анонімних опитувальників, що містять запитання стосовно впливу вугрової хвороби на соціальну активність та інші сфери життя пацієнтів. Найбільш інформативним є застосування двох опитувальників – CADI (Cardiff acne disability index) та DLQI (Dermatology life quality index) [98].

Аналіз окремих питань CADI засвідчив, що 43,9 % респондентів висловили негативні емоції внаслідок виникнення вугрів, 21,9 % мали певні погіршення соціальних взаємодій, 14,4 % не виставлятимуть публічно уражені вуграми ділянки, 64,4 % певним чином зазнавали психологічного впливу, а 71,9 % вважають, що їх вугри є проблемою. Для цього опитувальника була встановлена статистично достовірна, слабка позитивна кореляція між вираженістю акне та балами CADI ($r = 0,24$; $p = 0,003$) [99].

Іншим спеціалізованим опитувальником, що з'ясовує вплив дерматологічної патології, зокрема й вугрової хвороби, на якість життя пацієнтів, є DLQI. Опитувальник містить 10 запитань, що стосуються больових та подразнювальних відчуттів на шкірі, а також соціальної адаптації в суспільстві. Проведені дослідження з використанням цього опитувальника демонструють велику варіабельність результатів: деякі науковці засвідчують перевагу легкого та середнього впливів ВХ на якість життя пацієнтів. Проведене у 2019 році дослідження встановило незначний вплив на якість життя у 34,2 % пацієнтів, помірний вплив – у 27,7 %, та значний вплив – у 21,5 %. Водночас не було

визначено статистично значущої кореляції між демографічними факторами (віком, статтю, сімейним станом і типом лікування) та відповідями на запитання опитувальника DLQI [100]. Одержані результати коливалися залежно від статі та віку пацієнтів: пацієнти жіночої статі відзначали більший вплив, ніж пацієнти чоловічої статі. Найбільший вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів спостерігався у віковій групі 15–30 років, а серед пацієнтів віком старше 31 року знижувався майже вдвічі [9, 101, 102, 103, 104, 105].

Враховуючи вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів, особливо на їх соціальну адаптацію, та погіршення клінічної картини на тлі поширеності коморбідних з ВХ станів, що впливає на прогноз лікування, пошук ефективних алгоритмів лікування є актуальною проблемою дерматологічної практики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Наукове дослідження проводили на клінічній базі кафедри сімейної медицини Сумського державного університету впродовж 2016–2020 років із дотриманням міжнародного та національного законодавств відповідно вимогам Закону України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

Дизайн дослідження схвалено комісією з питань дотримання біоетики під час проведення експериментальних досліджень Медичного інституту Сумського державного університету (№ 12/2 від 13 грудня 2016 р., № 1/08 від 31 серпня 2020 р.). В усіх осіб, хворих на ВХ, та осіб контрольної групи було одержано інформаційну згоду на участь у дослідженні відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини як об'єкта дослідження».

Для вивчення поширеності вугрової хвороби до участі в дослідженні було залучено 378 молодих осіб віком 19–36 років: 324 з II–III, та 54 з V–VI фототипами за шкалою Фіцпатріка. Особам було запропоновано пройти анонімне анкетування з використанням адаптованого опитувальника, що містив запитання щодо суб'єктивного оцінювання проявів вугрової хвороби, розташування елементів на різних ділянках шкіри, наявності постзапальних змін, даних сімейного анамнезу.

Для об'єктивного визначення наявності вугрових елементів та встановлення ступеня тяжкості вугрової хвороби було проведено об'єктивне

оцінювання клінічного статусу цієї когорти осіб за міжнародною шкалою Global acne grading system.

З метою вивчення особливостей коморбідності вугрової хвороби було відібрано 268 молодих осіб з II–III фототипами за Фіцпатріком, які мали прояви вугрової хвороби.

Для виявлення кліщів роду Демодекс у 268 осіб із II–III фототипами за Фіцпатріком із наявними вугровими елементами використовували експрес-методику діагностичного епітеліального скотч-тесту.

Вивчення функціонального стану та морфологічних характеристик жовчного міхура було проведене за схемою двоетапного ультразвукового дослідження з функціональними пробами.

Встановлювали ступінь ризику виникнення ураження кліщами роду Демодекс хворих на ВХ через 12 місяців після первинного обстеження. З використанням теорії шансів було встановлено ступінь впливу вугрової хвороби на ризик виникнення кліщового ураження.

Для розробки алгоритмів комбінованого лікування на амбулаторному прийомі було відібрано 140 пацієнтів віком ($23,0 \pm 3,3$) року II–III ФТ, співвідношення чоловіки/жінки становило 42,9/57,1 %, у яких було діагностовано вугрову хворобу середнього ступеня тяжкості, на базі ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» (договір про співпрацю № 62.14-01.16-21/н) впродовж 2016–2020 років.

Додатково із когорти молоді з V–VI ФТ було відібрано 10 осіб, у яких під час проведення епідеміологічного дослідження було встановлено наявність коморбідності вугрової хвороби з демодекозом (група 2.2). Середній вік пацієнтів становив ($24,2 \pm 4,6$) року, співвідношення чоловіки/жінки було 38,9/61,1 %. До контрольної групи (К) ввійшли 35 практично здорових осіб, зіставних за віком і статтю з досліджуваними групами.

Залежно від наявності коморбідних патологій хворі були поділені на три групи:

1 група (40 осіб із II–III ФТ) – пацієнти без коморбідної патології;

2.1 група (50 осіб із II–III ФТ) – пацієнти з демодекозом;

2.2 групи (10 осіб із V–VI ФТ) – пацієнти з демодекозом;

3 група (50 осіб із II–III ФТ) – пацієнти з демодекозом та дискінезією жовчного міхура (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Схема проведення обстеження та оцінювання ефективності лікування пацієнтів досліджуваних груп

Дослідження	Пацієнти з вугровою хворобою, група				Контрольна група
	1, n = 40	2.1, n = 50	2.2, n = 10	3, n = 50	К, n = 35
GAGS, 1-й день	X	X	X	X	–
GAGS, 14-й день	X	X	X	X	–
GAGS, 28-й день	X	X	X	X	–
GAGS, 60-й день	X	X	X	X	–
DLQI, 1-й день	X	X	–	X	–
DLQI, 14-й день	X	X	–	X	–
DLQI, 28-й день	X	X	–	X	–
DLQI, 60-й день	X	X	–	X	–
КАК, 1-й день	X	X	–	X	X
КАК, 60-й день	–	–	–	X	–
Біохімічний аналіз крові	X	X	–	X	X
СМ, СЕМ	n=10	n=20	–	n=20	n=10

Продовження таблиці 2.1

Дослідження	1	2.1	2.2	3	К
СМ, СЕМ	–	–	–	Х	–
Визначення площі еритеми, Image J	Х	Х	–	Х	–
Скотч-тест, 1-й день	Х	Х	Х	Х	–
Скотч-тест, 28-й день	-	Х	Х	Х	–
УЗД ЖМ з оцінюванням ФВ, до лікування	–	–	–	Х	–
УЗД ЖМ з оцінюванням ФВ, після лікування	–	–	–	Х	–

Примітка: Х – проведення дослідження; GAGS – міжнародна шкала оцінювання клінічного статусу; DLQI – опитувальник оцінювання якості життя; КАК – клінічний аналіз крові; СЕМ – скануюча електронна мікроскопія; СМ – світлова мікроскопія; УЗД ЖМ – ультразвукове дослідження жовчного міхура; ФВ – фракція викиду

Під час формування груп дослідження критеріями виключення були: вагітність та період лактації, ендокринні порушення, тяжка соматична патологія, легка і тяжка форма вугрової хвороби, лікування вугрової хвороби антибактеріальними препаратами за останні 6 місяців.

Етапність проведення дослідження детально наведена на схемі (рис. 2.1).

Перший етап дослідження

Встановлення поширеності вугрової хвороби серед осіб молодого віку та вивчення особливостей коморбідних патологій

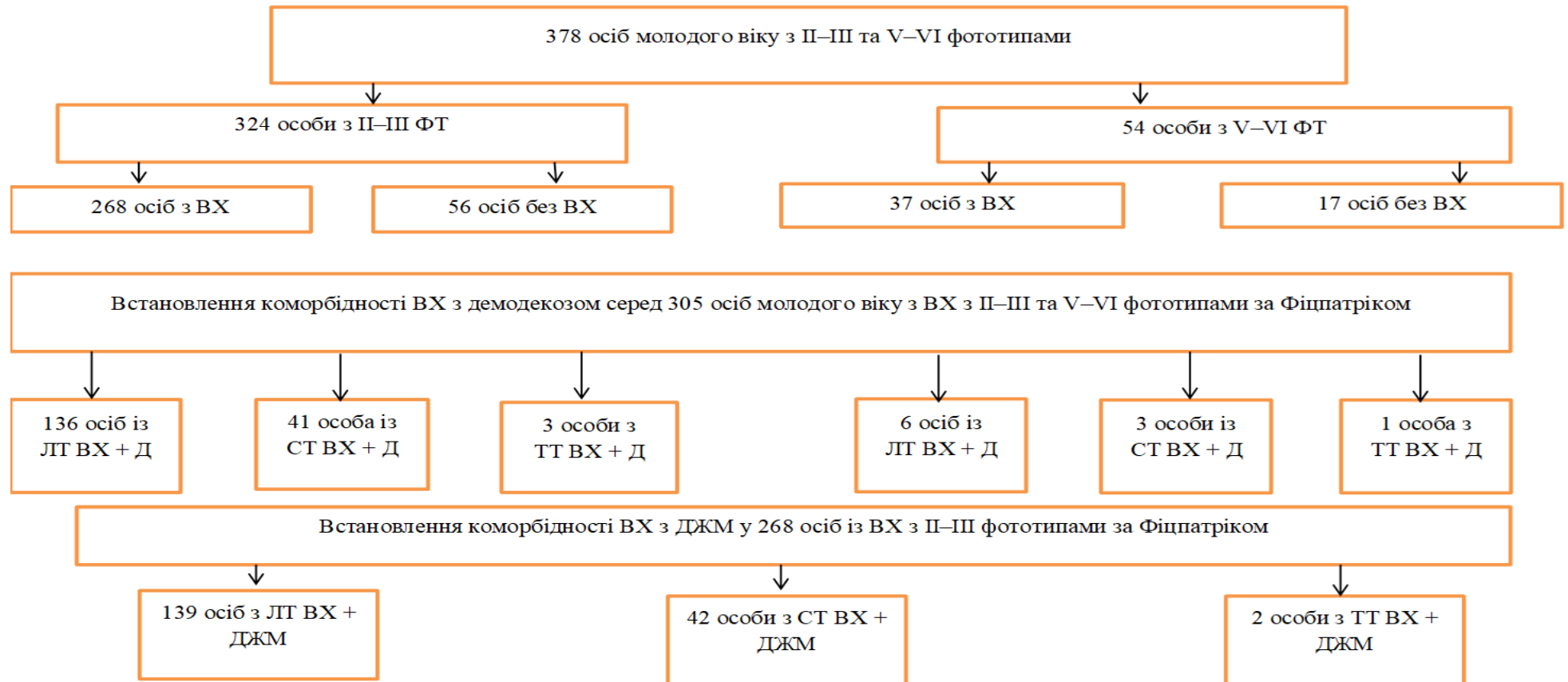


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Другий етап дослідження

Комбіноване лікування вугрової хвороби у пацієнтів з II – III та V – VI фототипом за Фіцпатріком

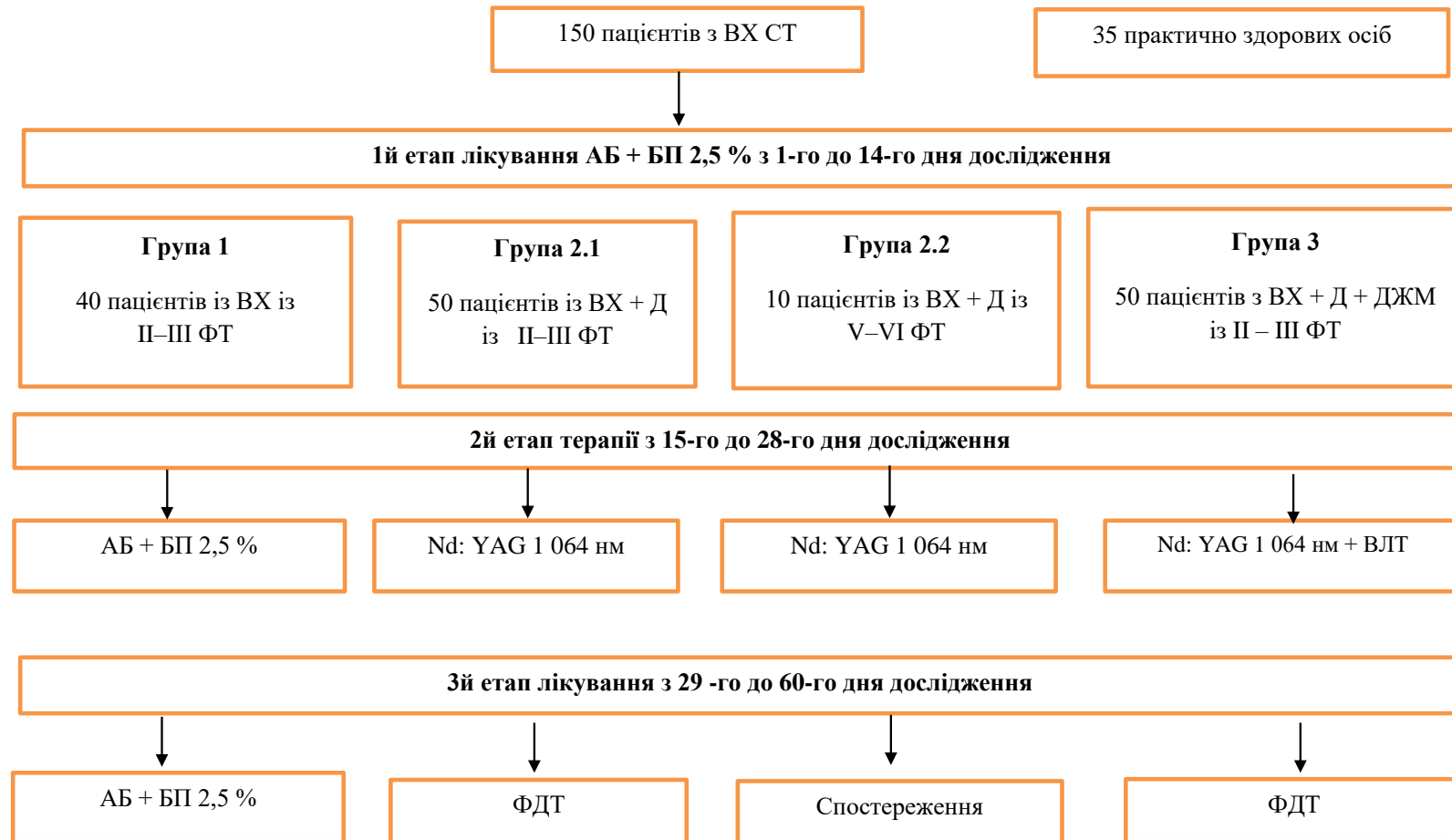


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Лікування вугрової хвороби проводили трьома етапами:

– 1-й етап терапії тривав 14 днів. Пацієнти всіх досліджуваних груп застосовували пероральний антибактеріальний препарат (доксидин – 200 мг/добу) та наносили топічний 2,5 % розчин бензоїлпероксиду;

– 2-й етап терапії тривав із 15-го до 28-го дня. Пацієнти 1 групи продовжували лікування за схемою 1-го етапу. Пацієнтам 2 та 3 групи був проведений курс елімінаційної та протизапальної лазерної терапії. Пацієнтам 3 групи для корекції гіпотонічних порушень жовчного міхура проведено курс ВЛТ;

– 3-й етап терапії тривав із 29-го до 60-го дня. Пацієнти 1 групи перейшли на застосування топічної терапії. Пацієнтам 2 та 3 групи був проведений курс фотодинамічної терапії з метою мінімізації постзапальних змін (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Схема проведення комбінованої терапії у хворих на вугрову хворобу

Лікування	Група			
	1, n = 40	2.1, n = 50	2.2, n = 10	3, n = 50
САБ + 2,5 % БПО, 1–14-й дні	X	X	X	X
САБ + 2,5 % БПО, 15–28-й дні	X	–	–	–
2,5 % БПО, 29–60-й дні	X	–	–	–
Nd:YAG 1 064 нм, 15–28-й дні	–	X	X	X
ВЛТ, 15–28-й дні	–	–	–	X
ФДТ, 29–60-й дні	–	X	–	X

Примітка: X – проведення лікування; САБ – системна антибактеріальна терапія; БПО – бензоїлпероксид; ВЛТ – внутрішньовенна лазерна терапія; ФДТ – фотодинамічна терапія.

2.2 Оцінювання клінічного статусу пацієнтів

На етапі залучення до дослідження та для оцінювання динаміки клінічних змін, якості проведеного лікування застосовували міжнародну шкалу оцінювання ступеня тяжкості вугрової хвороби Global Acne Grading System (GAGS) [106].

Шкала оцінювання ступеня тяжкості вугрової хвороби Global Acne Grading System (GAGS)

Тяжкість захворювання обчислювали згідно з типом ураження:

відсутність елементів = 0;

– комедони = 1 бал. Комедоном вважали незапальні вузлики щільної консистенції діаметром до 2 мм (закритий комедон) та чорні цятки (відкриті комедони), що є сальною пробкою у гирлі волосяного фолікула і складаються зі шкірного сала (себуму), рогових лусочок та пилу;

– папули = 2 бали. Півкулеподібні, або конічні безпорожнинні утворення, щільні або м'які при пальпації, що піднімалися над рівнем шкіри, вважали папулами;

– пустули = 3 бали. Пустулами вважали порожнинні запальні елементи діаметром не менше ніж 5 мм, що мали дно, покришку та гнійний вміст;

– вузли = 4 бали. Утвори глибоких кулеподібних інфільтратів у ділянці кістозно змінених сальних залоз вважали вузловими елементами.

Оцінку для кожної ділянки (локальний бал) розраховували за формулою:

Локальний бал = Коефіцієнт х оцінювання (0–4).

Коефіцієнт для ділянок обличчя:

лоб – 2; права/ліва щока – 2; ніс – 1; підборіддя – 1; грудна клітка та спина – 3.

Загальний бал – це сума локальних балів, а кількість вугрів була оцінена за загальним балом.

Загальний бал від 1 до 18 свідчив про легку форму вугрової хвороби; 19–30 – про помірну; 31–38 – про тяжку; > 39 – про дуже тяжку.

Для встановлення ступеня вираженості постзапальної еритеми (ПЗЕ), червоних чи синіх елементів, що утворилися після розрішення папул або пустул, на час залучення у дослідження було використано Шкалу клінічної оцінки еритеми (Clinician Erythema Assessment Scale) (табл. 2.3) [106].

Таблиця 2.3 – Шкала клінічного оцінювання еритеми

Бал	Клінічна форма	Клінічна картина
0	Повна відсутність еритеми	Чиста шкіра без видимих ознак еритеми
1	Еритема майже відсутня	Слабкі видимі ознаки еритеми
2	Легкий ступінь	Незначне почервоніння шкіри
3	Середній ступінь	Помітне почервоніння шкіри
4	Тяжкий ступінь	Значне почервоніння

Для визначення ефективності запропонованих схем лікування було використано шкалу загального об'єктивного оцінювання еритеми, основою якої є оцінювання характеристики еритематозних змін лікарем-спеціалістом (Investigator's Global Assessment Scale) (табл. 2.4) [107, 108].

Таблиця 2.4 – Шкала загального об'єктивного оцінювання еритеми

Ступінь покращання	Зменшення щодо початкового рівня (%)	Оцінювання стану лікарем
Повний	100	Відмінне покращання – 75–100 %
Відмінний	90	
Значний	75	
Середній	50	Достатнє покращання – 51–75 %
Мінімальний	25	Видиме покращання – 25–50 %
Без змін	Видимих змін не виявлено	
Погіршення стану	Гірше, ніж на момент залучення	Мінімальне покращання – 0–25 %

Оцінювання кількості та варіабельності постзапальних змін проводили з використанням на етапі залучення до дослідження, через 28 та 60 днів після початку терапії.

Для суб'єктивного оцінювання тяжкості вугрової хвороби, визначення розташування вугрових елементів на тілі, постзапальних змін, сімейного анамнезу та звернення за медичною допомогою було використано опитувальник самостійного оцінювання ступеня тяжкості вугрової хвороби, за основу було взято опитувальник розроблений Shadi Zari та Asraa Turkistani (додаток 2.1) [109].

2.3 Інструментальні методи дослідження

2.3.1 Епітеліальний скотч-тест

Для встановлення наявності кліщів роду Демодекс на шкірі обличчя було використано метод епітеліального скотч-тесту, на обрані ділянки шкіри накладали стерильну марлеву серветку змочену 0,05 % розчином хлоргексидину, шкіру просушували стерильною марлевою серветкою.

Клейку стрічку розміром 2 см x 2 см наклеювали на підготовлену ділянку шкіри на 2–3 хвилини, забраний таким способом матеріал переносили на попередньо очищене і знежирене предметне скло без додавання імерсійних розчинів. За допомогою світлового мікроскопа Karl Zeiss відразу після отримання матеріалу проводили підрахунок особин кліщів Демодекс (дорослі особини, німфи та імагіальні форми, личинки) обох видів демодидів (*Demodex folliculorum* та *Demodex brevis*) на 80 кратному збільшенні в чотирьох полях зору (рис. 2.2). Критеріями кліщової активності (згідно з А. М. Kligman, 2011)[12] вважали більше ніж п'ять дорослих особин, імагіальних форм або німф на 1 см².



Рисунок 2.2 – Фотографічне зображення дорослої особини кліща роду Демодекс під час проведення світлової мікроскопії зразка епітеліального скотч- тесту пацієнта 2.1 групи з II–III ФТ за Фіцпатріком

Особливістю проведення епітеліального скотч-тесту була відсутність пошкодження епідермісу під час забору матеріалу.

2.3.2 Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

Для виявлення функціональних порушень моторики жовчного міхура проводили ультразвукове обстеження з функціональними пробами для визначення скоротливої функції жовчного міхура.

Спочатку проводили загальне УЗ-дослідження органів черевної порожнини для встановлення наявності органічної патології. Вимірювання здійснювали у сірошкальному Б-режимі.

Для проведення УЗД пацієнтам було рекомендовано 72 години додержуватися дієти без уживання продуктів, що викликають газоутворення в кишківнику. До таких продуктів відносять: молоко, бобові, капусту, виноград, хліб темних сортів, яблука, сливи, здобу та газовані напої.

УЗД жовчного міхура проводили натще (після 12-годинного утримання від їжі) з вимірюванням лінійних розмірів та об'єму жовчного міхура на ультразвуковому діагностичному апараті SonoScape S6 Pro з використанням

конвексного датчика C354 SonoScape з робочою частотою 3 – 5 МГц. Після первинної ехографії пацієнт отримував жовчогінний стимулятор (100 мл 20 % сметани) і 40 хвилин перебував у горизонтальному положенні. Під час проведення ехографії після жовчогінного сніданку також визначали лінійні розміри після скорочення ЖМ, об'єм ЖМ та вираховували фракцію викиду жовчного міхура (рис. 2.3). З урахуванням застосованого харчового подразника, жовчний міхур повинен скоротитися на 40–65 % від вихідного об'єму, що свідчить про нормотонічну функцію ЖМ, скорочення жовчного міхура < 40 % свідчить про гіпотонічну функцію ЖМ, > 65 % – про гіпертонічну функцію ЖМ [53, 54].

Розрахунок фракції викиду ЖМ виконували за формулою:

$$EF = (1 - RV / FV) \times 100,$$

де RV – залишковий об'єм ЖМ;

FV – вихідний об'єм ЖМ.

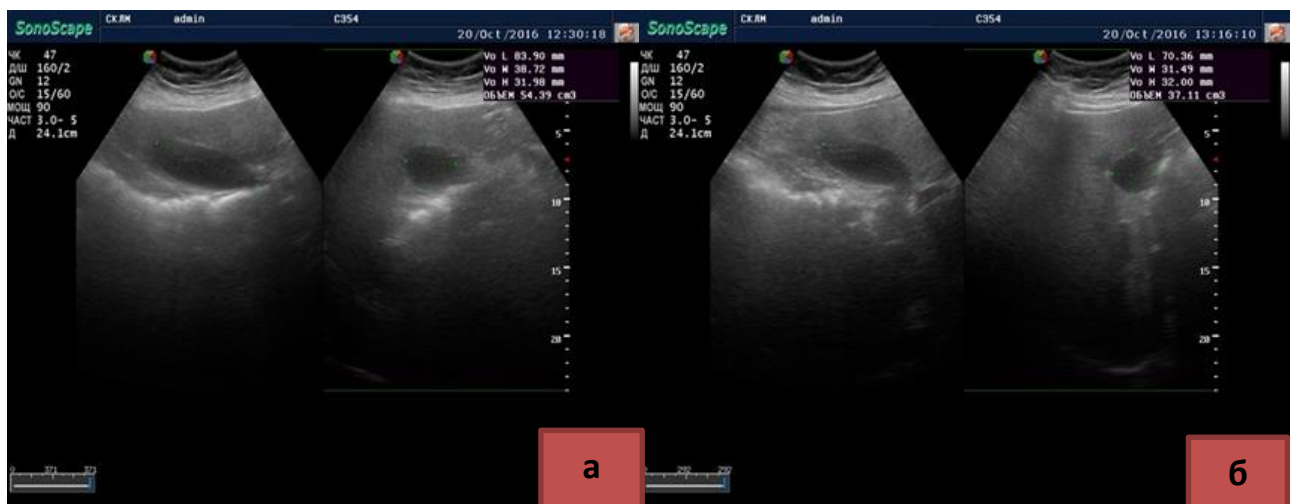


Рисунок 2.3 – Ультрасонографія жовчного міхура у пацієнта 1-ї групи, Н., 20 років: до (а) та після (б) жовчогінного сніданку (ФВ = 45 %)

2.4 Лабораторні дослідження

Усім хворим та особам контрольної групи на час залучення до дослідження було проведено загальноклінічні лабораторні дослідження зразків крові й сечі.

Функціональний стан печінки оцінювали з визначенням таких показників: АЛТ, АСТ, креатиніну, лужної фосфатази та глюкози крові. Додатково було проаналізовано показники загального білірубіну, відношення прямого та непрямого, ліпідного обміну (тригліцериди, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, індекс атерогенності).

Визначення показників вуглеводного обміну та ліпідного профілю здійснювали на напівавтоматичному аналізаторі HUMALYZER 3000. Для вивчення клінічних показників (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гематокрит, тромбокрит) були використані автоматичні гематологічні аналізатори MYTHIC 18 та Micros 60. Напередодні проведення досліджень пацієнтам було рекомендовано додержуватись дієти зі зменшеним умістом жирів та вуглеводів, а також виключення вживання алкоголю.

Дослідження морфології еритроцитів виконували з використанням світлового мікроскопа Nikon SMZ-22B (Японія). Світлова мікроскопія з цитологічним оцінюванням елементів крові виконували за методом забарвлення мазків Романовського – Гімзе за модифікацією Майн – Грюнвальда при збільшенні x 600 (рис. 2. 4).

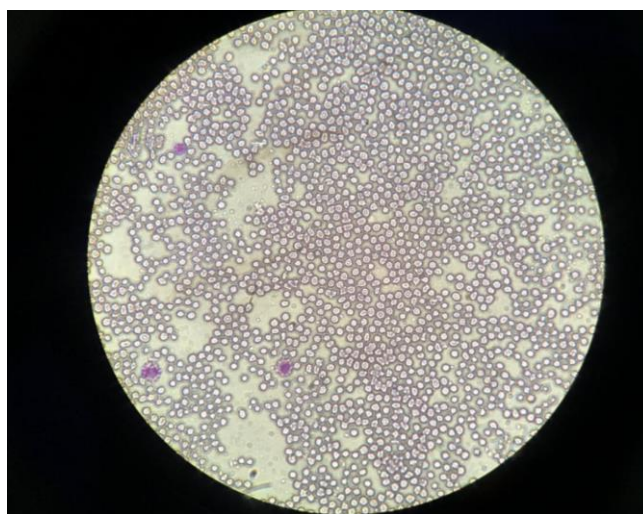


Рисунок 2.4 – Світлова мікроскопія мазка цільної крові пацієнта 2.1 групи,
x 400

Для проведення методики було відібрано зразки крові 10 осіб контрольної групи, 10 пацієнтів 1-ї групи, 20 пацієнтів 2-ї групи та 20 пацієнтів 3-ї групи.

Підрахунок кількості змінених еритроцитів здійснювали за допомогою розрахункової камери Горяєва. Попередньо змішували 0,02 мл крові та 4,0 мл 5 % розчину натрію цитрату й одну краплю переносили в камеру так, щоб проміжок між покривним скельцем і глибиною камери становив 0,1 мм. Аналіз проводили в п'яти великих квадратах із перерахунком на 1,0 л.

Розрахунок кількості ехіноцитів в 1,0 мкл крові здійснювали за формулою:

$$X = (a \times 4000 \times 200) / 80,$$

де X – кількість ехіноцитів в 1 мкл крові;

a – кількість ехіноцитів у 80 квадратах;

80 – кількість малих квадратів ($5-16 = 80$);

200 – ступінь розведення крові;

4000 – множник, що приводить результат до об'єму 1 мкл крові.

Після визначення кількості ехіноцитів складали математичну пропорцію з розрахунком процентного вмісту кожної форми еритроцитів.

Дослідження морфології еритроцитів периферичної крові проводили на скануючому електронному мікроскопі PEI-106I «SELMI» з камерою низького вакууму впродовж 2018–2019 років.

Використовували зразки крові, отримані натще з кубітальної вени у об'ємом 2 мл, в які додавали 2 краплі гепарину натрію. Центрифугування зразків проводили впродовж 5 хвилин на 2 000 об/хв, після цього верхню фракцію центрифугату зливали, залишаючи 1 мл об'єму, з подальшим фіксуванням альдегідним фіксатором на фосфатному буфері з експозицією 60 хвилин. Відмивання еритроцитів від фіксатора з додаванням фосфатного буферного розчину проводили після повторного центрифугування (2000 об/хв, 5 хвилин), а також замінювали фіксатор із повторним центрифугуванням з аналогічними параметрами. Отриману суспензію проводили через серію спиртів зростаючої концентрації з центрифугуванням після кожного етапу. Після оброблення в

100 % етиловому спирті здійснювали кінцеве суспензювання і напилення графітом з подальшим виконанням растрової електронної мікроскопії [110, 111].

Після проведення підготовки та попереднього перегляду отриманих результатів фотографували отримані мазку за допомогою вбудованої камери (рис. 2. 5).

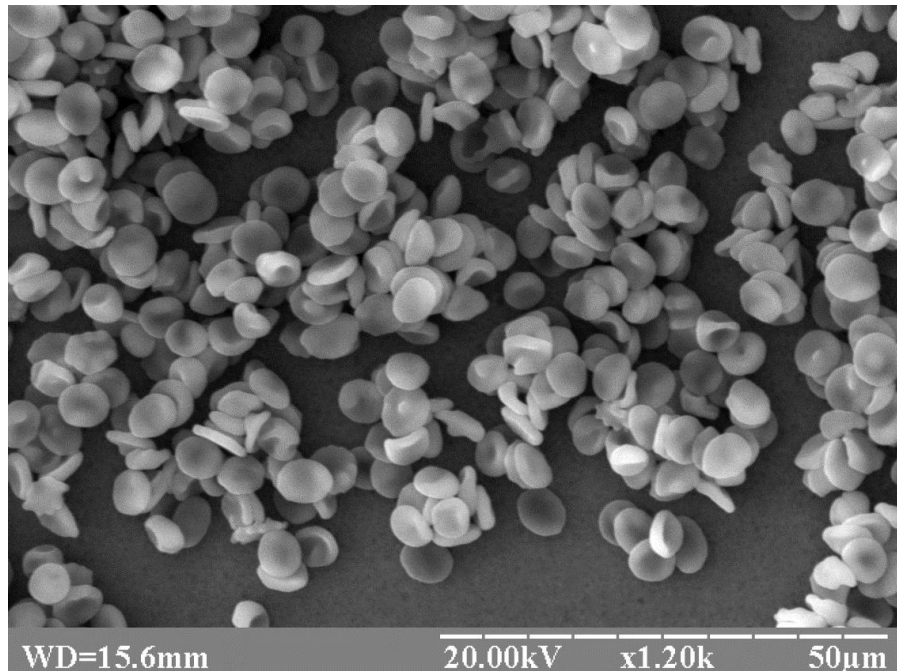


Рисунок 2.5 – Скануюча електронна мікроскопія зразку крові пацієнта контрольної групи: пойкилоцитоз – 8,2 % (збільшення – 1 200, масштабна шкала – 20 мкм)

Вивчення морфологічних та функціональних характеристик еритроцитів проводили із визначенням таких показників: умісту еритроцитів, гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (MCH), середнього об'єму еритроцитів (MCV), ширини розподілення еритроцитів за об'ємом (RDW); було відібрано зразки крові 10 осіб контрольної групи, 10 пацієнтів 1-ї групи, 20 пацієнтів 2-ї групи та 20 хворих 3-ї групи.

Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження проводили згідно з вимогами Наказу МОЗ України № 234 від 10.05.2007 р. [112].

Вивчення бактеріальної флори проводили пацієнтам усіх досліджуваних груп. Матеріал для дослідження забирали стерильним тампоном після розкриття елемента (пустули) до призначення та застосування антибактеріальних препаратів із виконанням усіх правил асептики та антисептики (для запобігання забрудненню проби сторонньою мікрофлорою зразка) та поміщали його в стерильну пробірку. Транспортування до лабораторії здійснювали не пізніше ніж 2 години після забору матеріалу, з подальшим визначенням здатності до росту на певних середовищах та визначенням спектру чутливості до антибактеріальних засобів.

Значущою кількістю бактеріальної флори вважали мікроорганізм, виділений зі зразка біоматеріалу з концентрацією 10^4 – 10^5 і вище КУО/мл.

Чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів визначали лише при виділенні з патологічного матеріалу причинно-значущої кількості збудника з відповідною концентрацією. Мікроорганізми, виділені з досліджуваних зразків із концентрацією менше ніж 10^4 КУО/мл, збудниками не є і не вимагають визначення чутливості до антимікробних препаратів.

2.5 Визначення загальної площі гіперемії з використанням програми оброблення зображень ImageJ

Для оцінювання морфологічних особливостей поверхні шкіри, що відрізняються інтенсивністю забарвлення (запальна еритема, застійна (постзапальна) еритема), було проведено оброблення цифрового зображення, отриманого при фотографуванні хворих за умов збереження однакових освітлювальних та просторово-орієнтованих параметрів за допомогою ImageJ 1.45 (National Institutes of Health, Rockville, MD; <http://imagej.net/ImageJ>). Програма наявна у відкритому доступі і дає можливість самостійно відмічати необхідні для підрахунку площі. Для оброблення електронно оцифрованого фотоматеріалу кожна гіперемована ділянка була виділена чорним кольором за допомогою курсора комп'ютерної мишки. Після виділення всіх необхідних

елементів був проведений автоматичний підрахунок загальної площі шкіри та сумарної площі гіперемії. Оцінювання проводили на час залучення пацієнтів до дослідження на 28-й та 60-й день дослідження (після закінчення курсу лікування з використанням неодимового лазера).

Для обчислення відсотка зменшення площі гіперемії (дельта-відсоток) було використано стандартну формулу:

$$\frac{B - A}{A} \times 100 \% = \Delta \%$$

де А – площа гіперемії на час залучення до дослідження; В – площа гіперемії на 28-й (60-й) день.

Програму ImageJ 1.45 було використано як для кількісного оцінювання динаміки еритематозних змін унаслідок запалення на шкірі обличчя пацієнтів (рис. 2.6), так і при аналізі змін морфології еритроцитів на електронограмах.



Рисунок 2.6 – Аналіз оцифрованої фотографії пацієнта 2.1 групи Н., 21 рік.

Чорним кольором виділено ділянки гіперемії для оброблення програмою ImageJ. За даними програми, загальна площа гіперемованої шкіри становила 6,29 % від загальної площі шкіри на фотографічному матеріалі

Після проведення обчислення площі гіперемії з використанням комп'ютерної програми результати були оцінені за шкалою загального об'єктивного оцінювання еритеми (Investigator's Global Assessment Scale), на основі цього встановлювали ступінь зменшення еритеми.

2.6 Методи анкетування

Дерматологічний індекс якості життя (DLQI)

Для оцінювання якості життя пацієнтів використовували Дерматологічний індекс якості життя (DLQI) (додаток 1). Пацієнти на прийомі самостійно заповнювали стандартну форму опитувальника у чотирьох кінцевих точках: на етапі залучення до дослідження, на 14, 28 та 60-й день лікування.

Результати проведення дослідження оцінювали спираючись на відповіді пацієнта після самостійного заповнення бланка опитувальника. Бланк опитувальника видавали без позначення кількості балів за кожну відповідь для запобігання упередженості пацієнта. Інтерпретація одержаних результатів полягала в підрахунку балів, одержаних за кожне питання:

«Дуже багато» – 3.

«Багато» – 2.

«Трохи» – 1.

«Ні» – 0.

«Не належить» – 0.

«Перешкоджає роботі або навчанню» – 3.

Питання без відповіді – 0.

Показник DLQI розраховували шляхом визначення суми балів, одержаних після відповіді на всі питання опитувальника. Чим більшу кількість балів одержав пацієнт, тим більше погіршується якість життя.

Інтерпретація результатів кількості набраних балів:

0 – 1 = практично взагалі немає впливу на життя пацієнта;

- 2 – 5 = невеликий вплив на життя пацієнта;
 6 – 10 = помірний вплив на життя пацієнта;
 11 – 20 = дуже великий вплив на життя пацієнта;
 21 – 30 = надзвичайно великий вплив на життя пацієнта.

Для визначення інтенсивності свербіжів на момент залучення та на всіх етапах терапії було використано візуальну аналогову шкалу VAS (visual analogue scale), запропоновану Yosipovitch et al., яка містила три питання:

- 1) інтенсивність свербіжів на момент огляду;
- 2) максимальна інтенсивність свербіжів в минулому;
- 3) порівняння сили свербіжів з укусом комах (комара).

Для кожної відповіді є певний бал – від 0 до 10.

Результат 10 балів свідчить про найбільше відчуття свербіжів, а 0 балів – про відсутність свербіжів взагалі.

2.7 Методи лікування

2.7.1 Лікування вугрової хвороби за стандартними схемами

Для лікування вугрової хвороби пацієнтам усіх досліджуваних груп із 1-го до 14-го дня було проведено курс системної антибактеріальної терапії препаратами доксицикліну дозою 200 мг на добу (100 мг двічі на добу) та рекомендовано топічне використання фіксованих мазевих композицій 2,5 % бензоїлпероксиду та адапалену 0,1 %. Така схема була обрана відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим на вугрову хворобу Додатка до Наказу МОЗ № 312 від 08.05.2009 та клінічної настанови, заснованої на доказах Державного центру МОЗ України від 2017 року. Після завершення 14-денного курсу стандартного лікування пацієнтам 2-ї та 3-ї групи було рекомендовано припинити приймання антибактеріальних препаратів та використання топічних засобів.

Пацієнти 1-ї групи (n = 40) продовжили пероральний прийом антибактеріальних препаратів до 8 тижнів, надалі для лікування

використовували лише топічну терапію фіксованою мазевою композицією 2,5 % бензоїлпероксиду та адапалену 0,1 %.

2.7.2 Протизапальна терапія з використанням неодимового лазеру з довжиною хвилі 1 064 нм

Для елімінації кліща роду Демодекс пацієнтам 2-ї і 3-ї груп було запропоновано пройти курс, що складався з двох процедур із використанням лазерної системи Nd:YAG Fotona з довжиною хвилі 1 064 нм. Режим проведення процедури: оброблення лазерним променем усієї поверхні шкіри обличчя та шиї (за винятком параорбітальної зони): розмір робочої плями – 6 мм, кількість енергії, поглинутої однією зоною, – 35 Дж/см², довжина імпульсу – 0,6 мс. Інтервал між процедурами – 14 діб.

Для зменшення проявів локального запалення проводили дистантне оброблення запальних елементів зі змінним розміром робочої плями від 4 мм до 9 мм залежно від площі елементів. Кількість енергії, поглинутої однією зоною, становила 35 Дж/см² за довжини імпульсу 0,6 мс на кожний сеанс. Курс лазеротерапії з використанням Nd:YAG Fotona 1 064 нм складався з 4–5 сеансів з інтервалом проведення 2–3 дні.

Використання дистантної методики дії лазерного випромінювання на вугрові елементи, що забезпечується наявністю фіксатора довжиною 5 см між маніпулою та цільовою структурою, дає можливість безконтактного оброблення будь-яких запальних елементів (рис. 2.7).

Попередження термічного ураження шкіри забезпечувалося використанням системи повітряного охолодження Zimmer CRY06 або за допомогою «ice-pack». Охолодження проводили впродовж 5 секунд до та після оброблення кожного елемента для знеболювання й зменшення негативного термального впливу на тканини.



Рисунок 2.7 – Пацієнтка 2.1 групи, М., 22 роки. Проведення процедури із застосуванням Nd:YAG Fotona 1 064 нм: розмір робочої плями – 4 мм, кількість поглинутої однією зоною енергії – 35 Дж/см², довжина імпульсу – 0,6 мс.

Знеболювання за методикою «ice-pack»

2.7.3 Корекція постзапальних змін із застосуванням фотодинамічної терапії

Під час проведення ФДТ було використано аплікаційне нанесення фотосенсибілізатора хлоринового ряду, а саме препарату Цитеал (номер реєстраційного посвідчення UA/6404/01/01 від 28.04.2007 року, АТ код D08AC52) в темнових умовах на 40 хвилин.

Стандартами проведення опромінювання були використання постійного режиму опромінювання за дистантною методикою під прямим кутом на відстані кінця світловода 1–2 см від зони опромінювання. Режим проведення: потужність випромінювання – 1 Вт, кількість енергії на одну зону – 150–300 Дж, середня сумарна доза енергії за одну процедуру – 500–700 Дж. Курс складався з 4–5 процедур, що проводили один раз на тиждень.

Освічування попередньо оброблених ділянок шкіри проводили гелій-неоновим лазером із довжиною хвилі 660 нм «Ліка-хірург М» виробництва «Фотоніка-Плюс», Україна (рис. 2. 8).



Рисунок 2. 8 – Дистантне освічування ділянки спини лазерним випромінюванням із довжиною хвилі 660 нм, після попереднього нанесення фотосенсибілізатора в темнових умовах. Режим проведення: потужність випромінювання – 1 Вт у постійному режимі, кількість енергії на одну зону – 200 Дж, середня сумарна доза енергії за одну процедуру – 550 Дж

2.7.4 Внутрішньовенна лазерна терапія

У нашому дослідженні внутрішньовенна лазерна терапія була включено до комбінованої схеми лікування в пацієнтів 3-ї групи з коморбідністю трьох захворювань для корекції порушень функції жовчного міхура. Пацієнти 3-ї групи пройшли курс (ВЛТ) з використанням випромінювальної головки з довжиною хвилі 635 нм у безперервному режимі, потужністю випромінювання 1,5 мВт на кінці стерильного світловода, введеного в просвіт кубітальної вени. Експозиція становила 15 хвилин на кожну процедуру. Курс – 10 процедур щоденно.

2.8 Оцінювання ризику ураження шкіри кліщами роду Демодекс та статистичне оброблення одержаних даних

Статистичне оброблення одержаних результатів досліджень здійснювали за допомогою програмного пакета статистичного аналізу Windows 10 – Office Professional Plus відповідно до ліцензійної угоди з компанією Microsoft (Agreement ID: V0731528).

Безперервні дані наведені у вигляді величини середніх значень показників (M) ± стандартна похибка (m), номінальні дані – у вигляді кількісних та відсоткових значень. Перевірку закону розподілу безперервних даних на нормальність здійснювали за допомогою тесту Шапіро – Вілка. Порівняння середніх значень між вибірками з визначенням достовірності їх різниць проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$. Описову статистику з перевірки нормальності розподілу в групі 2.2 ($n = 10$) проводили у формі медіани, нижньої та верхньої кватилів. Визначення достовірності різниць даних, виміряних кількісно на момент включення в дослідження та після лікування, використовували непараметричний порядковий U-критерій Манна – Уїтні [113].

Для розрахунку динаміки змін параметрів до та після лікування використовували методику розрахунку дельта-відсотка:

$$\Delta = \frac{[x_{fin} - x_{init}]}{x_{init}} \cdot 100;$$

де x_{fin} – кінцеве значення параметра;

x_{init} – початкове значення параметра.

Ступінь тісноти зв'язку між кількісними ознаками тяжкості клінічної картини ВХ, оціненої балами GAGS, якості життя (балами за шкалою DLQI), та рівнем поїкілоцитозу (оціненим за кількістю змінених форм еритроцитів) за умов ВХ та ВХ з коморбідними станами Д + ДЖМ була оцінена із застосуванням коефіцієнта кореляційного відношення Пірсона. Чим ближче до одиниці за

модулем було значення парного коефіцієнта кореляції, тим сильнішим визначався зв'язок [114].

Для встановлення ризику розвитку демодексного ураження залежно від наявності в осіб ВХ за допомогою бінарної логістичної регресії розраховували відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал (ДІ). Було обчислено декілька показників:

- 1) показник ймовірності P (Probability) [115];
- 2) шанс (Odds) [116];
- 3) відношення шансів OR (odds ratio) [117];
- 4) тест значущості: значення p ($< 0,005$) розраховували за Шескіним [118, 119].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПОШИРЕННОСТІ ТА КОМОРБІДНОСТІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

3.1 Поширеність вугрової хвороби серед осіб молодого віку

Було проаналізовано відповіді на питання анонімного опитувальника, що стосувалися наявності та поширення елементів на обличчі, спині та грудях, постзапальних змін, особливостей сімейного анамнезу та звернення за медичною допомогою до лікаря дерматолога у 378 особам з II–III та V–VI фототипами.

Середній вік опитаних осіб з II–III ФТ становив ($20,8 \pm 2,2$) років, серед осіб з V–VI ФТ – ($22,4 \pm 3,6$) року (табл. 3.1).

Таблиця 3. 1 – Розподіл обстежених осіб за віком

Вік, років	II–III фототипи		V–VI фототипи	
	абсолютне значення	відсоток, %	абсолютне значення	відсоток, %
19	23	7	6	11,1
20	141	44	10	18,5
21	93	29	16	29,6
22	45	14	9	16,6
23	0	0	2	3,7
24	12	4	0	0
25	0	0	6	11,1
26	6	2	1	1,9
29	4	1	0	0
36	0	0	4	7,4
Разом	324	100	54	100

Співвідношення жінки/чоловіки у групі молоді з V–VI ФТ складало 37/17 (68,5/31,5 %), серед молоді з II–III ФТ цей показник дорівнював - 236/88 (72,8/27,2 %).

Згідно до результатів опитувальника вугрова хвороба виявлена у 262 осіб: 240 з II–III ФТ та 22 з V–VI ФТ. Серед обстежених з II–III ФТ переважна більшість випадків захворювання зафіксована у віковій групі 20 (51,25 %) та 21 (28,33 %) рік. Серед обстежених із V–VI ФТ вугрова хвороба переважала в осіб віком 20 (27,27 %) та 22 (27,27 %) роки (табл. 3.2).

Таблиця 3.2– Поширеність вугрової хвороби в різних вікових групах за результатами опитувальника, абс. (%)

Вік, років	II–III фототипи	V–VI фототипи
19	15/ 6,25	2/9,09
20	123/51,25	6/27,27
21	68/28,33	4/18,18
22	26/10,83	6/27,27
24	5/2,08	0/0
25	0/0	2/9,09
26	2/0,83	0/0
29	1/0,42	0/0
36	0/0	2/9,09
разом:	240/100	22/100

Порівняльний аналіз суб'єктивного оцінювання клінічного статусу особами молодого віку різних фототипів продемонстрував істотні відмінності у відповідях на питання анонімного опитувальника щодо наявності вугрових елементів: 74,07 % із II–III ФТ, а з V–VI ФТ – 40,7 %.

ВХ легкого ступеня тяжкості в обстежених із II–III фототипами переважала у віковому діапазоні 19–22 роки з максимумом – 20 років, в осіб із V–VI

фототипами чіткий максимум також спостерігався у 20 років. Найбільша поширеність ВХ середнього ступеня тяжкості серед осіб із II–III ФТ спостерігалась у віковій групі 20 років – 83,34 %, серед осіб із V–VI ФТ – у віковій групі 22 роки – 66,66 % (табл. 3.3).

Таблиця 3.2– Вікові особливості вугрової хвороби у досліджуваних групах (абс./%)

Вік, років	II–III фототипи		V–VI фототипи		
	вугрова хвороба легкого ступеня	вугрова хвороба середнього ступеня	вугрова хвороба легкого ступеня	вугрова хвороба середнього ступеня	вугрова хвороба тяжкого ступеня
19	10/4,90	5/13,89	2/14,28	0	0
20	93/45,58	30/83,34	6/42,86	0	0
21	68/33,33	1/2,77	2/14,28	0	2/ 100
22	25/12,25	0	2/14,28	4/66,66	0
24	5/2,45	0	0	0	0
25	0	0	0	2/33,33	0
26	2/0,98	0	0	0	0
29	1/0,49	0	0	0	0
36	0	0	2/14,28	0	0
Разом	204/100	36/100	14/100	6/100	2/100

Проведення порівняльного аналізу даних суб'єктивного оцінювання (опитувальник) та об'єктивного огляду лікарем-дерматологом для встановлення ступеня тяжкості ВХ серед молоді демонструє такі результати: в обстежених із II–III фототипами з ВХ легкого ступеня тяжкості суб'єктивна та об'єктивна оцінки майже не відрізнялись – 69,9 % та 65,4 %. У обстежених із V–VI фототипами суб'єктивно 25,9 % осіб визначили наявність ВХ легкого ступеня

тяжкості, тоді як лікарем-дерматологом даний діагноз було встановлено у 50 % обстежених.

Розбіжність даних може бути пояснена тим, що 4,5 % осіб із II–III ФТ із ВХ легкого ступеня тяжкості були віднесені лікарем до когорти осіб із ВХ середнього ступеня тяжкості; серед обстежених з V–VI ФТ 13 осіб із легким ступенем тяжкості суб'єктивно не визначали ознак ВХ. Жоден із опитуваних осіб з II–III ФТ не оцінив свій стан як вугрову хворобу важкого ступеня, у той час як об'єктивне обстеження встановило наявність ВХ важкого ступеня у 4 осіб цієї групи (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Результати самостійного та об'єктивного оцінювання тяжкості вугрової хвороби осіб різних фототипів, абс. (%)

Ступінь тяжкості вугрової хвороби	Фототип			
	II–III фототипи		V–VI фототипи	
	результат опитувальника	об'єктивне оцінювання	результат опитувальника	об'єктивне оцінювання
Елементів немає	84/25,9	56/17,3*	32/59,2	17/31,4*
Легкий ступінь	204/62,9	212/65,4	14/25,9	27/50,0*
Середній ступінь	36/11,1	52/16,0*	6/11,1	7/13,0
Тяжкий ступінь	0/0	4/1,2*	2/3,8	3/5,6
разом:	324/100	324/100	54/100	54/100

Примітка. * – достовірність показників об'єктивного обстеження порівняно з проведеним опитуванням $p < 0,05$.

Одержана різниця в трактуванні клінічних ознак у обстежених з V–VI фототипами може бути пов'язана з особливостями візуалізації проблемних ділянок шкіри: такі ознаки, як еритема, застійні макулярні зміни, нерівності

рельєфу поверхні за рахунок особливостей оптичного поглинання не викликають суб'єктивного дискомфорту.

3.2 Характеристика особливостей клінічного статусу

Для характеристики особливостей клінічного статусу було використано міжнародну шкалу GAGS, за якою було проаналізовано дані 305 осіб із вугровою хворобою різних ступенів тяжкості: 268 осіб із II–III ФТ та 37 осіб із V–VI ФТ.

Вугрова хвороба легкого ступеня об'єктивно визначена у 239 обстежених (212 із II–III ФТ / 27 з V–VI ФТ), у яких на обличчі було менше ніж 30 комедонів та відсутні ознаки запалення. Сумарний бал за шкалою GAGS у цій групі становив 7–16 балів (рис. 3.1);



Рисунок 3.1 – Хвора Л., 19 р., з ВХ легкого ступеня: невелика кількість комедонів, ознаки запалення відсутні

Вугрова хвороба середнього ступеня тяжкості встановлена у 59 (52 з II–III ФТ / 7 із V–VI ФТ) осіб на підставі виявлення від 20 до 50 закритих та відкритих комедонів у ділянці обличчя, наявність до 20 запальних елементів (папул та пустул). Сумарний бал за шкалою GAGS становив 19–30 балів (рис. 3.2).



Рисунок 3.2 – Хворий А., 20 р., з ВХ середнього ступеня тяжкості за класифікацією ААД: невелика кількість комедонів, до 15 папул, 8 пустул

Тяжка форма ВХ установлена 7 обстеженим (4 з II–III ФТ /3 з V–VI ФТ) на підставі виявлення великої кількості комедонів, більше ніж 20 папул та пустул, та наявні одиничні (до 5 штук) вузли. Сумарний бал за шкалою GAGS становив 31–39 балів (рис. 3.3, 3.4).



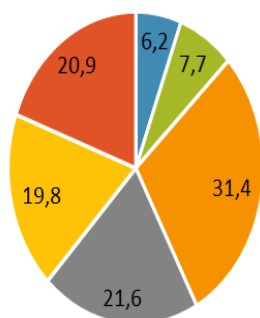
Рисунок 3.3 – Хворий С., 21 р., ВХ тяжкого ступеня за класифікацією ААД: кістозно-індуративні елементи в ділянці правої щоки, гіпертрофічний рубець



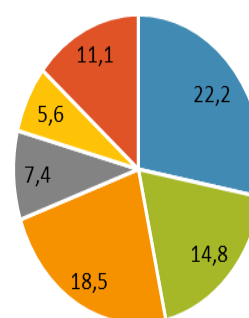
Рисунок 3.4 – Хвора Н., 22 р., з вугровою хворобою тяжкого ступеня за класифікацією ААД: 5 ізольованих вузлів та 2 зливних кістозних вузла у ділянці правої щоки

Визначення основних локалізацій вугрових елементів на обличчі з використанням опитувальника встановило наявність елементів у зоні лоба 102, носа – 70, та підборіддя – 64 серед осіб із II–III ФТ. Серед опитаних із V–VI ФТ найбільша кількість вугрових елементів спостерігалася на таких ділянках: правій та лівій щоках (12 у 8 осіб відповідно), лобі в 10 осіб (рис. 3.5).

Особливості розташування вугрових елементів на обличчі серед осіб із II-III ФТ, %



Особливості розташування вугрових елементів на обличчі серед осіб із V – VI ФТ, %



■ права щока ■ ліва щока ■ лоб ■ ніс ■ підборіддя ■ більше 2 зон ■ права щока ■ ліва щока ■ лоб ■ ніс ■ підборіддя ■ більше 2 зон

Рисунок 3.5 – Особливості розташування вугрових елементів на обличчі серед обстежених осіб із різними фототипами

Про розташування вугрових елементів на спині зазначили 55 (16,90 %) опитаних II–III ФТ та 6 (11,10 %) осіб із V–VI ФТ. Елементи вугрового висипу на грудній клітці підтвердили 42 (12,96 %) опитаних із II–III ФТ та 10 (18,50 %) осіб із V–VI ФТ.

Під час вивчення сімейного анамнезу встановлено наявність вугрових елементів у батьків серед 84 (25,90 %) опитаних, у братів/сестер – 98 (30,20 %) опитаних із II–III ФТ. Серед опитаних із V–VI ФТ 10 (18,50%) та 25 (46,20 %) відповідно.

Наявність постакне пігментації підтвердили 63 (19,40 %) особи з II–III ФТ та 16 (29,60 %) з V–VI ФТ, рубцевих змін 54 (16,60 %) – особи з II–III ФТ та 28 (51,80 %) осіб із V–VI ФТ.

Аналізуючи анамнестичні дані, за результатами опитувальника встановлено, що за медичною допомогою до лікаря-дерматовенеролога зверталися 102 (31,40 %) опитуваних із II–III ФТ, серед опитуваних із V–VI ФТ не було жодного звернення. Спроби самостійного лікування відзначали 150 осіб із II–III ФТ (46,20 %), та 14 осіб із V–VI ФТ (25,90 %).

3.3 Коморбідність вугрової хвороби з ураженням кліщами роду Демодекс. Оцінювання ризику виникнення демодексного ураження шкіри серед осіб із вугровою хворобою

Відібраним 305 (268 з II–III / 37 з V–VI ФТ) особам із наявними вугровими елементами було проведено скринінгові дослідження з використанням епітеліального скотч-тесту. Критерієм позитивного результату вважали виявлення більше ніж 5 особин кліща роду Demodex на 1 см² (згідно з Kligman).

Більше ніж 5 особин на 1 см² (позитивний результат) було виявлено в 190 осіб (табл. 3.5):

- 180 (78,80%) осіб із II–III ФТ;
- 10 (27,02%) осіб із V–VI ФТ.

Таблиця 3. 5 – Поширеність демодексного ураження шкіри серед хворих на вугрову хворобу з різними фототипами

	II–III фототипи, (n = 268)			V–VI фототипи, (n = 37)		
	легкий ступінь тяжкості	середній ступінь тяжкості	тяжкий ступінь	легкий ступінь тяжкості	середній ступінь тяжкості	тяжкий ступінь
Наявність кліща роду Демодекс	136	41	3	6	3	1
Відсутність кліща роду Демодекс	76	11	1	21	4	2

Під час вивчення особливостей поширеності кліщів роду Демодекс серед осіб із ВХ спостерігався найбільший відсоток коморбідності в групі середнього ступеня тяжкості в когортах з II–III та V–VI ФТ, відповідно 78,8 % та 42,86 % (рис. 3.6).

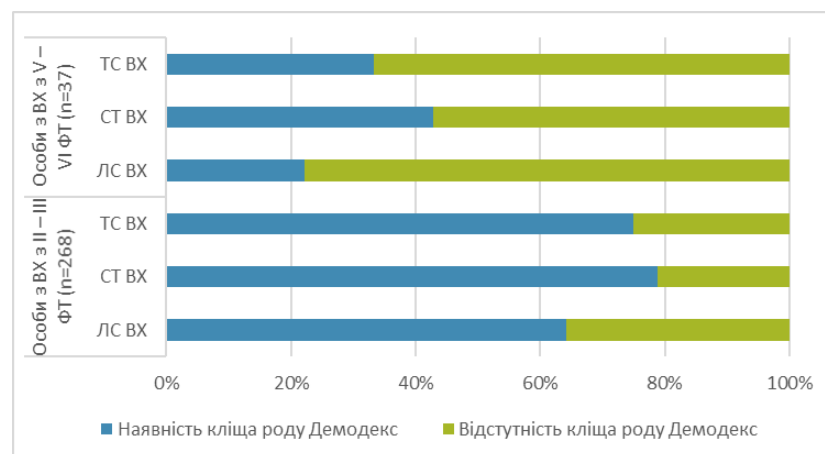


Рисунок 3. 6 – Поширеність демодексного ураження шкіри серед молодих осіб із ВХ з II–III та V–VI ФТ

З метою вивчення впливу вугрової хвороби на вірогідність ураження шкіри кліщами роду Демодекс до дослідження було залучено 132 особи віком 19–25

років із II–III ФТ, у яких під час проведення первинного дослідження не було виявлено наявності кліщів роду Демодекс. Із них 56 осіб не мали ознак ВХ, 76 осіб мали ВХ легкого ступеня тяжкості та не застосовували топічні та системні для лікування вугрової хвороби. Через 12 місяців після первинного дослідження було проведено контрольний епітеліальний скотч-тест.

Одержані результати підтверджують наявність кліща у 2 практично здорових осіб (3,57 %), та у 16 (21,05 %) осіб із ВХ легкого ступеню тяжкості.

Обчислення ймовірності P (Probability) ураження шкіри кліщами роду Demodex демонструє такі результати: показник у $P_1 = 0,037$; $P_2 = 0,266$.

Показник відношення ймовірності розвитку події (Odds) у здорових осіб без вугрових елементів становив $O_1 = 0,04$, в осіб із встановленим діагнозом вугрова хвороба $O_2 = 0,21$.

Показник відношення шансів OR (odds ratio) у досліджуваних групах (випадок/контроль) дорівнював 7,20.

Довірчі інтервали, в межах яких задана надійна достовірність ($P = 95\%$) становили: – (1,582, 32,765); нижня межа довірчого інтервалу інтервалу – (2,019, $+\infty$); верхня межа – ($-\infty$; 25680). Тест значущості встановив значення $p = 0,00533$, що свідчить про достовірність одержаних даних.

3.4 Коморбідність вугрової хвороби з дискінезією жовчного міхура

Спираючись на літературні дані щодо ймовірності асоціації в осіб молодого віку вугрової хвороби та розладів травлення, а саме дискінетичних порушень у роботі ЖМ, 268 хворим на ВХ було проведене двоетапне сонографічне обстеження органів черевної порожнини у сірошкальному Б-режимі. Інтерпретація даних щодо фракції викиду ЖМ проведена на підставі критеріїв консенсусу ROM III (2006 рік). Скорочення об'єму жовчного міхура менше ніж на 40 % стосовно рівня натще вважали за гіпофункцію, а зменшення об'єму більше ніж на 65 % – за гіперфункцію.

Під час проведення постпрандіального ультразвукового дослідження через 40 хвилин після приймання жовчогінного стимулятора фракцію викиду менше ніж 40 % встановлено в 118 молодих осіб:

- 88 з легкою формою ВХ;
- 28 з середньо тяжкою формою ВХ (рис 3.7),
- 2 з тяжкою формою ВХ.

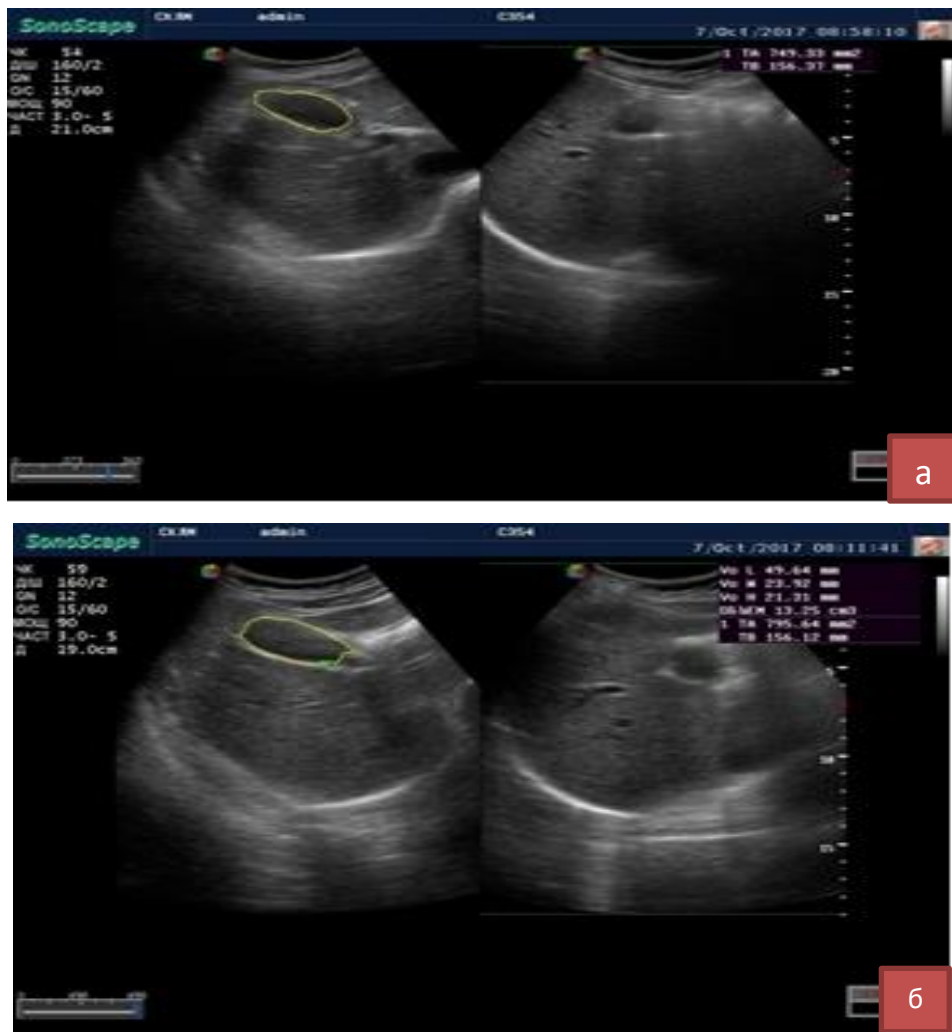


Рисунок 3.7 – Сонограма хворого Р, 23 р.: а – жовчний міхур натще;

б – жовчний міхур після приймання жовчогінного стимулятора
фракція викиду – 29 %

Для вивчення особливостей поширеності коморбідності ВХ та дискінезії ЖМ було проведено розподіл за статтю по групам. Загалом поширеність

коморбідності вугрової хвороби з гіпомоторними порушеннями ЖМ переважає серед осіб жіночої статі незалежно від вікового аспекту.

Установлено, що серед осіб жіночої статі з легким ступенем ВХ цей показник становив 44,44 %, серед осіб жіночої статі з ВХ середнього ступеню тяжкості – 58,30 %, що було достовірно вищим порівняно з чоловічою статтю: 39,34 % та 30,43 % відповідно (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Гендерна характеристика поширеності гіпофункціональних порушень жовчного міхура

Показник фракції викиду	Ступінь тяжкості вугрової хвороби					
	легкий		середній		тяжкий	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловік и
Разом обстежених у групі, абс.	144	61	36	23	2	2
Фракція викиду менше ніж 40 %, абс.	64	24	21	7	0	2
Фракція викиду менше ніж 40 %, %	44,44	39,34	58,30	30,43	0	50
Поширеність дискінезії жовчного міхура разом, %	42,92		47,45		50,0	

Таким чином, аналіз отриманих даних встановив, що поширеність вугрової хвороби серед осіб із II–III ФТ становить 82 %, серед осіб із V–VI ФТ – 68,5 %, з превалюванням легкого ступеня тяжкості незалежно від фототипу. Було виявлено різницю щодо локалізації вугрових елементів: серед опитаних із II–III ФТ найбільш ураженими ділянками були лоб, ніс та підборіддя; серед опитаних із V–VI ФТ – щоки та лоб; 25,9 % опитаних із II–III ФТ вказали на наявність ВХ в батьків, серед опитаних із V–VI ФТ – 18,5 %. Порівнюючи дані суб’єктивного та об’єктивного оцінювання ступеня тяжкості вугрової хвороби виявлено такі

розбіжності: 4,5 % осіб із II–III ФТ, які оцінили свій стан як ВХ ЛТ, під час проведення об'єктивного обстеження були віднесені до групи СТ ВХ. Жоден з опитаних із II–III ФТ самостійно не оцінив свій стан як ВХ ТТ, у той час як лікарем-дерматовенерологом цей діагноз був встановлений 4 особам.

Вивчення коморбідності ВХ із демодекозом виявило, що в когорті осіб із II–III ФТ кліщі роду *Демодекс* виявляються у 67,1 %, а з V–VI ФТ у – 27,0 %. Поширеність дискінезії жовчного міхура за гіпотонічним типом визначили у 44,0 % обстежених осіб із II–III ФТ.

Серед хворих на вугрову хворобу середнього ступеню тяжкості з II–III ФТ було встановлено найбільший відсоток коморбідності з кліщами роду *Демодекс* – 78,80 %, та з гіпотонічними розладами ЖМ – 58,30 % серед осіб жіночої статі.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Radko A, Melekhovets O, Melekhovets Yu, Kharchenko T. Epidemiology of acne vulgaris and its comorbidity with demodicosis and functional disorders of hepatobiliary. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS)*. RJPBCS/2010-13356. 2019 Jul;10(4):50-4.

2. Radko A, Melekhovets O, Kharchenko T, Melekhovets Y. Assessment of the risk of skin lesions associated with *Demodex* mites in students with acne vulgaris. *EUMJ*. June 2020;8(2):191-4. (фахове видання).

3. Мелеховець ОК, Мелеховець ЮВ, Радько АС, Харченко ТО, Сміянов ВА, винахідники; СумДУ, патентовласник. Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки. Патент на корисну модель 111590 U, МПК G01N 21/00, А61В 10/00 (Україна), u201606355; заявл. 10.06.2016; опубліковано 10.11.2016.

4. Melekhovets O, Radko A, Kharchenko T. Acne vulgaris in medical students. В: *Матеріали наук.-практ. конф. Topical issues of theoretical and clinical medicine*; 2018 Жовт 17–19; Суми. Суми, 2018, с. 103.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ У КОМОРБІДНОСТІ З УРАЖЕННЯМ КЛІЩАМИ РОДУ ДЕМОДЕКС ТА ДИСКІНЕЗІЄЮ ЖОВЧНОГО МІХУРА

4.1 Вплив коморбідної патології на ступінь тяжкості проявів вугрової хвороби, біохімічні показники та морфологію еритроцитів

При первинному оцінюванні клінічного статусу за шкалою GAGS встановлено такі дані: у 1-й групі показник дорівнював 24,3 бала, в 2.1 групі – 26,1 бала, в 3-й групі – 28,2 бала ($p < 0,05$). Одержані результати свідчать про наявність в усіх пацієнтів вугрової хвороби середнього ступеня тяжкості, але показник у 1-й групі є меншим на 4,6 % порівняно з пацієнтами 2.1 групи та на 10 % ніж у 3-й групі, в яких було визначено коморбідність ВХ із демодекозом та ДЖМ.

Поглиблене вивчення розбіжностей тяжкості клінічних проявів ВХ за наявності коморбідної патології було проведене з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона. Коефіцієнт кореляції між наявністю коморбідної патології та тяжкістю проявів ВХ виявив наявність сильного прямого зв'язку: $r = +0,91$ ($p < 0,001$).

Під час проведення бактеріологічного дослідження вмісту запальних елементів виявлено, що серед пацієнтів превалювала стафілококова флора: *Staphylococcus aureus* у 35 % та *Staphylococcus epidermidis* у 33 % загальної кількості пацієнтів.

За допомогою проведеного для вивчення функції жовчного міхура обстеження пацієнтів 3 групи встановлено, що середній показник фракції викиду жовчного міхура на момент включення становив 34 %, що підтверджувало наявність гіпокінетичної дисфункції жовчного міхура. Серед пацієнтів жіночої

статі ФВ ЖМ у межах 29,4–34,0 % була виявлена у 41,38 %, чоловічої – 23,80 %; ФВ ЖМ у межах 34,1–38,6 % – у 58,6 % жіночої статі та 76,2 % чоловічої.

Вивчаючи вікові та гендерні особливості встановили, що серед пацієнтів вікової групи 23–26 років значення фракції викиду менше ніж 40 % спостерігається у 55,17 % жінок та 57,14 % чоловіків (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Вікові та гендерні характеристики хворих, абс. (%)

Стать	Вік, років			
	20–22, абс.	20–22, %	23–26, абс.	23–26, %
Жіноча	13	44,83	16	55,17
Чоловіча	9	42,86	12	57,14
Разом:	22	44	28	56

З урахуванням скарг пацієнтів на наявність еритеми та відчуття свербіжжю, що періодично виникало, додатково було проведено оцінювання статусу за міжнародними шкалами, що дало можливість об'єктивізувати ці показники.

Інтенсивність свербіжжю в пацієнтів з ВХ, коморбідною з демодекозом та ДЖМ, була вищою на 9,3 % (2.1 група) та 20,9 % (3 група) ніж у пацієнтів 1 групи з відсутністю супутніх захворювань ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Оцінка показників загальної площі еритеми та відчуття свербіжжю за візуальними аналоговими шкалами на момент залучення до дослідження

Параметр	Пацієнти із вугровою хворобою, група		
	1, n = 40	2.1, n = 50	3, n = 50
Еритема*	2,70 ± 0,42	3,30 ± 0,65 ¹	3,22 ± 0,58 ^{1,2}
Свербіж**	3,40 ± 1,62	3,75 ± 1,20 ¹	4,3 ± 1,11 ^{1,2}

Примітка: * – бали згідно зі шкалою загального клінічного оцінювання еритеми; ** – бали згідно з візуальною аналоговою шкалою свербіжжю; 1 – $p < 0,05$ щодо 1 групи; 2 – відсутність достовірних відмінностей у пацієнтів 2 та 3 групи ($p > 0,05$).

Ураховуючи патогенез виникнення свербіж у разі ураження шкіри кліщами роду Демодекс та літературні дані, що свідчать про можливість виникнення свербіж при підвищенні концентрації жовчних солей, пацієнтам досліджуваних груп були проведені біохімічні дослідження крові (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Характеристика біохімічних показників крові пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Пацієнти з вугровою хворобою, група			Група контролю
	1, n = 40	2.1, n = 50	3, n = 50	К, n = 35
Холестерин, ммоль/л	3,78 ± 0,83	3,78 ± 1,51 ²	4,21 ± 1,26 ^{3,5}	3,68 ± 0,76
ЛПНЩ, ммоль/л	1,60 ± 0,75	2,20 ± 1,15 ²	3,31 ± 0,94 ^{3,5}	1,63 ± 0,42
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,23 ± 0,15	0,38 ± 0,26 ²	0,53 ± 0,19 ^{4,5}	0,39 ± 0,11
ЛПВЩ, ммоль/л	1,44 ± 0,18	1,23 ± 0,37 ²	1,18 ± 0,41 ^{3,5}	1,54 ± 0,21
ІА	2,25 ± 1,91	2,68 ± 1,86 ²	3,32 ± 1,70 ^{3,5}	2,18 ± 0,35
Білірубін, ммоль/л	15,45 ± 2,31	19,20 ± 1,38 ¹	21,55 ± 5,03 ^{3,5}	17,10 ± 1,36
ГГТ, О/л	24,05 ± 6,30	29,10 ± 6,24 ¹	34,48 ± 6,73 ^{3,5}	26,20 ± 3,96
ЛФ, О/л	74,10 ± 13,60	75,20 ± 14,97 ^{2,5}	77,42 ± 15,59 ^{4,5}	65,20 ± 10,44
АЛТ, О/л	18,56 ± 9,34	20,02 ± 10,83 ^{2,5}	22,03 ± 11,67 ^{3,5}	17,36 ± 6,75
АСТ, О/л	18,9 ± 8,91	20,89 ± 9,41 ^{2,5}	22,98 ± 10,02 ^{3,5}	17,43 ± 7,84

Примітка: 1 – достовірність відмінностей між групами 1 та 2.1 ($p < 0,05$); 2 – достовірність відмінностей між групами 1 та 2.1 ($p > 0,05$); 3 – достовірність відмінностей між групами 1 та 3 ($p < 0,05$); 4 – достовірність відмінностей між групами 1 та 3 ($p > 0,05$); 5 – достовірність відмінностей із контрольною групою ($p > 0,05$)

Установлено, що серед пацієнтів 3-ї групи, в яких ВХ поєднувалася з ураженням кліщами роду Демодекс та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи, деякі показники були вищими порівняно з 1-ю групою:

ТГ – на 10,21 %, ЛПНЩ – на 51,6 %, ГГТ – на 30,24 %, ЛФ – на 15,6 %, АЛТ – на 15,75 %, АСТ – на 17,75 %. Однак ці показники – в межах референтної норми в пацієнтів усіх досліджуваних груп.

Відсутність біохімічних маркерів цитолізу та дисліпідемії може бути обумовлена відсутністю органічних порушень у пацієнтів із ВХ у коморбідності з демодекозом та ДЖМ.

Для вивчення морфологічних властивостей еритроцитів було відібрано 10 пацієнтів із 1-ї групи, 20 пацієнтів із 2.1 групи та 20 пацієнтів із 3-ї групи (табл. 4.4).

Таблиця – 4.4 Характеристика морфології еритроцитів пацієнтів досліджуваних груп

Морфологічна форма еритроцитів	Пацієнти з вугровою хворобою, група			Контрольна група
	1, n = 10	2.1, n = 20	3, n = 20	
Дискоцити, %	90,30 ± 4,30	88,30 ± 3,60 ²	78,4 ± 7,6 ^{1,3}	90,34 ± 5,15
Ехіноцити, %	7,03 ± 3,40	8,51 ± 2,19 ¹	17,8 ± 8,94 ^{1,3}	7,48 ± 2,43
Стоматоцити, %	2,27 ± 1,27	2,68 ± 1,32 ²	3,44 ± 1,46 ^{2,3}	1,89 ± 0,47
Незворотньо змінені форми, %	0,32 ± 0,28	0,41 ± 0,29 ²	1,24 ± 0,46 ^{2,3}	0,29 ± 0,18

Примітка: 1 – достовірність змін щодо 1-ї групи ($p < 0,05$); 2 – відсутність достовірності знім відносно 1-ї групи ($p > 0,05$), 3 – достовірність змін щодо групи контролю ($p < 0,05$)

Аналіз зразків крові пацієнтів методом світлової мікроскопії встановив наявність 9,7 % змінених форм еритроцитів серед пацієнтів 1-ї групи. Отриманий результат був у межах загальноприйнятої норми: змінені форми еритроцитів не перевищують 10 % від їх загальної кількості.

Збільшення пойкилоцитозу до 11,6 % виявили серед пацієнтів 2.1 групи, у яких ВХ була коморбідною з ураженням шкіри кліщами роду Демодекс. Серед пацієнтів 3 групи з установленою коморбідністю ВХ з ураженням шкіри кліщами роду Демодекс та дискінезією жовчного міхура визначено збільшення кількості змінених форм еритроцитів до 21,6 %.

Проведення скануючої електронної мікроскопії зі збільшенням 1 200 та 200, масштабними шкалами 50 і 20 мкм та фотофіксацією одержаного матеріалу дозволило більш детально вивчити розподіл морфологічних форм еритроцитів на одержаних зразках крові.

У пацієнтів 1-ї групи ($n = 10$) було виявлено невелику кількість ехіноцитів 1-го та 2-го порядків, що становила $7,03 \% \pm 3,4 \%$ від загальної кількості еритроцитів, що відповідає нормальному діапазону референтних величин. Також у зразках крові пацієнта були наявними одиничні стоматоцити та незворотні форми, про що свідчить рисунок 4.1.

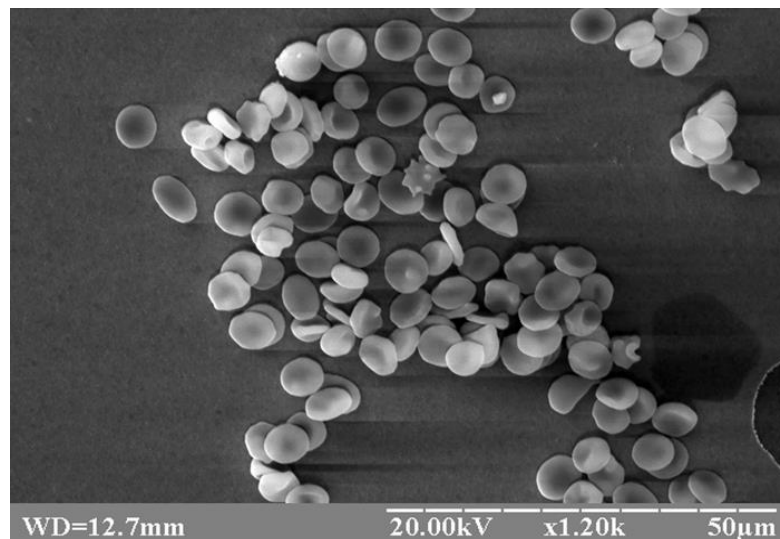


Рисунок 4. 1– Скануюча електронна мікроскопія зразка крові пацієнта 1-ї групи: пойкилоцитоз – 12,1 % (збільшення – 1 200, масштабна шкала – 50 мкм)

Вивчаючи зразки крові пацієнтів 2.1 групи ($n = 20$) виявлено наявність помірної кількості ехіноцитів 1-го та 2-го порядків ($8,51 \% \pm 2,19 \%$),

стоматоцитів та незворотно змінених форм, у жодному зі зразків не було виявлено більше ніж 15 % патологічно змінених форм еритроцитів (рис. 4.2).

За допомогою порівняльного аналізу морфологічних змін зразків крові пацієнтів груп 1 та 2.1 (ВХ + Д) виявили збільшення ехіноцитів на 20,9 %, стоматоцитів – на 18 % та незворотно змінених форм – на 28,1 %, що свідчило про виражений вплив коморбідності ВХ та демодекозу на рівень пойкилоцитозу.

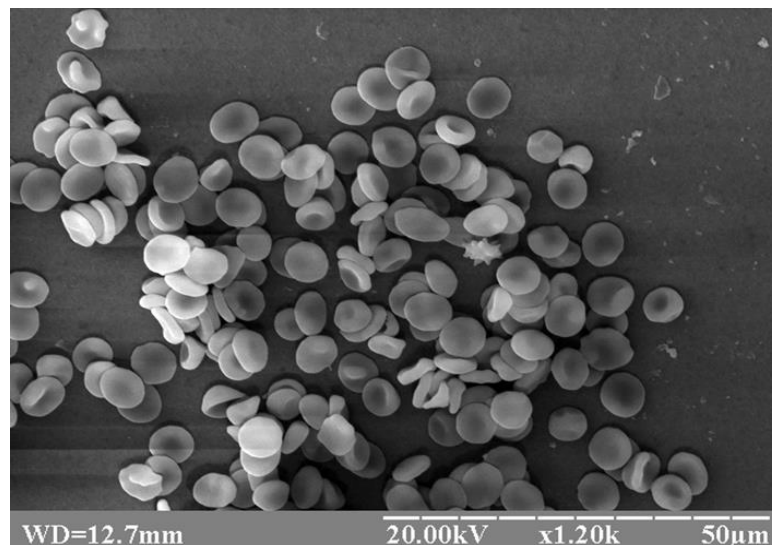


Рисунок 4.2 – Скануюча електронна мікроскопія зразка крові пацієнта 2.1 групи: пойкилоцитоз – 12,1 % (збільшення – 1 200, масштабна шкала – 50 мкм)

У пацієнтів 3-ї групи ($n = 20$) було виявлено достовірно більшу кількість ехіноцитів 1-го та 2-го порядку ($17,8 \% \pm 8,94 \%$) у порівнянні з 1 та 2.1 групами ($p < 0,05$). Водночас у деяких зразках переважна більшість – ехіноцити 2-го та 3-го порядків (рис. 4.3), які в зразках крові хворих 2.1 та 3 груп були поодинокими. У деяких зразках 3-ї групи кількість патологічно змінених форм еритроцитів сягала 29 %, що свідчило про вагомий вплив коморбідності ВХ, демодекозу та дискінезії жовчного міхура на рівень пойкилоцитозу.

Вивчення асоціативних зв'язків між рівнем пойкилоцитозу та коморбідністю вугрової хвороби з демодекозом та дискінезією жовчного міхура

продемонструвало наявність достовірного прямого сильного зв'язку $r = +0,75$ ($p < 0,05$).

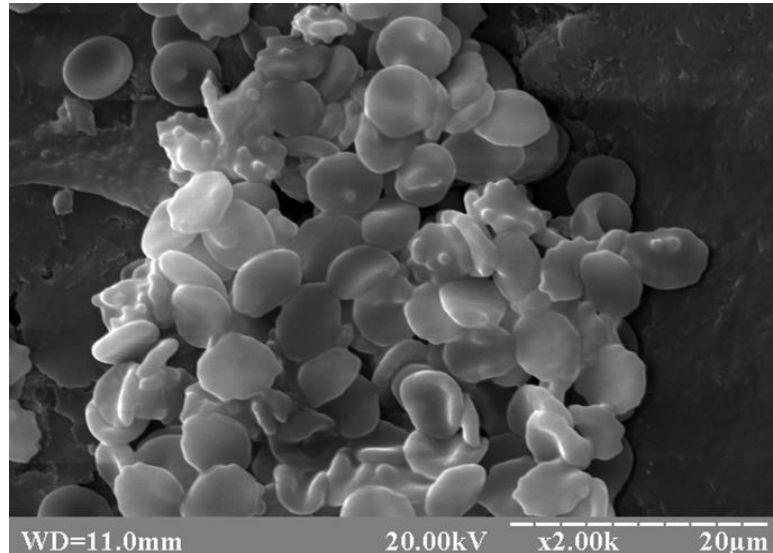


Рисунок 4.3 – Скануюча електронна мікроскопія зразку крові пацієнта 3-ї групи: пойкилоцитоз – 18,6 % (збільшення – 2 000, масштабна шкала – 20 мкм)

Таким чином, було встановлено достовірну асоціацію соматичної патології (дискінезії жовчного міхура) та морфологічної характеристики еритроцитів обстежених пацієнтів.

4.2 Вплив коморбідної патології на якість життя пацієнтів із вугровою хворобою

Ураховуючи розташування вугрових елементів на відкритих ділянках шкіри, а також скарги на наявність періодичного свербіжжю, було проведене опитування, за яким оцінювали вплив вугрової хвороби на якість життя пацієнтів досліджуваних груп.

На час залучення до дослідження середній бал відповідно до спеціалізованого опитувальника DQLI (Дерматологічний індекс якості життя) у

групах розподілявся так: 1 група – 5,97 (19,9 %) бала; 2.1 група – 7,04 (23,4 %) бала; 3 група – 8,88 (29,6 %) бала. Таким чином, вплив вугрової хвороби був оцінений як помірний в усіх пацієнтів досліджуваних груп, що відповідало 6–10 балам.

У той самий час серед осіб 3-ї групи, до якої входили пацієнти з ВХ у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура, вплив на якість життя був на 2,91 бала (32,8 %) вищий, ніж у пацієнтів 1-ї групи з ВХ без коморбідної патології ($p < 0,05$).

Вплив на соціальну та психологічну активність (ПП. 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10) серед пацієнтів із коморбідністю вугрової хвороби з демодекозом та дискінезією жовчного міхура був вищий, ніж у першій групі (табл. 4. 5).

Таблиця 4.5 – Характеристика впливу вугрової хвороби на якість життя хворих

Характеристика впливу на якість життя	Питання опитувальника	Максимальна кількість балів	Пацієнти з вугровою хворобою, група		
			1	2.1	3
Характеристика болю	1	3	1	1	1
Психологічна активність	2, 4, 10	9	1	2*	3*
Обмеження фізичної активності	6	3	0	0	1*
Побутова активність	3	3	1	1	1
Соціальна активність	5, 7, 8, 9	12	2	3*	3*
Разом	1–10	30	6,0	7,0	9,0

* $p < 0,05$ – порівняно з показником 1-ї групи.

Між тяжкістю клінічних проявів вугрової хвороби та рівнем впливу на якість життя пацієнтів виявлено сильний прямий зв'язок $r = +0,71$ ($p < 0.005$).

Таким чином, оцінювання клінічного статусу, вираженості еритеми, інтенсивності свербіжжю, морфології еритроцитів та впливу на якість життя пацієнтів із вугровою хворобою продемонструвало, що серед пацієнтів 3-ї групи з ВХ із коморбідністю з демодекозом та ДЖМ тяжкість клінічних проявів була на 10 % (28,2 бала) більшою, ніж у пацієнтів 1-ї групи (24,3 бала). Інтенсивність проявів свербіжжю була вищою на 20,9 %, ніж у пацієнтів 1-ї групи; серед біохімічних показників порівняно з 1-ю групою ТГ в осіб 3-ї групи вищі на 10,21 %, ГГТ - на 30,24 %, АЛТ – на 15,75 %, АСТ – на 17,75 %). Рівень поїкілоцитозу в 3 групі становив 21,6 % (2.1 групи – 11,6 %; 1 групи – 9,7 %). Вплив вугрової хвороби на якість життя за результатом опитувальника DQLI був значно вищий у 3 групі і становив 29,6 % (2.1 групі – 23 %, 1 групі – 19,9 %).

Таким чином, на підставі одержаних даних було встановлено прямий сильний зв'язок між наявністю коморбідної патології та тяжкістю проявів ВХ $r = +0,91$ ($p < 0,001$); рівнем поїкілоцитозу $r = +0,75$ ($p < 0,05$), впливом на якість життя пацієнтів $r = +0,71$ ($p < 0.005$).

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях:

1. Melekhovets O, Radko A, Orlovskiy V, Melekhovets Yu, Kharchenko T. Poikilocytosis in the acne vulgaris comorbidity with demodexosis and functional gallbladder disorders. Wiad Lek. 2020; 73(2): 289-92 (Scopus).

РОЗДІЛ 5

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ У КОМОРБІДНОСТІ З ДЕМОДЕКОЗОМ ТА ДИСКІНЕЗІЄЮ ЖОВЧНОГО МІХУРА З ВИКОРИСТАННЯМ ДЖЕРЕЛ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

5.1. Оцінка ефективності протизапальної терапії із застосуванням неодимового лазера з довжиною хвилі 1 064 нм у пацієнтів із вугровою хворобою, демодекозом та дискінезією жовчного міхура

Лікування вугрової хвороби пацієнтів усіх досліджуваних груп (1 група – 40 пацієнтів, 2.1 група – 50 пацієнтів, 3 група – 50 пацієнтів) з 1-го до 14-го дня дослідження передбачало застосування стандартних схем терапії (системні АБ + топічний бензоїлпероксид 2,5 %).

Середній бал за шкалою оцінювання клінічного статусу (GAGS) на 14-й день лікування становив: 22,0 бала серед пацієнтів 1 групи, 24,1 бала – 2.1 групи (рис. 5.1 а, б), 26,3 бала – 3 групи. Аналіз результатів свідчить про слабкий терапевтичний ефект в усіх досліджуваних групах. Так, покращання стану у 1-й групі без супутньої патології відбулося на 9,50 %, а в групах із коморбідністю з демодекозом та ДЖМ – на 7,66 % та 6,73 % відповідно,

Для лікування демодекозу та зменшення проявів запалення пацієнтам 2.1 та 3-ї групи у період із 15-го до 29-го дня дослідження було проведено курс із двох процедур на лазерній системі Fotona Nd:YAG 1 064 нм. Під час процедур обробляди всі ділянки обличчя (за винятком параорбітальної зони), інтервал між процедурами становив 14 днів. У цей самий період, за потреби, для зменшення ознак запалення було проведено 3–5 процедур локальної оброблення запальних елементів (папул/пустул).

Оцінювання ефективності лікування з використанням лазерної системи Fotona Nd:YAG 1 064 нм проводили на підставі оцінювання клінічного статусу за шкалою (GAGS) на 28-й день дослідження. Серед пацієнтів 1 групи покращання клінічного статусу відбулося на 25,1 %, серед пацієнтів 2.1 групи – на 36,8 %, серед пацієнтів 3 групи – на 33,7 % щодо вихідного рівня ($p < 0.05$).



Рисунок 5.1 – Пацієнтка 2.1 групи Л., 18 років. Фото на 14-й день дослідження, до початку проведення лазерного лікування: а – об’єктивна оцінка кількості запальних елементів у ділянці лівої щоки та скроні: 10 пустул та наявність невеликої кількості постзапальних змін; б – аналіз оцифрованого фотоматеріалу програмою ImageJ: білим кольором проведене маркування ділянок змін кольору шкіри, загальна площа яких становила 2,01 %

Вивчення змін відчуття свербіжності після проведення елімінаційної терапії на 28-й день дослідження встановило зниження показника інтенсивності щодо вихідного рівня на 32,0 % у пацієнтів 2.2 групи, на 40,0 % – у пацієнтів 3-ї групи. У той самий час серед пацієнтів 1-ї групи зменшення проявів свербіжності становило 17,9 %.

Під час оброблення фотографічного матеріалу з використанням програми Image із обчисленням загальної площі постзапальної еритеми порівняно з вихідним рівнем встановлено її зменшення на 26,6 % серед пацієнтів 1 групи, на

26,9 % – у пацієнтів 2.1 групи, та на 25,1 % – серед пацієнтів 3 групи. Відповідно до оцінювання поліпшення еритеми на основі шкали глобальної оцінювання еритеми (Investigator's Global Assessment Scale) серед пацієнтів усіх досліджуваних груп рівень зменшення еритеми був на межі видимого покращення (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Зміни показників загальної площі постзапальної еритеми та відчуття свербіжів за візуальними аналоговими шкалами на 28-й день дослідження

Параметр	Пацієнти з вугровою хворобою, група					
	1, n = 40		2.1, n= 50		3, n = 50	
	1 день	28 день	1 день	28 день	1 день	28день
Постзапальна еритема	2,70 ± ± 0,42	1,98 ± ± 0,34	3,30 ± ± 0,65	2,40 ± ± 0,51	3,22 ± ± 0,58	2,41 ± ± 0,46
p	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	
Свербіж	3,40 ± ± 1,62	2,79 ± ± 1,08	3,75 ± ± 1,20	2,55 ± ± 1,13	4,3 ± ± 1,11	2,58 ± ± 1,17
p	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	

Примітка: p – достовірність

Найбільш переконливі результати покращання клінічного статусу, зменшення площі постзапальної еритеми та проявів вербіжів досягнуто в пацієнтів 2.1 групи (рис. 5.2), в яких вугрова хвороба поєднувалася з ураженням кліщами роду Демодекс, але були відсутні ознаки дискінезії жовчного міхура.

За контрольним епітеліальном скотч-тестом, який було проведено на 28-й день дослідження після закінчення курсу лікування, встановлено відсутність кліщів роду Демодекс у 44 пацієнтів 2.1 групи, та у 41 пацієнта 3 групи.

За допомогою аналізу одержаних даних виявлено високий рівень ефективності проведеної елімінаційної терапії, про що свідчить відступіть кліщів роду Демодекс у 88 % та 82 % пацієнтів 2.1 та 3 груп відповідно.

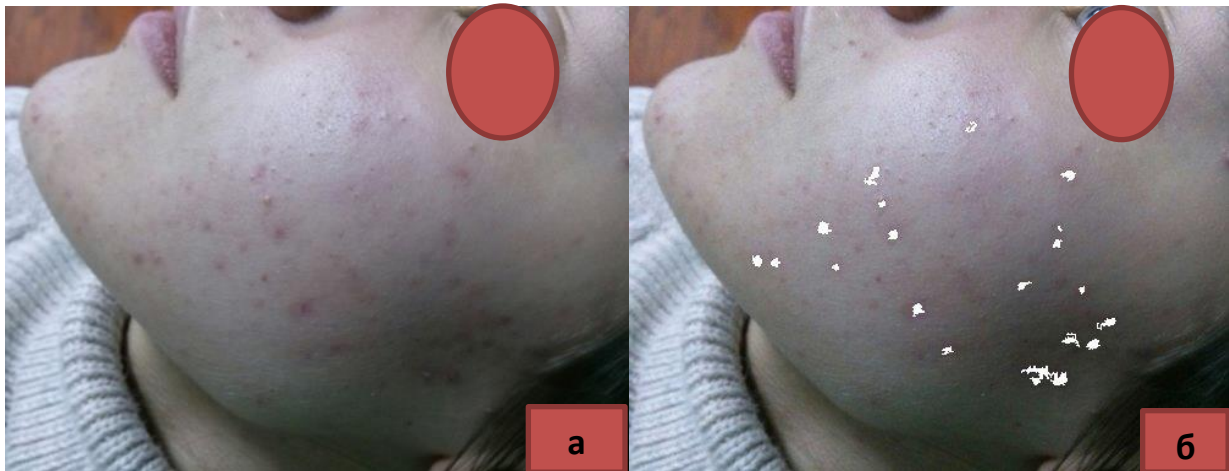


Рисунок 5.2 – Пацієнтка 2.1 групи Л., 18 років. Фото на 28-й день лікування (курс 2 елімінаційних та 4 протизапальних процедур на лазерному апараті Nd:YAG Fotona1 064 нм): а – об’єктивно в ділянці лівої щоки 2 пустули та 4 папули, зменшення площі пост запальної еритеми; б – аналіз оцифрованого фотоматеріалу програмою ImageJ: білим кольором проведене маркування ділянок змін кольору шкіри, загальна площа яких становила 1,03 %.

Таким чином, комбіноване використання режимів неодимового лазера з довжиною хвилі 1 064 нм з метою зменшення кількості запальних елементів та елімінації кліщів роду Демодекс, а також зменшення загальної площі еритематозних змін, довело свою ефективність.

5.2. Фотодинамічна терапія для лікування постзапальних змін при вугровій хворобі у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура

Курс фотодинамічної терапії був проведений пацієнтам 2.1 та 3 групи у період з 29-го до 60-го дня з метою зменшення застійних постакне-плям, та складався з 4–5 процедур з використанням фотосенсибілізатору хлоринового ряду.

За допомогою оцінювання клінічного статусу на 60-й день дослідження встановлено, що середня кількість балів серед пацієнтів 2.1 групи становила 13,0 бала, в пацієнтів 3 групи – 14,2 бала. За обстеженням пацієнтів 1-ї групи, яким не проводили ФДТ, виявили, що середній бал становив 17,1 бала за шкалою GAGS (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Характеристика змін клінічного статусу за шкалою GAGS

Пацієнти з вугровою хворобою, групи	Схема терапії	Клінічний статус, бали			
		до лікування	14 день	28 день	60 день
1 (ВХ)	СТ	24,3	22,0	18,2*	17,1*
2.1 (ВХ + Д)	СТ + ЛТ+ ФДТ	26,1	24,1*	16,5*	13,0*
3 (ВХ = Д + ДЖМ)	СТ + ЛТ+ ФДТ + ВЛТ	28,2	26,3	18,7*	14,2*

Примітка: ВХ – вугрова хвороба; Д – демодекоз; ДЖМ– дискінезія жовчного міхура; СТ – стандартна терапія; ЛТ – лазерна терапія; ФДТ – фотодинамічна терапія; ВЛТ – внутрішньовенна лазерна терапія; * достовірність щодо показника на момент включення ($p < 0,05$)

Оцінюючи клінічний статус після завершення курсу процедур фотодинамічної терапії, встановлено покращання стану порівняно з вихідним рівнем на 29,60 % у пацієнтів 1 групи, на 50,10 % – пацієнтів 2.1 групи, на 49,65 % – у 3 групи (рис. 5.3).

Таким чином встановлено, що застосування поетапного лазерного лікування за комбінованими схемами терапії дозволяє досягти значного покращання клінічного статусу в пацієнтів з вугровою хворобою порівняно з терапією системними антибактеріальними препаратами та топічними засобами без застосування фізіотерапевтичних процедур.



Рисунок 5.3 – Пацієнтка 3-ї групи Ю., 21 рік. Фотографічний матеріал: а – на час залучення до дослідження, наявність великої кількості запальних елементів, обширна площа пост запальної еритеми; б – на 60-й день дослідження, відсутність запальних елементів, зменшення площі постзапальної еритеми на 82 %.

Під час проведення контрольного оцінювання інтенсивності свербіжності порівняно з вихідним рівнем встановлено, що після проведення комбінованого лікування із застосуванням високо- та низькоінтенсивного лазерного випромінювання цей показник знизився в групах 2.1 та 3 більше ніж на 50 %, а саме на 53,3 % ($p < 0,001$) та 52,2 % ($p < 0,001$) відповідно (табл. 5.3). Серед

пацієнтів 1-ї групи, що продовжували лікування за стандартними схемами, інтенсивність свербіжжю зменшилася на 35,3 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3 – Динаміка показників загальної площі постзапальної еритеми та відчуття свербіжжю залежно від отриманої терапії

Параметр	Пацієнти досліджуваних груп					
	1, n = 40		2.1, n= 50		3, n = 50	
	1 день	60 день	1 день	60 день	1 день	60 день
Постзапальна еритема	2,70 ± ± 0,42	1,52 ± ± 0,41	3,30 ± ± 0,65	1,10 ± ± 0,47	3,22 ± ± 0,58	1,47 ± ± 0,46
p	p<0,05		p<0,001		p<0,001	
Параметр	1 день	60 день	1 день	60 день	1 день	60 день
Свербіж	3,40 ± ± 1,62	2,2 ± ± 1,08	3,75 ± ± 1,20	1,75 ± ± 0,91	4,3 ± ± 1,11	2,01 ± ± 1,23
p	p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Примітка: p – достовірність

Таким чином, у 1-й групі за показником площі постзапальної еритеми, обчисленим із використанням програми Image J, одержане зменшення: у групі 1 – на 43,7 %, у групі 2.1 – на 66,6 %, у групі 3 – на 54,3 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$). Відповідно до шкали оцінювання поліпшення еритеми на основі шкали глобального оцінювання еритеми (Investigator's Global Assessment Scale) встановлено, що серед пацієнтів 2.1 та 3-ї груп досягнуто рівня достатнього покращання, що відповідає зменшенню від 50 % до 75 %, а серед пацієнтів 1-ї групи рівень покращання визначався як видимий, тобто не перевищував 50 %.

Проведення курсу ФДТ з метою зменшення проявів застійної еритеми (постакне-елементи) та зменшення ймовірності утворення рубцевих змін, дозволило досягти переконливих результатів зменшення загальної площі еритеми та клінічних ознак вугрової хвороби. Це твердження обґрунтовується

динамікою результатів лікування, одержаних на 60-й день під час проведення об'єктивного оцінювання пацієнтів досліджуваних груп щодо вихідного рівню.

5.3 Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на гіпомоторні порушення жовчного міхура та біохімічні показники у пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура

Аналіз даних сонографічного обстеження жовчного міхура з визначенням фракції викиду серед пацієнтів 3-ї групи на момент залучення до дослідження виявив превалювання значень фракції викиду ЖМ у діапазоні від 34,1 % до 38,6 % незалежно від гендерної належності. З метою корекції функціональних розладів ЖМ пацієнтам 3-ї групи було проведено курс із 10 процедур внутрішньовенної лазерної терапії (ВЛТ).

Оцінювання результатів проводили після закінчення терапевтичного курсу з двоетапним УЗ-дослідженням жовчного міхура.

Середній показник фракції викиду жовчного міхура після курсу ВЛТ у пацієнтів 3-ї групи становив $48 \% \pm 7,9 \%$ на 28-й день терапії ($p < 0,05$). Незважаючи на превалювання гіпомоторної дискінезії ЖМ в осіб жіночої статі після проведеного курсу лікування було досягнуто нормалізації моторної функції ЖМ у 100 % пацієнтів (як із середньою, так і зі значною вираженістю зниження ФВ).

Одержані дані свідчать про нормалізацію фракції викиду після проведення курсу процедур (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Характеристика гіпофункціональних порушень жовчного міхура

Стать, осіб	Фракція викиду жовчного міхура, %			
	29,4–34 %	34,1–38,6 %	40,1–48,0 %	48,1–55,9 %
	1	2	3	4
	до лікування		після лікування	
Жіноча	12	17*	7	22**

Продовження таблиці 5.4

Стать	1	2	3	4
Чоловіча	5	16*	6	15**
Разом:	17	33*	13	37**

Примітка: * – достовірність щодо до показника фракції викиду 29,4–34 % ($p < 0,05$); ** – достовірність щодо до показника фракції викиду 40,1–48,0 % ($p < 0,05$).

Аналізуючи лабораторні показники пацієнтів 3-ї групи на 60-й день після проведеного курсу ВЛТ дослідження, виявили достовірне зниження таких біохімічних показників: білірубину – на 19,7 % ($p < 0,05$), ГГТ – на 14 % ($p < 0,05$), ЛФ – на 11,86 % ($p < 0,05$), АЛТ – на 17 % ($p < 0,05$), АСТ – на 23,4 % ($p < 0,05$). Зниження показників холестерину, ліпідного обміну та індексу атерогенності відбулося без достовірного підтвердження ($p > 0,05$).

Попередньо встановлена достовірна відмінність між біохімічними показниками пацієнтів 3 групи та групи контролю, що знаходилась у межах референтних значень, після проведеного лікування не була виявлена (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Динаміка біохімічних показників у хворих на вугрову хворобу

Показник	Пацієнти з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура, n = 50		Контрольна група, n = 35
	1-й день	60-й день	1-й день
Холестерин, ммоль/л	4,21 ± 1,26*	3,55 ± 0,98	3,68 ± 0,76
ЛПНЩ, ммоль/л	3,31 ± 0,94	2,98 ± 0,67	1,63 ± 0,42
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,53 ± 0,19	0,46 ± 0,15	0,39 ± 0,11

Продовження таблиці 5.5

Показник	1-й день	60-й день	1-й день
ЛПВЩ, ммоль/л	1,18 ± 0,41*	1,49 ± 0,39 **	1,54 ± 0,21
ІА	3,32 ± 1,70	2,36 ± 0,81	2,18 ± 0,35
Білірубін, мкмоль/л	21,55 ± 5,03*	17,3 ± 2,10**	17,1 ± 1,36
ГГТ, О/л	34,48 ± 6,73*	29,64 ± 4,23**	26,2 ± 3,96
ЛФ, О/л	77,42 ± 15,59*	68,24 ± 12,48 **	65,2 ± 10,44
АЛТ, О/л	22,03 ± 11,67*	18,30 ± 9,71**	17,36 ± 6,75
АСТ, О/л	22,98 ± 10,02*	17,60 ± 8,63**	17,43 ± 7,84

Примітка: * достовірність змін показника до групи контролю ($p < 0,05$);

** достовірність змін показника до та після лікування ($p < 0,05$)

Таким чином, проведення курсу внутрішньовенної лазерної терапії дозволяє нормалізувати фракцію викиду жовчного міхура та зменшити показники холестазу (білірубін, ГГТ, ЩФ) в межах референтних значень ($p < 0,05$).

5.4 Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на морфологічні та функціональні характеристики еритроцитів пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура

Установлене під час первинного аналізу збільшення кількості патологічно змінених форм серед пацієнтів 3-ї групи свідчило про виникнення пойкилоцитозу та згідно з гемостазіологічною теорією мало вплив на перебіг основного захворювання (вугрової хвороби).

Вивчення впливу ВЛТ на морфологічні та клінічні характеристики еритроцитів виявило зменшення середньої кількості ехіноцитів у зразках крові пацієнтів 3-ї групи після проведення курсу лікування до $8,89 \% \pm 1,36 \%$, що

відповідало референтним значенням. У той самий час збільшилася середня кількість дискоцитів (еритроцитів, які мають незмінену форму) до $88,11 \% \pm \pm 5,78 \%$ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Динаміка морфологічної характеристики еритроцитів хворих на вугрову хворобу

Морфологічна форма еритроцитів	Пацієнти з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура, n = 20		Контрольна група, n = 10
	1-й день	60-й день	
Дискоцити, %	$78,4 \pm 7,6^*$	$88,11 \pm 5,78^{**}$	$90,34 \pm 5,15$
Ехіноцити, %	$17,8 \pm 8,94^*$	$8,89 \pm 1,36^{**}$	$7,05 \pm 2,43$
Стоматоцити, %	$3,44 \pm 1,46^*$	$2,13 \pm 0,87^{**}$	$1,89 \pm 0,47$
Незворотньо змінені форми, %	$1,24 \pm 0,46^*$	$0,87 \pm 0,21^{**}$	$0,29 \pm 0,18$

Примітка: * – достовірність змін показника щодо контрольної групи ($p < 0,05$); ** – достовірність змін показника до та після лікування ($p < 0,05$)

Для визначення впливу ВЛТ на клінічні особливості еритроцитів на час залучення до дослідження та на 60-й день дослідження було проведено клінічний аналіз крові щодо визначення таких показників: вмісту еритроцитів, гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (MCH), середнього об'єму еритроцитів (MCV), ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) (табл. 5.7). Було встановлено, що досліджуванні показники були в межах референтних значень та співставними з результатами контрольної групи.

Таблиця – 5.7 Клінічна характеристика еритроцитів хворих на вугрову хворобу

Показник	Пацієнти з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дисфункцією жовчного міхура, n=20		Контрольна група, n=10
	1-й день	60-й день	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,35 ± 0,97	4,64 ± 0,88	4,56 ± 0,79
Гемоглобін, г/л	122 ± 4,24	126 ± 3,13	124 ± 4,12
МСН, пг	27,18 ± 1,12*	30,6 ± 1,23**	31,2 ± 0,75
MCV, фл	79,74 ± 1,83	84,26 ± 1,03	83,56 ± 0,98
RDW, %	10,89 ± 0,79	12,3 ± 0,69	11,96 ± 0,43

Примітка: * – достовірність змін показника щодо контрольної групи ($p < 0,05$); ** – достовірність змін показника до та після лікування ($p < 0,05$)

За допомогою контрольного аналізу після проведення курсу внутрішньовенної лазерної терапії виявили збільшення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті щодо попереднього рівня в межах норми ($p < 0,05$).

5.5 Ефективність застосування комбінованої терапії з використанням джерел лазерного випромінювання у пацієнтів з V–VI фототипами шкіри за Фіцпатріком з вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом

На етапі залучення до дослідження 37 особам з V–VI ФТ із встановленим діагнозом вугрова хвороба з метою вивчення особливостей коморбідності ВХ з демодекозом був проведений діагностичний скотч-тест. Виявлена наявність кліщів роду Демодекс у 10 осіб: 6 – із вугровою хворобою легкого ступеню тяжкості, 3 – з вугровою хворобою середнього ступеня тяжкості та 1 – із тяжкою

формою вугрової хвороби. Після підписання інформованої згоди хворим було запропоновано взяти участь у дослідженні застосування лазерного лікування для елімінації кліщів роду Демодекс та зменшення клінічних проявів ВХ. Пацієнти з V–VI ФТ за Фіцпатріком були віднесені до групи 2.2 для вивчення особливостей проведення лазерної терапії з використанням Nd:YAG Fotona 1 064 нм.

Під час проведення первинного оцінювання клінічного статусу за шкалою GAGS встановлено середній показник 22,4 бала. Прояви еритеми не можливо було оцінити за шкалою клінічної еритеми. За первинного оцінювання інтенсивності свербіжжю, на час залучення до дослідження, за візуальною аналоговою шкалою середній бал у групі становив 3,56.

Під час оцінювання клінічного стану осіб із V–VI ФТ на 14-й день дослідження виявила зниження середнього показника за шкалою GAGS до 19,1 бала, що демонструє покращення клінічного статусу на 14,7 % порівняно з вихідним рівнем.

Основним завданням було встановити безпечність та ефективність проведення лазерної терапії з використанням Nd:YAG Fotona 1 064 для елімінації кліщів роду Демодекс та зменшення проявів запалення у хворих з V–VI фототипами.

Аналізуючи отримані дані після проведення курсу лазерних процедур із 15-го до 28-го дня дослідження, встановили покращання клінічного статусу за шкалою GAGS на 38,8 % (13,7 бала ($p < 0,05$)), до того ж були відсутні ознаки термічного ураження шкіри, такі як міхури, гіперемії або опіки (рис. 5.4). Оцінювання інтенсивності свербіжжю встановило його зменшення до 2,21 бала ($p < 0,05$) за візуальною аналоговою шкалою на 28-й день дослідження.

Оцінювання якості елімінаційної терапії з використанням лазерного апарата Nd:YAG 1 064 нм поводилась на 28-й день дослідження з проведенням контрольного епітеліального скотч-тесту. Відсутність на шкірі кліща роду Демодекс встановлено в 70 % осіб.



Рисунок 5.4 – Пацієнтка 2.2 групи I, 22 роки. Фотографічний матеріал до початку та на 28 день лікування: а – Клінічний статус за шкалою GAGS – 28 балів: наявні множинні папулопустули (> 20), велика кількість постакне плям у зоні правої щоки та скроні; б – Клінічний статус за шкалою GAGS – 21: зменшення кількості запальних елементів (< 10), регрес постакне плям у зоні скроні

У період з 29-го до 60-го дня пацієнтам 2.2 групи було запропоновано застосовувати м'які засоби для догляду за шкірою та додержуватися здорового способу життя. Оцінювання клінічного статусу за шкалою GAGS на 60-й день дослідження виявило покращання на 58,9 % ($p < 0,05$). Показник інтенсивності свербіжності за шкалою VAS – оцінка знизилася з 3,56 до середнього значення 1,84 бала ($p < 0,05$).

Таким чином застосування Nd:YAG-лазера з довжиною 1 064 нм довело свою ефективність для лікування вугрової хвороби та елімінації кліщів роду Демодекс серед пацієнтів із V–VI ФТ за Фіцпатріком, урахувавши відсутність кліщів на шкірі в 70% пацієнтів та зменшення клінічних проявів упродовж

1 місяця спостереження на 40 %, упродовж 2 місяців – до 60 % після проведення курсу процедур.

5.6 Динаміка показників якості життя пацієнтів з вугровою хворобою у корбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура при застосуванні комбінованих схем лікування з використанням джерел лазерного випромінювання

Для проведення оцінювання якості життя опитування проводили на 14-й, 28-й та 60-й дні дослідження після завершення кожного етапу терапії.

Оцінюючи якість життя пацієнтів 1, 2.1 та 3 груп після проведеної стандартної терапії (на 14-й день дослідження), встановили, що середній бал у пацієнтів 1 групи становив 5,2 бала, 2.1 групи – 6,15 бала, 3 групи – 7,46 бала. Порівняно з попередньою оцінкою якість життя покращилась на 12,90 % у пацієнтів 1 групи, на 12,64 % – у пацієнтів 2.1 групи, та на 10,56 % – у пацієнтів 3 групи.

На 28-й день терапії після введення до лікувальних схем курсу процедур із використанням Nd:YAG Fotona 1 064 нм для елімінації кліща роду Демодекс та зменшення ознак запалення середній бал за опитувальником DLQI у пацієнтів 2.1 групи становив 3,75 бала, 3 групи – 4,98 бала. Одержані результати свідчать про покращання якості життя вугрової хвороби на якість життя на 27,9 % серед пацієнтів 1-ї групи, на 46,7 % – серед пацієнтів 2.1 групи, та на 43,9 % – серед пацієнтів 3-ї групи.

У пацієнтів, яким було проведене комбіноване лікування з використанням високоінтенсивного та низькоінтенсивного лазерного випромінювання, було досягнуто найбільш переконливих результатів за критерієм покращання якості життя при оцінюванні на 60-й день дослідження: у пацієнтів 2.1 групи – на 68 %; 3 групи – на 72,8 %; у той час як у 1 групі цей показник змінився лише на 34,7 % (табл. 5.8).

Аналіз компонентів, з яких складається якість життя, продемонстрував найбільш вагому роль показника «обмеження соціальної активності» серед факторів впливу на якість життя. Проведення повного курсу комбінованого лікування призвело до покращання показника «обмеження соціальної активності» на 4,79 бала (68 %) та 6,47 бала (72 %) у пацієнтів 2.1 та 3-ї групи порівняно з вихідним рівнем, що підкреслює вплив ВХ та супутніх патологій на соціальну і психологічну складові життя пацієнтів, які були найбільш уражені на етапі залучення до дослідження ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8 – Динаміка якості життя пацієнтів досліджуваних груп

Пацієнти з вугровою хворобою, група	Результат опитувальника DLQI, балів			
	на етапі залучення	14-й день	28-й день	60-й день
1, n = 40	5,97	5,2*	4,3*	3,9*
2 .1, n = 50	7,04	6,15*	3,75*	2,25*
3, n = 50	8,88	7,46	4,98*	2,41*

Примітка: ВХ – вугрова хвороба; Д – демодекоз; ДЖМ– дискінезія жовчного міхура; СТ – стандартна терапія; ЛТ – лазерна терапія; ФДТ – фотодинамічна терапія; ВЛТ – внутрішньовенна лазерна терапія; * – достовірність щодо показника етапі залучення ($p < 0,05$)

Одержані під час дослідження дані свідчать про те, що використання комбінованих схем лікування із застосуванням джерел лазерного випромінювання дозволяють у 60-денний термін досягти покращання якості життя майже на 70 % у пацієнтів з ВХ з коморбідністю з демодекозом та ДЖМ

Матеріали цього розділу опубліковані в наукових працях:

1. Мелеховець ОК, Радько АС, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Алгоритм комбінованої терапії пацієнтів з вугровою хворобою у коморбідності з функціональними порушеннями гепатобіліарної системи та демодекозом. Фотобіологія та фотомедицина. 2019;(28):24-30. Available from: <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/15246>. (фахове видання).

2. Мелеховець ОК, Мелеховець ЮВ, Радько АС, Харченко ТО, винахідники; СумДУ, патентовласник. Спосіб лікування вугрової хвороби з використанням фотодинамічної терапії. Патент на корисну модель № 126242 U Україна, МПК А61N 5/00 (2018.01), u201800120; заявл. 03.01.2018; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11.

3. Мелеховець ОК, Радько АС, Харченко ТО. Оптимізація стандартних схем лікування вугрової хвороби з використанням препаратів Епадол Нео та Артіхол. В: Погорєлов М.В., відп. за випуск. Збірник тез доповідей V Міжнародної наук.-практ. Конф. студентів та молодих вчених. "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини "; 2017 Квіт 20–21; Суми: СумДУ; 2017, с. 263.

4. Мелеховець ОК, Радько АС, Харченко ТО. Оцінка якості життя хворих на вугрову хворобу. В: Матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. Здоров'я людини: теорія і практика. Суми. 2017; Суми: СумДУ, с. 276 - 7.

5. Мелеховець ОК, Радько АС, Харченко ТО. Оценка эффективности лечения угревой болезни с использованием Nd: YAG Fotona 1064. В: Матеріали конференції XLVIII Міжнародної наук.-практ. конф. Застосування лазерів в медицині та біології; 2018 Трав 24–25; Харків. Харків; 2018, с. 57 – 9.6.

6. Мелеховець ОК, Радько АС, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Оптимізація комплексного лікування угревой болезни с использованием источников лазерного излучения. В: Матеріали наук.-практ. конф. Лазерні

технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні; 2018 Берез 23–24; Черкаси. Черкаси; 2018, с. 134-6.

7. Melekhovets O, Radko A, Kharchenko T. Combined tretment of acne vulgaris with Nd: YAG laser radiation. In: XLIX International Scientific and Practical Conference. Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia's Readings. 2018 Oct 3–7; Hajduszoboszlo, Hungary; 2018, p. 32-34.

8. Мелеховець ОК, Радько АС, Мелеховець ЮВ, Харченко ТО. Покращення якості життя пацієнтів з коморбідністю вугрової хвороби та гепатобіліарної дисфункції при застосуванні джерел лазерного випромінення. In: Matherials 50 - th International Scientific and Practical Conference. Application of lasers in medicine and biology; 2019 May 22–25, Kharkiv, Ukraine; 2019, p. 83 – 85.

9. Radko A, Kharchenko T. Peculiarity of Nd: YAG Fotona 1064 in comorbidityof acne vulgaris combiend with Demodicosis. In: Abstract book International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists; 2019 Oct 16–18, Sumy; 2019, p. 136.

10. Melekhovets OK, Radko AS, Kharchenko TO, Melekhovets YuV. Photodynamic therapy as a new approach in the acne vulgaris treatment. Abstract book of the International Scientific Conference Electronic processes in organic and inorganic matherials. June 1-5, 2020 Kamianets – Podilskii, Ukraine. P. 306.

11. Melekhovets O., Radko A., Kharchenko T., Melekhovets Yu. Low-level laser therapy in treatment of hepatobiliary disorders in patient with acne vulgaris. Abstract book of the International Scientific Conference on Medicine organized within the frame thof the 78 International Scientific Conference of the University of Latvia, Riga, 2020. LatviaMedicina (Kaunas) 2020; 56(Supplement 1). P. 76.

12. Радько АС, Мелеховець ОК. Особливості застосування Nd:YAG Fotona 1 064 нм для лікування вугрової хвороби коморбідної з демодекозом у студентів з V – VI фототипами за Фіцпатріком. В: Міжнародна наук.-практ. конф. Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини; 2020. Дніпро, Україна; 2020, с. 83-6.

13. Радько АС, Мелеховець ОК. Особливості впливу коморбідної патології на тяжкість клінічних проявів вугрової хвороби. В: Матеріали науково-практичної конференції. *Korszerű műszerek és algoritmusai tapasztalati és elméleti tudományos kutatási*; 2020 Sept 18; Magyarország Budapest; 2020, с. 97-9. <https://doi.org/10.36074/18.09.2020.v2.21>.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними статистики 9.4 % світового населення страждає від вугрової хвороби, що свідчить про значну поширеність захворювання [1]. Проведений у 2020 році мета-аналіз досліджень, присвячених вивченню поширеності ВХ серед різних вікових груп демонструє, що серед підлітків цей показник становить 65 %, а серед дорослих – 28 % [22]. На сьогодні не висвітлено статистичної інформації, що детально аналізує стан проблеми в Україні.

У сучасному соціумі все більшу роль щодо прогнозу хронізації захворювань та впливу на якість життя відіграють комбінації захворювань, які можуть бути пов'язані патогенетично або співіснувати без будь-яких виявлених зв'язків [121, 122, 123, 124]. Частота коморбідності та кількість одночасного існування декількох захворювань прогресивно збільшується, враховуючи осіб молодого віку. За даними досліджень D. Campbell-Scherer (2010), поширеність коморбідних станів серед осіб молодого віку становить близько 69 %, а похилого віку – 98 %. Співіснування декількох нозологічних форм має несприятливий прогноз щодо хронізації функціональних порушень, розвитку органічної патології та погіршення якості життя хворих [125, 126, 127, 128, 129]. Так, у дослідженні, проведеному у 2018 р. у Швейцарії, за допомогою якого вивчали вікові особливості коморбідності за даними амбулаторного прийому лікарів загальної практики, продемонструвано поступове збільшення кількості поєднаних станів з 6,2 % у віковій групі 0–20 років до 90 % серед 80-літніх пацієнтів [120].

Щодо даних інтернет ресурса Sentinella (2019), серед жителів Швейцарії коморбідність ≥ 2 хронічних захворювань становила 52,1 % (ДІ 95 %; від 48,6 % до 55,5 %), коморбідність ≥ 3 становила 35,0 % (ДІ 95 %; від 31,6 % до 38,5 %) [120].

Дослідження впливу коморбідності на позитивний прогноз захворювання та вплив терапії супутніх патологій, що проводиться одночасно з лікуванням основного захворювання, демонструє значне покращання результатів проведеної терапії та зменшення кількості рецидивів захворювання [130].

Одним з інструментів доказової бази, що статистично розраховує ймовірність розвитку одного захворювання за умов існування іншого, є індекс відношення шансів. Його значення завжди симетрично та не показує причинної послідовності між подіями, а лише кількісно визначає силу існуючого зв'язку. За нашими даними, за умов ВХ ймовірність розвитку демодекозу зростає в 7,2 рази. У разі потрійної коморбідності (ВХ з демодекозом та дискінезією жовчного міхура) існує ймовірність збільшення ризику, і це може бути матеріалом для подальших досліджень.

Поширеність вугрової хвороби вивчали серед контингенту осіб віком 19 – 36 років. До дослідження було залучено 378 осіб із II–III та V–VI фототипами. Обстеженим було запропоновано відповісти на питання анонімного опитувальника [109].

Установлено, що, відповідаючи на питання щодо наявності вугрових елементів, 262 опитаних дали позитивну відповідь: 74,07 % серед осіб із II–III ФТ та 40,7 % серед осіб із V–VI ФТ. Під час проведення об'єктивного обстеження встановлено більший відсоток осіб із ВХ серед молоді – 82,7 % з II–III ФТ та 68,5 % з V–VI ФТ. Одержані результати свідчать, що поширеність вугрової хвороби серед осіб молодого віку з II–III ФТ відповідає даним європейського дослідження, що встановило поширеність вугрової хвороби серед жителів Чехії – 73,5 % [1].

Спираючись на теорії генетичної обумовленості захворювання, до опитувальника були внесені питання щодо наявності проявів вугрової хвороби в батьків та братів/сестер. Вивчаючи сімейний анамнез, виявили наявність вугрових елементів у батьків серед 25,9 % осіб із II–III ФТ та 18,5 % у осіб із V–VI ФТ; серед братів/сестер – у 30,2 % та 46,2 % відповідно. Дані сучасних

досліджень свідчать про наявність обтяженого сімейного анамнезу від 47,8 % до 69,1 % хворих [131, 132].

Однією з особливостей перебігу вугрової хвороби в осіб молодого віку з різними фототипами була локалізація елементів на обличчі: серед опитаних із II–III ФТ переважно вражалися лоб, ніс та підборіддя, у той час як серед опитаних із V–VI ФТ більшість елементів розташовувались у зоні щок та лоба.

Вивчення особливостей коморбідності вугрової хвороби з демодекозом було обґрунтовано варіабельністю цих досліджень, які демонструють наявність кліща в широкому діапазоні випадків від 12 % до 40 % [133, 134, 135, 136]. Цей факт може бути пояснений відмінностями у проведенні діагностичних тестів.

У нашій роботі для покращання якості діагностики для встановлення поширеності коморбідності вугрової хвороби з демодекозом було розроблено та використано епітеліальний експрес скотч-тест. Неінвазивність та швидкість проведення цього методу дозволила застосувати його як експрес-діагностику. Вивчення поширеності ураження кліщами роду Демодекс проводили серед 305 осіб (268 із II–III / 37 із V–VI ФТ) з наявними вугровими елементами. Після одержання результатів тесту коморбідність вугрової хвороби з демодекозом була виявлена в 67,1 % осіб із II–III та у 27,02 % осіб із V–VI ФТ.

Найбільший рівень ураженості кліщами роду Демодекс спостерігався у групах з вугровою хворобою середнього ступеня тяжкості: 78,8 % із II–III ФТ та 42,86 % із V–VI ФТ. Обмеженням порівняльного аналізу між контингентом осіб із ВХ середнього та важкого ступенів була невелика кількість виявлених осіб із тяжким ступенем (4 особи з II–III та 3 особи з V–VI ФТ) серед когорти обстежених.

Теорії розвитку вугрової хвороби базуються на факті підвищення виділення шкірного сала як основної ланки патогенезу вугрової хвороби. У той самий час доведена здатність кліщів роду Демодекс впливати на функцію сальної залози з приєднанням мікробної флори (*Staphylococcus* spp. у 70 % та *Propionibacterium acnes* 44 %). Тому кліщів роду Демодекс можна розглядати як

один із тригерних факторів виникнення вугрової хвороби [25, 29]. Натомість більша кількість праць присвячена вивченню коморбідності ураження кліщами роду Демодекс у пацієнтів із розацеа [137].

Для оцінювання ризиків демодексного ураження шкіри в осіб із ВХ було залучено 132 особи: 56 без вугрових елементів та 76 із вугровою хворобою легкого ступеня тяжкості, що мали негативний результат скотч-тесту при залученні до дослідження. Динамічне спостереження через 12 місяців показало, що серед обстежених без ВХ лише 2 особи одержали позитивний результат під час проведення скотч-тесту (3,57 %), а серед обстежених із ВХ у 16 осіб (21,05 %) було виявлено демодекоз. Із використанням теорії шансів було обчислено показник відношення шансів (OR), який становив 7,2 (ДІ 95 %: 1,582; 32,765), що достовірно підтверджує вплив вугрової хвороби на ризик виникнення демодекозу ($p = 0,00533$).

Для встановлення органічної патології гепатобіліарної системи велика кількість дослідників пропонує використання комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної холангіопанкреатографії, біліосцинтиграфії [48]. Але під час вивчення функціональних особливостей жовчовидільної функції сучасні джерела рекомендують проведення динамічного УЗ-дослідження із застосуванням жовчогінного стимулятора з обчисленням фракції викиду ЖМ, як доступного, інформативного та неінвазивного методу [48, 138]. За допомогою дослідження 2016 року, що мало на меті вивчення впливу порушень функції жовчного міхура на виникнення рефлюкс-гастриту, встановили наявність гіпотонічної дисфункції жовчного міхура в 39,4 % пацієнтів під час проведення динамічного УЗД [51].

Установлення коморбідності вугрової хвороби з дискінезією жовчного міхура було проведено серед 268 осіб із II–III ФТ, у яких були наявні ознаки вугрової хвороби. Проведене двоетапне УЗ-дослідження із застосуванням жовчогінного стимулятора виявило наявність гіпомоторної дисфункції серед 44 % осіб із вугровою хворобою. Поширеність коморбідності ВХ із ДЖМ була

найвищою у групі молодих осіб з вугровою хворобою середнього ступеню тяжкості жіночої статі – 58,3 % осіб. Одержані результати можуть бути пояснені впливом статевих гормонів (естрогенів) на літогенний потенціал жовчі, що широко обговорюється в науковій літературі [50]. Сучасні дослідження, проведені із залученням осіб різного віку та статі, виявляють наявність гіпофункції ЖМ у 10 % – 20 %. Установлено, що цей показник збільшується в осіб жіночої статі та серед людей старшого віку [48, 50, 51].

Для реалізації поставлених у дослідженні завдань, на амбулаторному прийомі було відібрано 140 пацієнтів із вугровою хворобою середнього ступеня тяжкості, співставних за віком та статтю, і сформовано три групи пацієнтів. До групи 1 входило 40 пацієнтів із вугровою хворобою з II–III ФТ без наявності супутньої патології; до групи 2.1 увійшли 50 пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом із II–III ФТ; до 3 групи увійшли 50 пацієнтів, у яких вугрова хвороба була комірбідною з демодекозом та дискінезією жовчного міхура з II–III ФТ. Окремо була виділена група 2.2, що складалась із 10 осіб з V–VI ФТ із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом, для встановлення особливостей впливу лазерної терапії в цього контингенту. Контрольну групу було сформовано з 35 практично здорових осіб, які були співставні за віком та статтю з групами дослідження, для встановлення порівняльного аналізу морфології еритроцитів та біохімічних показників крові.

Вибір осіб із середнім ступенем тяжкості ВХ як контингент для проведення дослідження особливостей коморбідного перебігу обґрунтований встановленим фактом найбільшої поширеності асоціації ВХ із демодекозом та дискінезією жовчного міхура саме в цій когорті.

Установлення впливу коморбідних патологій на тяжкість клінічної картини вугрової хвороби проводили з використанням міжнародної шкали GAGS, яка рекомендована для детального оцінювання стану пацієнтів та виділяє чотири ступені тяжкості ВХ [139]. Під час проведення первинного оцінювання клінічного статусу пацієнтів одержали такі дані: в 1-й групі показник за шкалою

GAGS становив – 24,3 бала, у групі 2.1 – 26,1, у групі 3 – 28,2. За допомогою аналізу одержаних даних виявлено, що клінічні прояви в пацієнтів групи 2.1 та 3 були на 4,6 % та 10 % тяжчими, ніж у 1-й групі пацієнтів ($p < 0,05$).

За даними літературних джерел, коморбідність вугрової хвороби з патологіями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту має негативний вплив на тяжкість проявів вугрової хвороби [140], а саме: рефлюкс/печія (3,09 (1,68–5,67)), $p = 0,0003$; болі у животі (2,14 (1,07–4,27)), $p = 0,03$.

У нашому дослідженні для встановлення значущості одержаних результатів було проведено обчислення коефіцієнта кореляції за Пірсоном, яке виявило прямий сильний зв'язок між наявністю коморбідної патології та тяжкістю проявів ВХ: $r = +0,91$ ($p < 0,001$).

Особливу увагу сучасні дослідники приділяють змінам мікробного пейзажу в пацієнтів із хронічними дерматозами в коморбідності з кліщами роду Демодекс. Серед пацієнтів із періоральним дерматитом у коморбідності з демодекозом виявлено наявність *S. epidermidis* у 33,4 %, *S. haemolyticus* – у 11,1 %, та *Candida spp.* – у 22,2 % [141]. У пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом основна роль відводиться представникам сімейств *Staphylococcus aureus* (41,9 %) і *Staphylococcus epidermidis* (39,2 %), рідше траплялися *Streptococcus spp.* (11,7 %); значно рідше виявляють *Propionibacterium acne* (0,9 %) та *Enterobacteriaceae spp.* (6,3 %) [142]. Теорії щодо впливу *Propionibacterium acnes* на виникнення вугрової хвороби були частково заперечені під час проведення імунофлуорисцентної мікроскопії, яка встановила однакову кількість бактерій у пацієнтів із вугровою хворобою та здорових осіб [143].

Виявлення на шкірі стафілококової флори як представників нормальної мікрофлори людини (*Staphylococcus epidermidis*), так і умовно-патогенних (*Staphylococcus aureus*), обумовлене їх значною поширеністю. Розвитку шкірних захворювань передують трансформація сапрофітних коків у патогенні та вплив інших негативних факторів, а саме: значних фізичних навантажень, перевтоми,

нейроендокринних та імунних порушень, незбалансованого харчування, стресів [144].

Визначення мікробного пейзажу проводили з урахуванням кількісного та якісного складу бактеріальної флори шкіри, спираючись на літературні дані щодо асоціації з кліщами роду Демодекс. Проведене дослідження встановило превалювання стафілококової флори, а саме *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* у 35 % та 33 % пацієнтів відповідно. Таким чином, не було встановлено вагомих розбіжностей між результатами обстеження серед пацієнтів із ВХ та ВХ із коморбідними станами.

Публікація в *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2008 року [39] наводить аналіз суб'єктивних скарг пацієнтів та акцентує увагу на значущості відчуття свербіж. Так, 70 % пацієнтів із ВХ вказували на наявність цього симптому. За одержаними авторами даними, у більшості пацієнтів свербіж мав тимчасовий характер та посилювався під час потовиділення (71 %), спеці (62 %) та підвищення рівня стресу (31 %) [39]. У 2018 році визначення свербіж було сформульовано як сенсорний досвід, який є поширеним у пацієнтів при запальних захворюваннях шкіри, а також у хворих на системні та нейропатичні стани. Установлено істотний вплив симптомів свербіж на якість життя пацієнтів [145]. Під час вивчення поширеності симптому свербіж в пацієнтів із вугровою хворобою встановлено, що відчуття свербіж виникало щоденно в 37 %, щотижнево – у 25 %, рідше за тиждень – у 38 % [39].

Аналогічний симптом властивий паразитарному ураженню шкіри кліщами *Demodex folliculorum* та *Demodex brevis*. За дослідженням, проведеним в Україні у 2018 році, виявило, що у 18,10 % пацієнтів із вугровою хворобою та наявністю кліща серед основних скарг були відчуття свербіння, чутливості, болючості та пекучості. У пацієнтів, у яких кліщів роду Демодекс не було виявлено, скарги на свербіж були другорядними [100]. Значущий вплив на ЯЖ пацієнтів такого

суб'єктивного симптому, як свербіж, було встановлено в 55 % хворих на вугрову хворобу [39].

За результатами дослідження, яке ми провели, встановлено, що всі 140 пацієнтів скаржилися на відчуття свербіння. Під час оцінювання інтенсивності свербіж за візуальною аналоговою шкалою в групі з коморбідністю ВХ із демодекозом показник був на 9,3 %, а в групі ВХ + Д + ДЖМ – на 20,9 % достовірно вищим, ніж у 1-й групі ($p < 0,05$). Установлений факт підтверджує вплив коморбідної патології на інтенсивність проявів свербіж серед пацієнтів із вугровою хворобою.

Відчуття свербіж є тісно пов'язане з больовими відчуттями, вони мають медіатори та рецептори, що значною мірою збігаються, а нейрони, що реагують на свербіж, також чутливі до больових подразників. Первинні сенсорні нейрони, що опосередковують свербіж, оснащені різними рецепторами та іонними каналами для трансдукції свербіж, включаючи пов'язані з білком G-рецептори, активовані протеазами рецептори, гістамінові рецептори, рецептори жовчних кислот [146].

Вивчення лабораторних показників функціональної активності печінки виявило відсутність відхилення від референтних норм у пацієнтів усіх груп, що може бути віднесено на рахунок відсутності органічного ураження печінки та жовчного міхура, які зазвичай призводять до збільшення кількості жовчних пігментів та показників цитолізу. Порівняльний аналіз результатів пацієнтів 3 та контрольної групи виявив збільшення таких показників: білірубін – на 19,7 % ($p < 0,05$), ГГТ – на 14 % ($p < 0,05$), ЩФ – на 11,86 % ($p < 0,05$), АЛТ – на 17 % ($p < 0,05$), АСТ – на 23,4 % ($p < 0,05$), хоча показники пацієнтів усіх груп відповідали референтним межам.

Вивчення морфологічних особливостей еритроцитів ґрунтується на понятті пойкилоцитозу, під яким розуміють збільшення зворотно та незворотно деформованих еритроцитів [147, 148, 149]. Так, за встановленою нормою [111], допустимий рівень змінених форм еритроцитів повинен бути до 10 %, тоді як у

пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та ДЖМ (3-ї групи) було виявлено 21,6 % пойкилоцитозу за рахунок ехіноцитів I та II порядку ($p < 0,05$). У групах 1 та 2.1 без соматичної патології цей показник становив 9,7 % та 11,7 % відповідно. Ехіноцити є найбільш поширеною формою зворотно деформованих еритроцитів. Процес утворення ехіноцитів полягає у втраті плазматичної мембрани за типом клазматозу або екзоцитозу шляхом відшнуровування зовнішніх виростів мембрани [150, 151].

У той самий час існують дані, що застосування внутрішньовенної лазерної терапії дозволяє нормалізувати співвідношення морфологічних форм еритроцитів з подальшою нормалізацією їх функції. Відновлення ехіноцитів до дискоцитів забезпечує повноцінний газообмін та нормалізацію течії крові, особливо в мікросудинах [111].

Для визначення вагомості встановлених даних було проведено статистичне обчислення одержаних результатів. Коефіцієнт кореляції між рівнем пойкилоцитозу та коморбідністю вугрової хвороби з демодекозом та дискінезією жовчного міхура виявив прямий сильний зв'язок $r = + 0,75$ ($p < 0,05$).

З метою удосконалення лікування вугрової хвороби в коморбідності з демодекозом та дискінезією ЖМ було запропоновано комбіновану схему, яка передбачала три послідовні етапи. На першому етапі пацієнтам усіх досліджуваних груп для лікування ВХ було призначено терапію згідно з Протоколом МОЗ України про надання медичної допомоги пацієнтам з акне та Європейським гайдлайнам [23, 57, 58]. Схема проведення терапії передбачала приймання системних антибактеріальних препаратів (доксидиклін дозою 200 мг/добу) та 2,5 % розчину бензоїлпероксиду для топічного нанесення впродовж 14 днів.

Згідно з даними літератури препаратом вибору для лікування вугрової хвороби є доксициклін, який належить до групи тетрацикліну і має широкий спектр дії. Недоліком застосування системних антибіотиків є тривалість курсу. Так, за даними дослідження 2018 року, в 44% випадків тривалість системної

терапії становила 90–179 днів [152]. У період із 2008 по 2016 р. призначення антибіотиків дерматологами зменшилося на 36,6 %, що було пов'язано з відмовою пацієнтів від проведення довготривалих курсів лікування вугрової хвороби та розацеа через розвиток побічних реакцій [23, 57, 58]. Саме тому все більше дослідників приділяють увагу методам комбінованого лікування вугрової хвороби із застосуванням різноманітних методів фізіотерапії, ефективність яких було встановлено в ряді досліджень [153].

Результати оцінювання клінічного статусу пацієнтів після проведення стандартної терапії на 14-й день дослідження продемонстрували незначне покращання показника за шкалою GAGS: у 1-й групі на 9,5 %, а у групах 2.1 та 3 на 7,66 % та 6,73 % відповідно ($p < 0,05$).

Такі результати можуть бути обумовлені тим, що протоколи лікування вугрової хвороби враховують лише чотири основних ланки патогенезу: гіперпродукцію шкірного сала, порушення процесів фолікулярної кератинізації, колонізацію *Propionibacterium acnes*, розвиток запалення.

Коморбідність вугрової хвороби з такими асоційованими станами, як паразитарне ураження шкіри кліщами роду Демодекс та дискінезія ЖМ, не вивчалися в жодному рандомізованому, багатоцентровому дослідженні за даними Web of Science [1].

Згідно з протоколами, стандартами лікування демодексного ураження шкіри є застосування системних акарицидних препаратів та топічних препаратів метронідазолу. Застосування цієї терапії має свої обмеження: топічні препарати мають подразнювальний вплив на шкіру, що може провокувати погіршення суб'єктивного стану у зв'язку з наростанням симптомів свербіжжю та проявів еритеми [154].

Як альтернативу застосування системних та топічних акарицидних препаратів пацієнтам груп 2.1 та 3 для лікування демодекозу на другому етапі комбінованої схеми лікування був призначений курс лазерної терапії з використанням Nd:YAG 1 064 нм.

Для елімінації кліщів роду Демодекс пацієнтам груп 2.1 та 3 були проведені дві лазерні процедури з використанням Nd:YAG 1 064 нм з обробкою усієї поверхні шкіри обличчя (за винятком параорбітальної зони) та шиї. Ефективність терапії була підтверджена відсутністю кліща під час проведення контрольного епітеліального скотч-тесту у 88 % групи 2.1 та 82 % пацієнтів групи 3.

Для зменшення запалення проведено курси з 4–5 процедур з використанням Nd:YAG 1 064 нм із точковим обробленням запальних (папули/пустули) елементів. Під час оцінювання клінічного статусу на 28-й день дослідження покращання стану щодо початкового рівня в групах дослідження становило 36,8 % у пацієнтів групи 2.1 та 33,7 % у пацієнтів групи 3 ($p < 0,05$).

Застосування лазерів для лікування вугрової хвороби є ефективною методикою, що підтверджується численними дослідженнями [155]. Деякі автори наголошують на позитивному досвід застосування лазерної терапії для лікування розацеа за рахунок впливу на судинну стінку. Саме неодимовий лазер із довжиною хвилі 1 064 нм має найширшу доказову базу для лікування вугрової хвороби, завдяки здатності проникати в глибокі шари шкіри з вибіркоvim термічним впливом на гіперактивні сальні залози та зменшувати прояви запалення в зоні вугрових елементів. Також відомо, що вплив неодимового лазерного випромінювання стимулює колагеногенез та прискорює процес загоєння (збільшує утворення колагену у зв'язку з посиленням експресії трансформувального фактора росту TGF- β), що є важливим для успішного лікування вугрової хвороби [80, 81,120].

Вивчення динаміки інтенсивності свербєжу на 28-й день дослідження після проведення лазерної терапії із застосуванням неодимового лазера з довжиною хвилі 1 064 нм встановило зменшення інтенсивності суб'єктивних проявів у пацієнтів 2.1 групи на 32 %, а в пацієнтів 3-ї групи – 40 %. У той самий час серед пацієнтів 1-ї групи, які продовжували застосування 2,5% розчину бензоїлпероксиду, показник зменшення проявів свербєжу становив 17,9 %.

Відсутність значущої динаміки симптомів може бути обумовлена подразнювальним впливом препарату на шкіру.

Загалом одержані результати свідчать, що проведення лазерного лікування з метою елімінації кліщів роду Демодекс та зменшення проявів запалення відіграє значну роль у зменшенні симптомів подразнення та свербіжу (рис. 6.1).

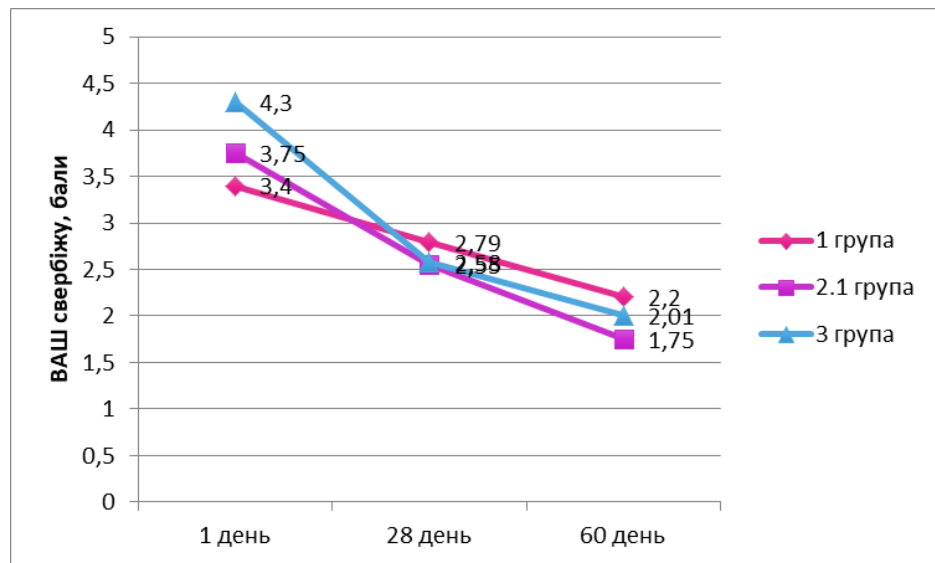


Рисунок 6.1 – Динаміка свербіжу в пацієнтів досліджуваних груп за аналоговою візуальною шкалою

Внутрішньовенну лазерну терапію було застосовано з метою корекції гіпомоторних порушень роботи жовчного міхура та нормалізації співвідношення морфологічних форм еритроцитів у пацієнтів із вугровою хворобою у коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура. Одержані після курсу процедур дані свідчать про збільшення фракції викиду ЖМ до 40 % і більше в усіх пацієнтів, що відповідає показникам нормотонічної функції ЖМ згідно з даними Римського консенсусу III (2006 р.). Фракція викиду ЖМ у діапазоні 48,1–55,9 % була визначена в 75,9 % пацієнтів жіночої статі та у 71,4 % чоловічої статі.

Визначення морфологічних особливостей еритроцитів після проведеного лікування виявило достовірне зменшення кількості патологічних форм до 11,89 % порівняно з вихідним рівнем 21,6 % ($p < 0,05$). Установлене зниження відсотку

ехіноцитів до $8,89 \% \pm 1,36 \%$ може бути обґрунтовано їх здатністю до зворотної деформації. За даними сучасних авторів, двоввігнута форма еритроциту – дискоцит, збільшує площу на 20% порівняно зі сферою, що забезпечує перенесення більшої кількості молекул гемоглобіну та сприяє нормальному газообміну [67]. Це було підтверджено під час проведення аналізу показника середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті (МСН) на початку дослідження та після курсу лікування. На етапі залучення до дослідження показник був у межах референтної норми, але достовірно нижчим, ніж в обстеженого контингенту контрольної групи, і становив $27,18 \pm 1,12$ ($p < 0,05$). Після курсу ВЛТ було досягнуто збільшення показника МСН до $30,6 \pm 1,23$ ($p < 0,05$).

Аналіз одержаних результатів свідчить про доцільність застосування ВЛТ для нормалізації співвідношення морфологічних форм еритроцитів та збільшення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті.

Завдання впливу на постзапальні плями, або так звані ділянки застійної еритеми, що залишаються на шкірі після регресу запальних вугрових елементів, було вирішено шляхом внесення до схеми комбінованого лікування на третьому етапі курсу фотодинамічної терапії. У сучасній дерматології ця проблема потребує пошуків ефективних методів для її корекції, що обумовлено впливом даних постзапальних елементів на клінічний статус та якість життя пацієнтів [156]. Застосування неодимового лазера з довжиною хвилі $1\ 064$ нм довело свою ефективність, про що свідчить ряд досліджень [157], в яких проводили лікування на одному боці обличчя, та порівнювали клінічний статус після шести тижнів лікування (три лазерних процедури). За допомогою контрольного оцінювання обличчя пацієнта встановили зменшення проявів на стороні лазерного впливу на $58,7 \%$ у порівняно з інтактною стороною [158, 159]. Одним із недоліків цього дослідження було порівняння не загальної площі, а лише обробленої ділянки щодо нелікованого боку обличчя. За дослідженням, проведеним у 2019 році, яке полягало в порівнянні впливу IPL та Nd:YAG $1\ 064$ нм, встановили, що IPL-

терапія є більш обґрунтованою для легкого ступеня вугрової хвороби, у той час як використання Nd:YAG 1 064 нм терапії є ефективним для лікування середньотяжкого ступеня ВХ, де наявні запальні елементи [160]. Також було визначено ефективність застосування Nd:YAG 595 нм лазера для корекції постзапальної еритеми [161].

Метод фотодинамічної терапії полягає в застосуванні фотосенсибілізаторів для активації синглетного кисню та ініціації апоптозу уражених клітин шкіри [162, 163]. Найбільшої поширеності під час використання як фотосенсибілізатора набули похідні амінолевулінової кислоти, які були схвалені FDA [164, 165]. Також відомо про ефективність застосування препаратів хлоринового ряду – «Фотодитазин», «Фотолон», «Радохлорин» [166]. Недоліками застосування цих фотосенсибілізаторів є виникнення значного подразнення та проявів еритеми на ділянках проведення процедури, а також необхідність застосування засобів із високим сонцезахисним фільтром.

Для проведення фотодинамічної терапії в нашому дослідженні було обрано препарат хлоринового ряду «Цитеал», який може активуватися світлом із довжиною хвилі 660 нм. Виражених проявів еритеми та подразнення під час застосування цього препарату не встановлено.

Пацієнтам 2.1 та 3-ї групи проведено курс із 4–5 процедур для зменшення проявів постзапальної еритеми.

Виникнення еритематозних змін на шкірі є поширеним симптомом за багатьох дерматологічних захворювань, і вугрова хвороба не є винятком, особливо із середньотяжким та тяжким перебігом захворювання. Як еритематозні зміни розцінюються запальні та постзапальні елементи, які подані застійною еритемою.

Пацієнтам досліджуваних груп на етапі залучення до дослідження було проведене оцінювання статусу за шкалою клінічного оцінювання еритеми та встановлено, що середній бал у групі 2.1 був на 18,2 % та у групі 3 на 16,2 %

вище ніж у пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$). Ці результати можуть бути пояснені впливом коморбідних станів (демодекоз та ДЖМ) у пацієнтів груп 2.1 та 3.

Для визначення відсотка зменшення площі постзапальної еритеми використовували оброблення фотографічного матеріалу програмою Image J, після чого встановлювали рівень покращання за шкалою загального об'єктивного оцінювання еритеми. Проведене на 28-й день оцінювання виявило зменшення еритеми на межі мінімального та видимого покращання серед пацієнтів усіх досліджуваних груп.

На 60-й день дослідження, після завершення курсу комбінованого лазерного лікування, результати обчислення площі постзапальної еритеми в групах 2.1 і 3 дозволили зробити висновок про середній ступінь покращання, який у відсотковому відношенні свідчить про 50 % зменшення площі постзапальної еритеми від початкового стану (рис. 6.2). У 1-й групі показник покращання постзапальної еритеми залишився на мінімальному рівні (25 – 50%).

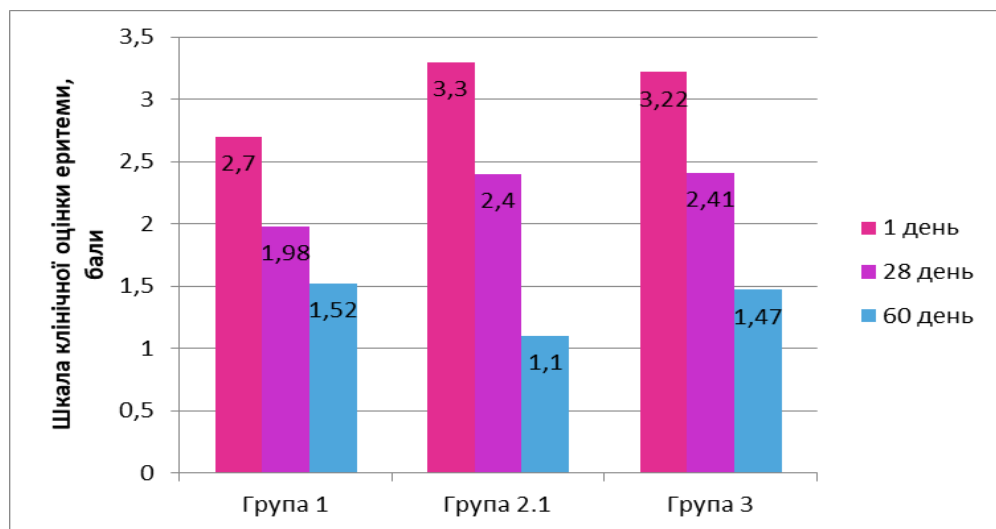


Рисунок 6.2 – Динаміка постзапальної еритеми в пацієнтів досліджуваних груп

Одержані на 60-й день дослідження результати оцінювання клінічного статусу за шкалою GAGS демонструють покращання на 29,6 % у пацієнтів групи 1, на 50,1 % – у пацієнтів групи 2.1, та на 49,65 % – у пацієнтів групи 3 (рис 6. 3).

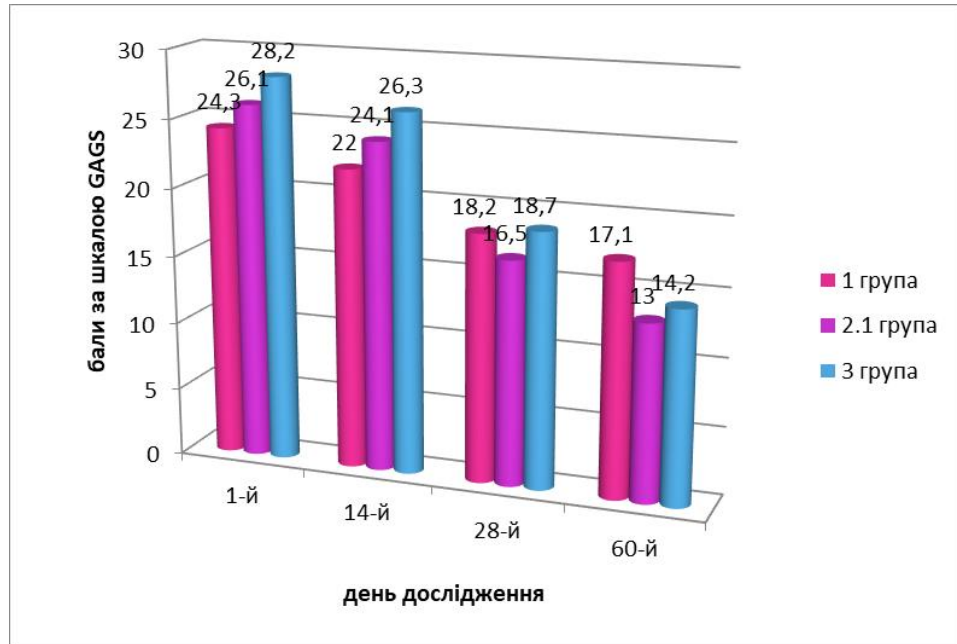


Рисунок 6.3 – Характеристика клінічного статусу пацієнтів з оцінюванням за шкалою GAGS

Особливістю застосування лазерної терапії для лікування шкірних захворювань в осіб із V–VI фототипом за Фіцпатріком є висока ймовірність опіків. Але це обмеження залежить від довжини хвилі джерела лазерного випромінювання. Так, проведені Nirali Bhatt та Tina Alster дослідження демонструють безпечність та ефективність використання неодимового лазера з довжиною хвилі 1 064 нм для лікування дерматологічних патологій у осіб з V–VI ФТ. Перевагою застосування апаратів із цією довжиною хвилі для темного фототипу є контрольоване проникнення енергії в глибокі шари шкіри за відносно низького поглинання меланіном. За наявності новітніх мілісекундних режимів можливе застосування даних лазерів також для лікування судинної патології [167, 168].

Для визначення ефективності застосування Nd:YAG-лазера з довжиною хвилі 1 064 нм до дослідження було залучено 10 пацієнтів з V–VI ФТ, що мали прояви вугрової хвороби та наявність кліщів роду Демодекс.

Оцінювання ефективності лікування проводили з динамічним визначенням балів за шкалою GAGS та візуальною аналоговою шкалою інтенсивності

свербежу. На етапі залучення до дослідження середній бал за шкалою GAGS було оцінено 22,4 бала, середній бал інтенсивності – свербежу $-3,56 \pm 0,81$. Після проведення 14-денної терапії за стандартними схемами було визначено покращення клінічного статусу на 14,7 %.

За допомогою проведеного з метою елімінації та зменшення запалення лазерного лікування із застосуванням Nd:YAG лазера з довжиною хвилі 1 064 нм виявили на 28-й день дослідження покращання клінічного статусу на 38,8 % і зменшення інтенсивності свербежу на 37,9 %. Проведення контрольного епітеліального скотч-тесту встановило відсутність кліщів роду Демодекс у 70 % пацієнтів.

Таким чином, застосування лазерної терапії в осіб із V–VI фототипами за Фіцпатріком довело свою ефективність для лікування проявів вугрової хвороби та може бути застосовано для елімінації кліщів роду Демодекс.

Оцінювання якості життя у хворих на ВХ є одним з основних критеріїв, за якими можна визначити вплив цієї хвороби на соціальні, фізичні та психологічні аспекти життя, а також проаналізувати ефективність проведеного лікування. Для встановлення впливу ВХ та її коморбідності на якість життя хворих із ВХ обрали спеціалізований дерматологічний опитувальник DLQI.

Загальна оцінка якості життя за шкалою DLQI у бальному еквіваленті (0 балів – немає впливу, 30 балів – максимально негативний вплив), становила на етапі залучення 5,97 бала у 1-й групі, 7,04 бала – у 2-й групі, та 8,88 бала – у 3-й групі, що свідчить про помірний вплив ВХ на якість життя хворих.

Одержані дані порівняні з результатами досліджень, проведених у 2018–2019 рр., в яких загальний середній показник DLQI становив 7,84 бала без істотної різниці між статями (жінки – 8,02, чоловіки – 7,82). За даними дослідження, проведеного в Індії серед пацієнтів із вугровою хворобою, середній бал за опитувальником DLQI становив 6,97 [169].

У процесі нашого дослідження було встановлено, що серед пацієнтів, у яких вугрова хвороба була поєднана з демодекозом та ДЖМ, вплив на якість

життя був найбільшим та обумовив погіршення ЯЖ на 29,6 %, у групі ВХ + Д – на 23,4 %, тоді як у групі осіб з наявністю лише ВХ – на 19,9 %.

Значення вугрової хвороби та асоційованих з нею станів у соціальному та психологічному аспектах якості життя підтверджено проведенням обчислення кореляційного коефіцієнта Пірсона, що продемонструвало сильний прямий зв'язок між ступенем тяжкості проявів ВХ та впливом на якість життя $r = +0,71$ ($p < 0.005$).

Статистичний аналіз з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона, висвітлений у сучасних літературних джерелах, також виявив значний зв'язок між ступенем тяжкості акне та оцінками DLQI ($p = 0,014$). Водночас не було виявлено достовірного зв'язку між кількістю балів DLQI та такими ускладненнями, як пігментація ($p = 0,198$) та рубцювання ($p = 0,095$) [170, 171].

Оцінювання якості життя пацієнтів, яке ми провели, після завершення терапії продемонструвало покращання загального середнього показника ЯЖ згідно з опитувальником DLQI на 34,7 % у 1-й групі, пацієнтам якої проводили терапію за стандартними схемами. У групах 2.1 та 3, яким була проведена комбінована терапія із застосуванням високо- та низькоінтенсивного лазерного випромінювання, було досягнуто покращання ЯЖ на 68 % та 72,8 % відповідно (рис. 6.3).

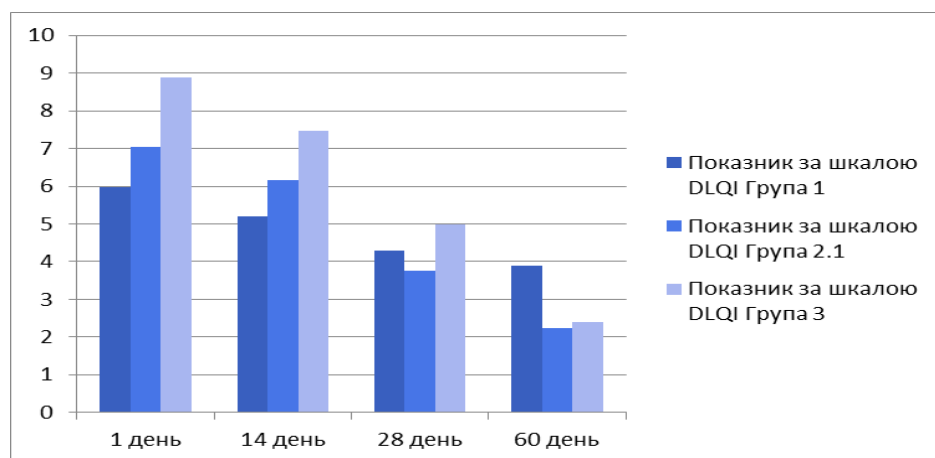


Рисунок 6.3 – Характеристика впливу вугрової хвороби на якість життя пацієнтів згідно опитувальника DLQI (бали)

Таким чином, у дослідженні розроблено та обґрунтовано алгоритм комбінованої терапії вугрової хвороби середнього ступеня тяжкості в коморбідності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура з урахуванням стадійності процесу та особливостей перебігу із застосуванням додатково до стандартної терапії високоінтенсивних лазерних джерел випромінювання (для зменшення ознак запалення та елімінації кліщів роду Демодекс), низькоінтенсивного лазерного випромінювання (для корекції постзапальних змін), ВЛТ (для корекції функціональних порушень жовчного міхура та нормалізації співвідношення нормальних форм еритроцитів); ФДТ (для зменшення проявів постзапальної еритеми).

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що в когорті молоді поширеність вугрової хвороби складає 82,7 % серед осіб із II–III фототипами шкіри, і є вищою, ніж в осіб з V–VI фототипами шкіри (68,5 %). Вагоме місце серед осіб з вугровою хворобою з II–III фототипами шкіри має коморбідність з демодекозом, яка сягає 67,1 %, та з дискінезією жовчного міхура – 44,0 %. Аналіз асоціації вугрової хвороби та демодекозу виявив більш високий ризик розвитку їх коморбідності – у 7,2 раза вище (довірчий інтервал 95 %: 1,582; 32,765) серед пацієнтів із вугровою хворобою, ніж у осіб без дерматозу.
2. Установлено обтяжений вплив коморбідності демодекозу та гіпомоторних порушень функції жовчного міхура, які супроводжуються змінами біохімічних показників крові (підвищення рівня гама-глутамілтранспептидази на 30,2 %, лужної фосфатази – на 15,6 % порівняно з особами контрольної групи, $p < 0,05$) на клінічну картину вугрової хвороби – погіршення за шкалою оцінки клінічного статусу на 10,0% (у пацієнтів з вугровою хворобою і демодекозом – на 4,6 %, ніж у осіб лише з вугровою хворобою), на морфологію еритроцитів (рівень пойкилоцитозу відповідно: $21,6 \% \pm 10,86\%$ та $15,4 \% \pm 3,8 \%$, $7,03 \% \pm 3,40\%$) та якість життя пацієнтів (погіршення відповідно на 23,4 %, 29,6 % та 19,9 %; $p < 0,05$).
3. Установлено наявність прямого сильного зв'язку між асоціацією вугрової хвороби з демодекозом і дискінезією жовчного міхура та рівнем пойкилоцитозу ($r = +0,75$, $p < 0,05$), тяжкістю клінічних ознак вугрової хвороби ($r = +0,91$, $p < 0,001$) та рівнем якості життя пацієнтів ($r = +0,71$, $p < 0,005$).
4. Доведено ефект використання лазерної Nd YAG 1064 нм терапії для елімінації кліщів роду Демодекс у пацієнтів з вугровою хворобою на підставі результатів контрольного епітеліального скотч-тесту: виявлено відсутність кліщів роду Демодекс у 88,0% пацієнтів з вугровою хворобою та демодекозом з II–III фототипом, у 82,0% пацієнтів з вугровою хворобою, демодекозом та

дискінезією жовчного міхура з II–III фототипом та у 70% пацієнтів з V–VI фототипом з вугровою хворобою та демодекозом.

5. Встановлено ефективність курсу внутрішньовенної лазерної терапії для нормалізації співвідношення патологічних та нормальних форм еритроцитів (зменшення кількості ехіноцитів до $8,89 \% \pm 1,36 \%$ зі збільшенням кількості дискоцитів до $88,11 \% \pm 5,78 \%$, $p < 0,05$), а також корекції гіпотонічних порушень фракції жовчного міхура та нормалізації біохімічних показників крові (зменшення гама-глутамілтранспептидази – на 14,0 %, лужної фосфатази – на 11,9 %, $p < 0,05$) у хворих на вугрову хворобу, коморбідну із дискінезією жовчного міхура.

6. Встановлено клінічну ефективність поетапного лазерного лікування вугрової хвороби за умов коморбідності на підставі покращення клінічного стану за шкалою оцінки клінічних проявів на 50,10 % серед пацієнтів з вугровою хворобою та демодекозом та на 49,65 % серед пацієнтів з вугровою хворобою, демодекозом та дискінезією жовчного міхура, а також покращення якості життя за опитувальником дерматологічного індексу якості життя порівняно з вихідним рівнем на 68,0 % та 72,8 % через 2 місяці від початку лікування відповідно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення діагностики ураження шкіри кліщами роду Демодекс у пацієнтів із вугровою хворобою рекомендовано застосування епітеліального скотч-тесту, який проводять шляхом наклеювання клейкої стрічки розміром 2 см x 2 см на підготовлену ділянку шкіри на 2–3 хвилини, нанесення відібраного матеріалу на попередньо очищене і знежирене предметне скло без додавання імерсійних розчинів, що дасть можливість скоротити час виконання дослідження та підвищити ефективність виявлення збудника.

2. З метою підвищення ефективності лікування пацієнтів із вугровою хворобою у коморбіності з демодекозом та дискінезією жовчного міхура рекомендовано на тлі стандартної терапії:

– для зменшення проявів застійної та постзапальної еритеми призначати фотодинамічну терапію із застосуванням фотосенсибілізатора хлоринового ряду, що активується лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 660 нм, курсом з 4-5 процедур з інтервалом 1 тиждень;

– для прискорення регресу проявів запалення і еритеми та скорочення часу лікування пацієнтів з вугровою хворобою середнього ступеня тяжкості застосувати неодимовий лазер з довжиною хвилі 1 064 нм, розміром робочої плями від 4 мм до 9 мм, флюенсом 35 Дж/см², довжиною імпульсу 0,6 мс для обробки запальних елементів;

– для підвищення ефективності елімінаційної терапії кліщів роду Демодекс та зменшення клінічних проявів вугрової хвороби проводити курс із двох лазерних процедур із застосуванням Nd:YAG з довжиною хвилі 1 064 нм, розміром робочої плями 6 мм, флюенсом 35 Дж/см², довжиною імпульсу 0,6 мс, з інтервалом 14 днів, з обробленням всієї поверхні шкіри обличчя;

– для нормалізації співвідношення форм еритроцитів, біохімічних показників, та проявів дискінезії жовчного міхура проводити курс внутрішньовенної лазерної терапії за наступними параметрами: довжина хвилі –

635 нм, у безперервному режимі, потужністю випромінювання 1,5 мВт на кінці стерильного світловода, введеного в просвіт кубітальної вени, з експозицією 15 хвилин на кожну процедуру. Курс 10 процедур щоденно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. Apr 2020;(10): 5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
2. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. Jan 2016;(7):13–25. doi:10.2147/AHMT.S55832.
3. Duquia P, Santos S, Almeida HJ, Souza M, Breunig A, Zouboulis CC. Epidemiology of Acne Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. *Dermatology*. Jun 142017;233(2-3):145-154. doi: 10.1159/000475775. Вместо 38 тоже 3
4. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang, CL, Jiang, W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *The Journal of Dermatology*. Oct 2018;45(10):1166-1171. doi: 10.1111/1346-8138.14586.
5. Mohiuddin AK. Acne Protection: Measures and Miseries. *Dermatol Clin Res*. Aug 2020; 5(1): 272-311. Doi: 10.5281/zenodo3596639.
6. Zouboulis C, Okoro E, Raj K. Acne in Dark Skin. *A Text-Atlas*. 2018:203-225. Doi:10.1007/978-3-319-69422-1_18.
7. Okoro E, Ogunbiyi A, Adekule G. Jan 2016;13(1):7–12. doi:10.1097/01.ewx.0000470561.85599.0d.
8. Alexis A, Harper J, Stein Gold L, Tan J. Treating Acne in Patients With Skin of Color. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. Jun 2018;37(3):71-S73. doi: 10.12788/j.sder.2018.027.
9. Luqman N, Summaira H, Maqsood N, Akhunzada W. Acne;quality of life in patients presenting with acne. *The Professional Medical Journal*. Feb 2019;26(2):308-311. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2019.26.02.3110>.
10. Ibrahim NK, Nagadi SA, Idrees HJ, Alghanemi LG, Essa RI, Gari WS. Acne vulgaris: Prevalence, predictors, and factors influencing quality of life of female medical students at King Abdulaziz University, Jeddah. *Journal of*

- Dermatology and Dermatologic Surgery. Jan 2019; 23(1): 7-12. DOI: 10.4103/jdds.jdds_39_18.
11. Melnik BC. Acne and Genetics. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Nov 2013 Chapt 14;109–130. doi:10.1007/978-3-540-69375-8_14.
 12. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br J Dermatol. Jun 2014;170(6):1219-25. doi: 10.1111/bjd.12850. PMID: 24471456.
 13. Li X, He C, Chen Z, Zhou C, Gan Y, Jia Y. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. J Cosmet Dermatol. Jun 2017;16(2):168-173. doi: 10.1111/jocd.12345.
 14. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(9):12-23.
 15. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. Nutrients. 2018 Aug 9;10(8):1049. doi: 10.3390/nu10081049.
 16. Camera E, Ludovici M, Tortorella S, Sinagra JL, Capitanio B, Goracci L, Picardo M. Use of lipidomics to investigate sebum dysfunction in juvenile acne. J Lipid Res. 2016 Jun;57(6):1051-8. doi: 10.1194/jlr.M067942.
 17. Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne Vulgaris. 2020 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Jan 2020. PMID: 29083670. Вместо 42 тоже 17
 18. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol. Jun 2018;32(2):5-14. doi: 10.1111/jdv.15043.
 19. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen J, Khammari A, Dréno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory

- process. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. July 2019;33(4):262 - 267. Doi 10.2340/00015555-2847.
- 20.P. Ravisankar et al. Acne-Causes And Amazing Remedial Measures For Acne. *Indo American Journal of Pharm Research*.2015;5(07):2512-2522.
- 21.Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Sep 17;1:15029. doi: 10.1038/nrdp.2015.29.
- 22.Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;172(1):3-12. doi:10.1111/bjd.13462.
- 23.Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2, 1):1-23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
- 24.M. S. Junayed et al. AcneNet - A Deep CNN Based Classification Approach for Acne Classes. 12th International Conference on Information & Communication Technology and System (ICTS), Surabaya, Indonesia, 2019:203-208. doi: 10.1109/ICTS.2019.8850935.
- 25.Reich A, Trybucka K, Tracinska A, Samotij D, Jasiuk B, Srama M, Szepietowski JC. Acne itch: do acne patients suffer from itching? *Acta Derm Venereol*. Jul 2008;88(1):38-42. doi:10.2340/00015555-0355. Вместо 41 тоже 26
- 26.Türkmen D, Türkoğlu G. Demodex Infestation in Patients with Rosacea. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2019 Dec 23;43(4):194-197. doi: 10.4274/tpd.galenos.2019.6456.
- 27.Григорьев КИ. Угревая болезнь. уход за кожей и основы медицинской помощи. *Медицинская сестра*. 2016;(8): 3 -9.
- 28.Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, Chien AL. Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea. *Exp Dermatol*. 2020 Apr 11. doi: 10.1111/exd.14098. Epub ahead of print.

29. Kosik-Bogacka D, Pyzia J, Galant K, Czepita M, Kot K, Lanocha-Arendarczyk N, et al. Concurrence of ocular infection with *Demodex folliculorum*. Research Square. Feb 2020: 1-19. Doi 10.21203/rs.2.14745/v2.
30. Vilar GN, Santos LA, Sobral Filho JF. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2015 Sep-Oct; 90(5):622-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.201533726.
31. Sędzikowska A, Osęka M, Skopiński P. The impact of age, sex, blepharitis, rosacea and rheumatoid arthritis on *Demodex* mite infection. *Arch Med Sci*. 2018 Mar; 14(2):353-356. doi: 10.5114/aoms.2016.60663.
32. Foley R, Kelly P, Gatault S, Powell F. *Demodex*: a skin resident in man and his best friend. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16461
33. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of *Demodex* mites: Challenges and Solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May; 30(5):764-75. doi: 10.1111/jdv.13517.
34. Ribeiro AE, Paschoal FM. Reflectance confocal microscopy enabling full viewing of *Demodex* sp. *Int J Dermatol*. 2020 Aug;59(8):1020-1021. doi: 10.1111/ijd.14911.
35. Keles H, Pancar Yuksel E, Aydin F, Senturk N. Pre-Treatment and Post-Treatment *Demodex* Densities in Patients under Immunosuppressive Treatments. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Mar 3;56(3):107. doi: 10.3390/medicina56030107
36. Kubanov A, Gallyamova Y, Grevtseva A. Important aspects of *Demodex* diagnostics. *J Surg Dermatol*. 2016; 1(1):43–51; <http://dx.doi.org/10.18282/jsd.v1.i1.42>.
37. Aumond S, Bitton E. Palpebral and facial skin infestation by *Demodex folliculorum*. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020 Apr;43(2):115-122. doi: 10.1016/j.clae.2019.09.001.
38. Pereira Duquia, R., da Silva dos Santos, I., de Almeida Jr., H., Martins Souza, P. R., de Avelar Breunig, J., & Zouboulis, C. C. (2017). Epidemiology of Acne

- Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. *Dermatology*, 233(2-3), 145–154. doi:10.1159/000475775.
- 39.Lim YL, Chan YH, Yosipovitch G, Greaves MW. Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(11):1332-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02828.x.
- 40.Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Feb;27(2):e239-42. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x.
- 41.Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne Vulgaris. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2020.
- 42.Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Jul; 15(8):371-88. doi: 10.2147/CCID.S69135.
43. Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients*. 2018 Aug 9;10(8):1049. doi: 10.3390/nu10081049.
- 44.Kucharska A, Szmurło A, Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Apr;33(2):81-6. doi: 10.5114/ada.2016.59146.
- 45.Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Jan;7(1):43-52. doi: 10.1007/s13555-016-0168-8.
- 46.Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, Marciello F, Savastano R, Monfrecola G, Colao A. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Jan; 41(1):38-42. doi: 10.1111/ced.12673.
- 47.Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шутьпекова ЮО, Баранская ЕК, Охлобыстин АВ, Трухманов АС. Клинические рекомендации Российской

- гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. л 2018; 28(3):63-80. Doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
48. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00224-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
49. Губергриц НБ, . Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Юрьева АВ, Коваль ЕН. Дискинезии желчевыводящих путей: традиционные и современные представления. Вестник Клуба панкреатологов. Ноябрь 2019;(4):71-76. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Chem_Biol_2019_4_13.
50. Галиев ШЗ, Амиров НБ, Баранова ОА, Закирова ГР, Зинатуллина ЗХ. Нарушения сократительной функции желчного пузыря как фактор развития рефлюкс-гастрита при заболеваниях желчевыводящей системы. Современные проблемы науки и образования. 2016;(2). Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24285>.
51. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1474-82. doi: 10.1038/ajg.2012.260.
52. Lin L, Chang L. Benefits and Pitfalls of Change From Rome III to Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome and Fecal Incontinence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;18(2):297-299. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.004.
53. Carbone F, Vanuytsel T, Tack J. Analysis of Postprandial Symptom Patterns in Subgroups of Patients With Rome III or Rome IV Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;18(4):838-846.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.053.
54. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and

- responds to therapeutic interventions. *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1391-400. doi: 10.1002/hep.25748.
55. Bhalerao A, Mannu GS. Management of pruritus in chronic liver disease. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:295891. doi: 10.1155/2015/295891.
56. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):945-73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
57. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jul;12(7):34-50.
58. Barbieri JS, James WD, Margolis DJ. Trends in prescribing behavior of systemic agents used in the treatment of acne among dermatologists and nondermatologists: A retrospective analysis, 2004-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):456-463.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.016.
59. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Feb 1;11:59-69. doi: 10.2147/CCID.S137794.
60. Chien AL, Tsai J, Leung S, et al. Association of Systemic Antibiotic Treatment of Acne With Skin Microbiota Characteristics. *JAMA Dermatol*. Apr 2019;155(4):425-434. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5221.
61. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016 Aug; 13;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063.
62. Harsh S, Patil SB. Facial laser surgery. *J Surg Dermatol*. Apr 2017; 2(T1): 139–147. doi.org/10.18282/jsd.v1. it1.137.
63. Pena S, Hill D, Feldman SR. Use of topical retinoids by dermatologists and non-dermatologists in the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1252-4. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.011.
64. Barbieri JS, James WD, Margolis DJ. Trends in prescribing behavior of systemic agents used in the treatment of acne among dermatologists and nondermatologists:

- A retrospective analysis, 2004-2013. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):456-463.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.016.
65. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):293-304. doi: 10.1007/s13555-017-0185-2.
66. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 Feb;31(1):21-8. Doi: 10.5114/pdia.2014.40655
67. Endly DC, Miller RA. Oily Skin: A review of Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Aug;10(8):49-55. PMID: 28979664; PMCID: PMC5605215.
68. Mokhtari F, Shajari A, Iraj F, et al. The effectiveness of adapalene 0.1% with intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5% with intense pulsed light in the treatment of acne vulgaris: A comparative study. *J Res Med Sci*. Nov 27 2019;24:101. doi:10.4103/jrms.JRMS_398_19.
69. Oktavriana T, Sri Siswati A, Etnawati K. The efficacy of intense pulsed light and heat energy therapy compared to benzoyl peroxide gel 2.5% in the treatment of mild and moderate acne vulgaris. *Journal of Medical Sciences*. Dec 2020; 47(4):143-153. 10.19106/JMedSci004704201501.
70. Gollnick HP, Friedrich M, Peschen M, Pettker R, Pier A, Streit V, Jöstingmeyer P, Porombka D, Rojo Pulido I, Jäckel A. Effect of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% topical gel on quality of life and treatment adherence during long-term application in patients with predominantly moderate acne with or without concomitant medication - additional results from the non-interventional cohort study ELANG. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; Jun;29(4):23-9. doi: 10.1111/jdv.13195.
71. Brodell RT, Schlosser BJ, Rafal E, Toth D, Tying S, Wertheimer A, Kerrouche N, Bucher D. A fixed-dose combination of adapalene 0.1%-BPO 2.5% allows an early and sustained improvement in quality of life and patient treatment

- satisfaction in severe acne. *J Dermatolog Treat.* 2012 Feb;23(1):26-34. doi: 10.3109/09546634.2011.643221.
72. А.П. Лісняк. Клініко-діагностичні паралелі проявів постакне. *Дерматологія та венерологія.* Серпень 2019;4(86):23-26. Doi: 10.33743/2308-1066-2019-4-23-26.
73. Bae-Harboe YS, Graber EM. Easy as PIE (Postinflammatory Erythema). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Sep;6(9):46-7.
74. Yoon HJ, Lee DH, Kim SO, Park KC, Youn SW. Acne erythema improvement by long-pulsed 595-nm pulsed-dye laser treatment: a pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):38-44. doi: 10.1080/09546630701646164.
75. Mathew ML, Karthik R, Mallikarjun M, Bhute S, Varghese A. Intense Pulsed Light Therapy for Acne-induced Post-inflammatory Erythema. *Indian Dermatol Online J.* 2018 May-Jun;9(3):159-164. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_306_17.
76. Okwundu N, Cline A, Feldman SR. Difference in vasoconstrictors: oxymetazoline vs. brimonidine. *J Dermatolog Treat.* 2019 Aug;12:1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1639606.
77. Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd : YAG laser in the treatment of acne vulgaris: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009 Oct;25(5):278-9. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00451.x.
78. Tatlıparmak A, Aksoy B, Karadağ, A. Which quality of life scale should be used to evaluate acne vulgaris patients? CADI or DLQI? A prospective study. *Arch Clin Exp Med* 2019;4(2):90-93. 4. doi:10.25000/acem.578444.
79. Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol.* 2009 Jun;160(6):1273-85. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09047.x.
80. Pei S, Inamadar AC, Adya KA, Tsoukas MM. Light-based therapies in acne treatment. *Indian Dermatol Online J.* 2015 May-Jun;6(3):145-57. doi: 10.4103/2229-5178.156379.

81. Orringer JS, Kang S, Maier L, Johnson TM, Sachs DL, Karimipour DJ, Helfrich YR, Hamilton T, Voorhees JJ. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Mar;56(3):432-8. doi: 10.1016/j.jaad.2006.10.978.
82. Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd : YAG laser in the treatment of acne vulgaris: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009 Oct;25(5):278-9. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00451.x.
83. Lee YB, Kang NH, Eun YS, Cheon MS, Kim KM, Cho BK, et al. Effects of long-pulsed 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser on dermal collagen remodeling in hairless mice. *Dermatol Surg*. 2012 Jul;38(7 Pt 1):985-92. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02374.x.
84. Sadick NS, Cardona A. Laser treatment for facial acne scars: A review. *J Cosmet Laser Ther*. 2018 Nov-Dec;20(7-8):424-435. doi: 10.1080/14764172.2018.1461230.
85. Jih MH, Kimyai-Asadi A. Laser treatment of acne vulgaris. *Semin Plast Surg*. 2007 Aug;21(3):167-74. doi: 10.1055/s-2007-991185.
86. Lee Y, Kim W. Combination laser treatment for immediate post-surgical scars: a retrospective analysis of 33 immature scars. *Lasers in Medical Science*. May 2017;32(5): 1111–1119. doi:10.1007/s10103-017-2215-9.
87. Megna M, Fabbrocini G, Marasca C, Monfrecola G: Photodynamic Therapy and Skin Appendage Disorders: A Review. *Skin Appendage Disord* 2016;2:166-176. doi: 10.1159/000453273.
88. Ma L, Xiang LH, Yu B, Yin R, Chen L, Wu Y, et al. Low-dose topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of different severity of acne vulgaris. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013 Dec;10(4):583-90. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.06.007.
89. Serini SM, Cannizzaro MV, Dattola A, Garofalo V, Del Duca E, Ventura A, et al. The efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 5% thermosetting gel photodynamic therapy (PDT) in the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris.

- A two-center, prospective assessor-blinded, proof-of-concept study. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Feb;18(1):156-162. doi: 10.1111/jocd.12670.
90. Austin E, Jagdeo J. An In Vitro Approach to Photodynamic Therapy. *J Vis Exp*. 2018 Aug 17;(138):58190. doi: 10.3791/58190.
91. Nicklas C, Rubio R, Cárdenas C, Hasson A. Comparison of efficacy of aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris-A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Jan;35(1):3-10. doi: 10.1111/phpp.12413.
92. AlGhamdi KM, Kumar A, Moussa NA. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med Sci*. 2012 Jan;27(1):237-49. doi: 10.1007/s10103-011-0885-2.
93. Djavid GE, Bigdeli B, Goliaei B, Nikoofar A, Hamblin MR. Photobiomodulation leads to enhanced radiosensitivity through induction of apoptosis and autophagy in human cervical cancer cells. *J Biophotonics*. 2017 Dec;10(12):1732-1742. doi: 10.1002/jbio.201700004.
94. Chiran DA, Litscher G, Weber M, Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher D. Intravenous laser blood irradiation increases efficacy of etanercept in selected subtypes of juvenile idiopathic arthritis: an innovative clinical research approach. *Evid Based Complement Alternat Med*. Aug 2013;2013:168134. doi:10.1155/2013/168134.
95. Баринаева А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // Российский семейный врач. Сентябрь 2018;22(3):14-22. doi: 10.17816/RFD2018314-22.
96. Anaba EL et al. Quality of life of adolescents with facial acne vulgaris before and after treatment in Ibadan, Nigeria. *Int J Res Dermatol*. 2019 Feb;5(1):155-159. doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20190230.

97. Rather PA, Hassan I. Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol.* 2014 Jan;59(1):60-6. doi: 10.4103/0019-5154.123498.
98. Ogedegbe EE, Henshaw EB. Severity and impact of acne vulgaris on the quality of life of adolescents in Nigeria. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014 Dec 8;7:329-34. doi: 10.2147/CCID.S73302.
99. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1129-35. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.018.
100. Zhang TB, Bai YP, Yang HY, et al. Efficacy of Modified Qufeng Runmian Powder () on Acne Vulgaris with Syndromes of Dampness and Blood Stasis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Chinese Journal of Integrative Medicine.* 2020 Jul;26(7):490-496. DOI: 10.1007/s11655-020-3214-4.
101. Shreya Srinivasan, Jayakar Thomas. A study on thyroid dysfunction in acne vulgaris. *International Journal of Research in Dermatology.* 5.2019 774.. 10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20194660.
102. Sivaramakrishnan, Sangaiah and T. Jayakar. "A study on the dermatology life quality index in patients with acne vulgaris." *International Journal of Research in Dermatology.* Oct 2019;5(2019):774-778. Doi:10.18203/issn.2455-4529.
103. Almutlaq BA, Aljishi FK, Gaafar RA, Alyousif LA, Ahmed HG. Quality of Life of Saudi Patients with Dermatologic Disorders. *Clinical Medicine and Diagnostics* 2018, 8(1): 1-6. doi: 10.5923/j.cmd.20180801.01.
104. Caperton C, Block S, Viera M, Keri J, Berman B. Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Effect of Chocolate Consumption in Subjects with a History of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 May;7(5):19-23. PMID: 24847404.

105. Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012 Feb;18(1):1-14. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00542.x.
106. Tan J, Liu H, Leyden JJ, Leoni MJ. Reliability of Clinician Erythema Assessment grading scale. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):760-3. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.044.
107. Eichenfield LF, Del Rosso JQ, Tan JKL, Hebert AA, Webster GF, Harper J, Baldwin HE, Kircik LH, et al. Use of an alternative method to evaluate erythema severity in a clinical trial: difference in vehicle response with evaluation of baseline and postdose photographs for effect of oxymetazoline cream 1·0% for persistent erythema of rosacea in a phase IV study. *Br J Dermatol*. 2019 May;180(5):1050-1057. doi: 10.1111/bjd.17462.
108. Okwundu N, Cline A, Feldman SR. Difference in vasoconstrictors: oxymetazoline vs. brimonidine. *J Dermatolog Treat*. 2019 Aug 12:1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1639606.
109. Zari, S. and Turkistani, A. (2017) Acne Vulgaris in Jeddah Medical Students: Prevalence, Severity, Self-Report, and Treatment Practices. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. March 2017;7(1):67-76. doi: 10.4236/jcdsa.2017.71007.
110. Байбеков ИМ, Хашимов ФФ. Сравнительная оценка влияния на кожу, микроциркуляцию и эритроциты воздействия излучением лазеров и светодиодов при лечении угрей. *Фотобіологія та Фотомедицина*, 2014; 12(3,4):51-59.
111. Фещенко Ю. І., Назаренко К. В., Курик Л. М. Структурно-функціональні зміни еритроцитів крові у хворих на бронхіальну астму на фоні стандартного базового лікування при тривалому динамічному спостереженні. *Астма та алергія*. 2016, № 1; с. 14-21.

112. Наказ міністерства охорони здоров'я України. Інструкція з організації роботи бактеріологічних лабораторій в системі інфекційного контролю N 234 від 10.05.2007.
113. Іванчук М. А. , Іванчук П. Р. Нормальний закон розподілу в медичних дослідженнях. Медична інформатика та інженерія. 2013р. № 1:48-52.
114. Бахрушин В.Е. Методи аналізу даних: навчальний посібник для студентів. Запоріжжя: КПУ, 2011. – 268 с.
115. Lee J, Tan CS, Chia KS. A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes. *Ann Acad Med Singap.* 2009 Aug;38(8):714-9. PMID: 19736577.
116. Janani L, Mansournia MA, Nourijeilani K, Mahmoodi M, Mohammad K. Statistical Issues in Estimation of Adjusted Risk Ratio in Prospective Studies. *Arch Iran Med.* 2015 Oct;18(10):713-719. doi:0151810/AIM.0012.
117. Hazra A. Using the confidence interval confidently. *J Thorac Dis.* 2017 Oct;9(10):4125-4130. doi: 10.21037/jtd.2017.09.14.
118. Thiese MS, Ronna B, Ott U. P value interpretations and considerations. *J Thorac Dis.* 2016 Sep;8(9):E928-E931. doi: 10.21037/jtd.2016.08.16.
119. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, Altman DG. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol.* 2016 Apr;31(4):337-50. doi: 10.1007/s10654-016-0149-3.
120. Gnädinger M, Conen D, Herzig L, Puhan MA, Staehelin A, Zoller M, Ceschi A. Medication incidents in primary care medicine: a prospective study in the Swiss Sentinel Surveillance Network (Sentinella). *BMJ Open.* 2017 Jul 26;7(7):e013658. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013658
121. Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности. *Клиническая медицина.* 2009;87(12):69-71.
122. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. *Архив внутренней медицины.* 2011; 2:20-24.

123. Л. А. Наумова, О. Н. Осипова. Коморбидность: как ее понимать? Вестник СурГУ. Медицина. 2017;2 (32):57-64.
124. Oostrom S.H., Picavet J., Gelder B.M., Lemmens L.C., Heymans N., Dijk C.E., Verheij R.A., Schellevis F. G., Baan C.A. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices. BMC Public Health. 2012. doi:10.1186/1471-2458-12-715.
125. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. Evid Based Med. 2010 Dec;15(6):165-6. doi: 10.1136/ebm1154. PMID: 21106673.
126. Аршба С.К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей. Педиатрическая фармакология. 2008 Июль; 5(4):70-75.
127. Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б. Молекулярно-генетические исследования коморбидности. Бюллетень сибирской медицины, 2015; 14(6): 94–102.
128. Blanco JA, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalez AM, Martín IJ. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. Age Ageing. 2008 Nov;37(6):715-8. doi: 10.1093/ageing/afn226. PMID: 19004964.
129. Willadsen TG, Bebe A, Køster-Rasmussen R, Jarbøl DE, Guassora AD, Waldorff FB et al. The role of diseases, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity - a systematic review. Scand J Prim Health Care. Jun 2016, 34(2):112-21. doi: 10.3109/02813432.2016.1153242.
130. Денисенко О.И., Волошина Н.А. Комплексное лечение больных угревой болезнью с гастродуоденальной патологией и манифестной герпесвирусной инфекцией. Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2019. №1-2. С. 22-31. DOI: 10.37321/dermatology. 2019.1-2-04.
131. Nguyen H, Manolova, GT, Daskalopoulou C, Vitoratou, S, Prince M, Prina M. Prevalence of multimorbidity in community settings: a systematic review and meta-analysis. Journal of Comorbidity. Jul 2019;(9):1-15. <https://doi.org/10.1177/2235042X19870934>.

132. Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open*. 2014 Jul 11;4(7):e004694. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004694.
133. Ibrahim NK, Nagadi SA, Idrees HJ, Alghanemi LG, Essa RI, Gari WS. Acne vulgaris: Prevalence, predictors, and factors influencing quality of life of female medical students at King Abdulaziz University, Jeddah. *J Dermatol Dermatol Surg*. Jan 2019;23(1):7-12.
134. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, Cutri FT, Musumeci ML, Zinetti C, Pezzarossa E, Bettoli V, Caproni M, Lo Scocco G, Bonci A, Bencini P, Naldi L; GISED Acne Study Group. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1129-35. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.018.
135. Okyay P, Ertabaklar H, Savk E, Erfug S. Prevalence of Demodex folliculorum in young adults: relation with sociodemographic/hygienic factors and acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Apr;20(4):474-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01470.x.
136. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020 Mar-Apr;95(2):187-193. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.023.
137. Zeytun E, Karakurt Y. Prevalence and Load of Demodex folliculorum and Demodex brevis (Acari: Demodicidae) in Patients With Chronic Blepharitis in the Province of Erzincan, Turkey. *J Med Entomol*. 2019 Jan 8;56(1):2-9. doi: 10.1093/jme/tjy143.
138. Нерсесов А.В. Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахипов М.М., Берестимов Г. Т. и др. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома. Современная Фармакоэкономика и

- Фармакоэпидемиология. Июнь 2020; 13 (2): 205–219.
<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.036>.
139. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):441-447.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.040.
140. Mubashar M M, Mohammad S M. Psychosocial Impact of Acne: A Community Based Cross Sectional Study. *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci*. Sept 2018; 16(3): 555936. DOI:10.19080/CTBEB.2018.16.555936.
141. Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population-based study. *Br J Dermatol*. 2014 May;170(5):1136-42. doi: 10.1111/bjd.12912.
142. Елистратова ЛЛ. Особенности микрофлоры кожи лица при периоральном дерматите, сочетанном с демодекозом. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2013;(1):113. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7629>.
143. Хатков ЭМ. Микробиоценоз кожи при лечении акне ниосомальным антимикробным гелем. Диссертация к. мед.н. Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Волгоград. 2015;142 с.
144. Литус АИ, Мартынюк ТН, Бардова ЕА. Микробиота кожи и возможности ее коррекции пре- и пробиотиками при лечении хронических дерматозов. *Международный журнал антибиотики и пробиотики*. 2017;1(1):93 – 104.
145. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010 Dec;15(6):165-6. doi: 10.1136/ebm1154. PMID: 21106673.
146. Liu T, Ji RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch*. 2013 Dec;465(12):1671-85. doi: 10.1007/s00424-013-1284-2.

147. Barbalato L, Pillarisetty LS. Histology, Red Blood Cell. [Updated 2020 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539702/>.
148. Zhang Z, Cheng J, Xu F, Chen Y, Du J, Yuan M et al. Red blood cell extrudes nucleus and mitochondria against oxidative stress. *IUBMB Life*, 2011 July; 63 (7): 560–565. DOI: 10.1002/iub.490.
149. Бархина Т.Г., Никитина Г.М., Бархина М.М., Черных А.С. Патология мембран форменных элементов крови при заболеваниях и в эксперименте. *Успехи современного естествознания*. 2006;6: 64-65.
150. Weiss, D.J., Geor, R.J. Clinical and rheological implications of echinocytosis in the horse: A review. *Comparative Haematology International*. 1993, №3:185–189. Doi: 10.1007/BF02341964.
151. Aoki T. A Comprehensive Review of Our Current Understanding of Red Blood Cell (RBC) Glycoproteins. *Membranes (Basel)*. 2017 Sep 29;7(4):56. doi: 10.3390/membranes7040056. PMID: 28961212; PMCID: PMC5746815.
152. Hazra A. Using the confidence interval confidently. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(10):4124-4129. doi:10.21037/jtd.2017.09.14.
153. L.I. Anatyshuk, , O.I. Denisenko, O.V.Shulenina et al. Results of clinical application of thermoelectric device for the treatment of skin diseases. *Journal of Thermoelectricity*. 2018. № 3. P. 51-65. http://jt.inst.cv.ua/jt/jt_2018_03_en.pdf
154. Straight CE, Lee YH, Liu G, Kirby JS. Duration of oral antibiotic therapy for the treatment of adult acne: a retrospective analysis investigating adherence to guideline recommendations and opportunities for cost-savings. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):822-7. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.048.
155. Nirmal B, Pai SB, Sripathi H, Rao R, Prabhu S, Kudur MH, Nayak SU. Efficacy and safety of Erbium-doped Yttrium Aluminium Garnet fractional resurfacing laser for treatment of facial acne scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:193-8.

156. Forton FMN, De Maertelaer V. Treatment of rosacea and demodicosis with benzyl benzoate: effects of different doses on Demodex density and clinical symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):365-369. doi: 10.1111/jdv.15938.
157. Kesty K, Goldberg DJ. 650 usec 1064nm Nd:YAG laser treatment of acne: A double-blind randomized control study. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Sep;19(9):2295-2300. doi: 10.1111/jocd.13480.
158. Panchaprateep R, Munavalli G. Low-fluence 585 nm Q-switched Nd:YAG laser: a novel laser treatment for post-acne erythema. *Lasers Surg Med*. 2015 Feb;47(2):148-55. doi: 10.1002/lsm.22321. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25645645.
159. Jung JY, Hong JS, Ahn CH, Yoon JY, Kwon HH, Suh DH. Prospective randomized controlled clinical and histopathological study of acne vulgaris treated with dual mode of quasi-long pulse and Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser assisted with a topically applied carbon suspension. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):626-33. doi: 10.1016/j.jaad.2011.08.031.
160. Monib, KE., Hussein, M. S. (2019). Nd:YAG laser vs IPL in inflammatory and noninflammatory acne lesion treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*. doi:10.1111/jocd.13278.
161. Kim JH, Choe SJ, Kim TG. Post-acne erythema successfully treated with 595-nm picosecond domain neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Med Laser* 2020;9:84-87. <https://doi.org/10.25289/ML.2020.9.1.84>.
162. Андреев Д. А., Завьялов А. А., Ермолаева Т. Н., Фисун А. Г., Полякова К. И., Дубовце-ва В. А. и др. Фотодинамическая терапия — актуальная медицинская технология в лечении вуль-гарных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(6):44–54. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-44-54>
163. Tang X, Li C, Ge S, Chen Z, Lu L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of inflammatory acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Jan;19(1):10-21. doi: 10.1111/jocd.13197.

164. Wangsuwan S, Meephansan J. Comparative Study Of Photodynamic Therapy With Riboflavin-Tryptophan Gel And 13% 5-Aminolevulinic Acid In The Treatment Of Mild To Moderate Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Nov 5;12:805-814. doi: 10.2147/CCID.S227737.
165. Lisnyak AP, Bardova KO. Endocrinal Misbalance in Acne Patients with Postacne Signs. *Clin Dermatol J*. May 2020, 5(2): 000212. doi:10.23880/cdoaj-16000212.
166. Владимиров ВВ, Олисова ОЮ, Вертиева ЕЮ, Гэрячкина МВ, Смирнов КВ. (2014). Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(5):54-58.
167. Alster TS, Tanzi EL. Laser surgery in dark skin. *Skinmed*. 2003 Mar-Apr;2(2):80-5. doi: 10.1111/j.1540-9740.2003.01664.x.
168. Bhatt N, Alster TS. Laser surgery in dark skin. *Dermatol Surg*. 2008 Feb;34(2):184-94; discussion 194-5. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.34036.x.
169. Pillai RT , Sanoof MM. A cross-sectional study on the assessment of dermatology life quality index among the adolescents and young adults with acne vulgaris in south Indian population. *IP Indian J Clin Exp Dermatol*. 2018;4(4):314-318. <http://dx.doi.org/10.18231/2581-4729.2018.0065>.
170. Chowdary NK, Prabhu SS, Shenoi SD, Nayak SUK. Quality of life in acne patients: A clinical and Dermatology Life Quality Index (DLQI) based cross-sectional study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2018;28(4):415-419.
171. Deshpande PN, Pandit AM. Evaluative study of acne vulgaris and its impact on dermatological life quality index in young adults in a tertiary care centre, a one year cross sectional study. *IJSR*. May 2019;8(5):73- 74. doi:10.36106/ijsr.

Додаток 1. Опитувальник оцінки якості життя DLQI

ІНДЕКС ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ
ПАЦІЄНТІВ З ДЕРМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Лікарня №:
 П.І.Б.:
 Адреса:

Дата:
 Діагноз:

DLQI
 Бал:

Мета цього опитування – визначити, якою мірою проблеми зі шкірою впливали на Ваше життя **ПРОТЯГОМ ОСТАННЬОГО ТИЖНЯ**. Будь ласка, відповідаючи на кожне питання, позначте галочкою одну відповідь.

- | | | | |
|-----|---|---|--|
| 1. | Протягом останнього тижня наскільки сверблячою, чутливою, болючою або пекучою була Ваша шкіра? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | |
| 2. | Протягом останнього тижня якою мірою Ви ніяковіли або соромилися через проблеми зі шкірою? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | |
| 3. | Протягом останнього тижня наскільки сильно проблеми зі шкірою заважали Вам ходити за покупками чи доглядати за помешканням або садом/городом ? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| 4. | Протягом останнього тижня наскільки сильно проблеми зі шкірою впливали на Ваш вибір одягу ? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| 5. | Протягом останнього тижня наскільки сильно проблеми зі шкірою впливали на Ваше спілкування з іншими людьми або на проведення дозвілля ? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| 6. | Протягом останнього тижня наскільки сильно проблеми зі шкірою ускладнювали Ваші заняття будь-яким видом спорту ? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| 7. | Чи завадили Вам проблеми зі шкірою працювати або навчатися протягом останнього тижня? | Так <input type="checkbox"/>
Ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| | Якщо "Ні", то наскільки сильно проблеми зі шкірою відволікали Вас від роботи або навчання протягом останнього тижня? | Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | |
| 8. | Протягом останнього тижня якою мірою проблеми зі шкірою викликали труднощі у відносинах з Вашим партнером або з ким-небудь з Ваших близьких друзів або родичів ? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| 9. | Протягом останнього тижня якою мірою проблеми зі шкірою викликали які-небудь труднощі у статевому житті ? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |
| 10. | Протягом останнього тижня якою мірою лікування шкіри створювало Вам проблеми, наприклад, порушувало порядок у Вашому помешканні або забирало час? | Дуже сильно <input type="checkbox"/>
Значно <input type="checkbox"/>
Трохи <input type="checkbox"/>
Зовсім ні <input type="checkbox"/> | Не має до мене відношення <input type="checkbox"/> |

Переконайтесь, будь ласка, що Ви відповіли на **КОЖНЕ** питання. Дякуємо.

Додаток 2


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 Університетської клініки СумДУ
 Моїсеєнко І. О.
 « 01 » 11 2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки».

2. Ким і коли запропоновано: Сумський державний університет, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Мелеховець О. К., Радько А.С, Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О., Пат. на корисну модель України № 111590

3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель України № 111590 Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки О. К. Мелеховець, Радько А.С, Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О // Сумський державний університет; зареєстровано 10.11.2016.

4. Де і коли впроваджено: КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» .

5. Термін впровадження: з 01.11.2019 по 10.08.2020

6. Впроваджено в лікувальний процес в Університетській клініці Сумського державного університету.

7. Ефективність впровадження: оптимізація діагностичних підходів для підвищення якості лікування пацієнтів з вугровою хворобою.

Відповідальний за впровадження

Сміянов В.А.

[Signature]

Додаток 3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор медичного інституту

СумДУ

А.М. Лобода

2018 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)

Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)

Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Мелеховець О. К., Радько А.С., Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О., Пат. на корисну модель України № 111590

3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Пат. на корисну модель України № 111590 Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки О. К. Мелеховець, Радько А.С., Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О // Сумський державний університет; зареєстровано 10.11.2016

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження)

Впроваджено в навчальний процес кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології медичного інституту СумДУ

5. Термін впровадження: з 10.11.2018 по 06.09.2020

6. Впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях кафедри за темою « Вугрова хвороба» студентам ІV курсу медичного факультету

7. Ефективність впровадження: оптимізація знань і практичних навичок з діагностики та лікування хворих на вугрову хворобу

Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри,
д. мед. н., проф.

Орловський В.Ф.

Додаток 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор клініки « Сумської лазерної медицини»
 Ю. В. Мелеховець
 « 25 / 1 » 2018 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)
Спосіб лікування вугрової хвороби з використанням фотодинамічної терапії

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)

Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Мелеховець О. К. Мелеховець Ю.В., А.С. Радько, Т.О. Харченко Пат.№ 126242

3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пат. 126242 U Україна, МПК (2018.01) A61N 5/00 . Спосіб лікування вугрової хвороби з використанням фотодинамічної терапії / О.К. Мелеховець, Ю.В. Мелеховець, А.С. Радько, Т.О. Харченко (Україна); заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - № u201800120; заявл. 07.07.2017; опубл. 25.01.2018, бюл. № 2.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження)

Впроваджено в лікувальний процес Сумської клініки лазерної медицини

5. Термін впровадження: з 25.01.2018 по 06.03.2020

6. Впроваджено в лікувальний процес для оптимізації лікування вугрової хвороби середнього та важкого ступеня

7. Ефективність впровадження: оптимізація процесу лікування вугрової хвороби середнього та важкого ступеню

Відповідальний за впровадження

Заступник директора ТОВ
 «Сумська клініка лазерної медицини»



I. В. Стельмах

Додаток 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора КНП «Центр первинної
медико-санітарної допомоги №1 СМР»

_____ Оводенко А.І.

« 01 / _____ 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки».

2. Ким і коли запропоновано: Сумський державний університет, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Мелеховець О. К., Радько А.С., Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О., Пат. на корисну модель України № 111590

3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель України № 111590 Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки О. К. Мелеховець, Радько А.С, Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О // Сумський державний університет; зареєстровано 10.11.2016.

4. Де і коли впроваджено: КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1».

5. Термін впровадження: з 01.11.2018 по 10.02.2020.

6. Впроваджено в лікувальний процес в КНП « Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» при проведенні діагностики та лікування вугрової хвороби.

7. Ефективність впровадження: оптимізація діагностичних підходів для підвищення якості лікування пацієнтів з вугровою хворобою.

Відповідальний за впровадження
Дільничий лікар-педіатр амбулаторії №3

А.Ю. Пилипенко

Додаток 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КНП «Буринська центральна районна
лікарня ім. проф. М.П. Новаченка»



Сидорук З.О.
2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)
Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки
2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)
Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Мелеховець О. К., Радько А.С., Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О., Пат. на корисну модель України № 111590
3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
- Пат. на корисну модель України № 111590 Спосіб діагностики демодекозу з використанням клейкої стрічки О. К. Мелеховець, Радько А.С., Харченко Т.О., Сміянов В.А., Швидун К.О // Сумський державний університет; зареєстровано 10.11.2016
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження)
Впроваджено в лікувальний процес КНП «Буринська центральна району лікарня ім. проф. М.П. Новаченка»
5. Термін впровадження: з 10.11.2017 по 11.02.2020
6. Впроваджено в лікувальний процес у поліклінічному відділенні КНП «Буринська центральна районна лікарня ім. проф. М.П. Новаченка» при проведенні діагностики наявності демодексного ураження шкіри
7. Ефективність впровадження (скорочення строків перебування у стаціонарі, амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші): підвищення специфічності та інформативності діагностики демодексного ураження шкіри

Відповідальний за впровадження

Завідувач поліклінічним відділенням
КНП «Буринська центральна районна
лікарня ім. проф. М.П. Новаченка»



Коваленко К.О.