

Сумський державний університет
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сарайрех Анас Аталла Салем

УДК 616.5-007.25/.34-07-08:612.017:616.85

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА МЕТОДАМИ
АНГІОКОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОКАЗНИКІВ
ВАЗОРЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ

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

_____ Сарайрех А. А. С.

Науковий керівник: Куц Лариса Вікторівна,
доктор медичних наук, професор

Суми – 2023

АНОТАЦІЯ

Сарайрех Анас Аталла Салем. Удосконалення лікування хворих на розацеа методами ангіокорегуючої терапії з урахуванням показників функціонального стану вазорегуляторних системи організму. – Кваліфікаційна наукова робота 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, 2021 р.

Дисертаційне дослідження містить раціональний підхід до вирішення завдання, що передбачає з'ясування нових аспектів патогенезу і клінічних особливостей перебігу розацеа та розробку на цій основі комплексного лікування хворих із використанням ангіопротекторної терапії.

Метою роботи є підвищення ефективності лікування хворих на розацеа шляхом комплексної диференційованої терапії на підставі з'ясування ролі вазоактивних медіаторів простаноїдної та нейропептидної природи.

В результаті загального клініко-лабораторного обстеження 107 жінок, хворих на розацеа, еритематозно-телеангіектатична стадія дерматозу була виявлена у 43 (40,2%), папуло-пустульозна – у 64 (59,8%). При цьому першою і обов'язковою ознакою захворювання у всіх пацієнток були приливи, які супроводжувалися почервонінням певних зон шкіри обличчя та локальним відчуттям у них жару, тепла, поколювання і в подальшому рецидивували із трансформацією різних видів еритем (лівідна, персистуюча), появою телеангіектазій, папуло-пустульозних елементів; у жінок репродуктивного віку (до 35 років) виявлено високий відсоток наявності поєднаної патології шкіри та репродуктивної системи синдромного характеру (гірсутизм, атрофічні стрії, алопеції за чоловічим типом, синдром полікістозних яєчників), а також розлади менструального циклу, масталгії та мастодинії, які достовірно ($p < 0,05$)

відрізнялися від таких показників у пацієнтів без порушень в репродуктивній системі.

Для реалізації поставлених у дослідженні задач було включено 107 жінок, хворих на розацеа, віком від 20 до 55 років з хронічним рецидивуючим перебігом захворювання середнього ступеня тяжкості та 30 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

При вивченні клінічних особливостей перебігу розацеа серед усіх 107 обстежених хворих було встановлено, що першим і найбільш раннім клінічним проявом дерматозу була поява епізодів приливів (з локальним почервонінням шкіри обличчя і відчуттям помірно виразного жару в цій зоні) із навністю у 95 (88,8%) дисморфофобії (що була діагностована за методикою анкетного опитування, Г. В. Бочаровою-Мараховською та співавт., 2010); при цьому у пацієнок віком до 35 років частіше спостерігалась еритематозно-сквамозна стадія захворювання (у 41 із 43 – 95,3%), після 35 років – папуло-пустульозна (у 40 із 64 – 62,5%).

При дослідженні вазоактивних медіаторів (простагландини E2 та F2 α , субстанція P, лей-енкефалін) методом твердофазного імуноферментного аналізу у 52 жінок хворих на розацеа встановлено достовірні ($p < 0,05$) їх зміни (у порівнянні з групою контролю практично здорових осіб), які були суттєво більшими у пацієнок із еритематозно-телеангіектатичною, ніж із папуло-пустульозною стадією розацеа. При еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа рівні PGE2, PGF2 α та субстанції P у середньому були достовірно підвищеними (відповідно: PGE2 – 707,9 \pm 49,9 пг/мл при 446,7 \pm 10,2 пг/мл; PGF2 α – 143,1 \pm 15,2 пг/мл при 99,4 \pm 4,2 пг/мл; субстанції P – 8,30 \pm 0,92 нг/мл при 4,39 \pm 0,06 нг/мл), лей-енкефаліну – зниженими (3,24 \pm 0,42 нг/мл при 5,69 \pm 0,07 нг/мл); при папуло-пустульозній стадії розацеа відмічалася така ж тенденція (підвищення рівнів PGE2, PGF2 α , субстанції P та зниження – лей-енкефаліну), але достовірно ($p < 0,05$) менш виразного ступеня ніж при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа (відповідно: PGE2 – 577,3 \pm 15,2 пг/мл; PGF2 α –

115,4±9,4 пг/мл; субстанція Р – 6,71±0,86 нг/мл, лей-енкефалін – 3,69±0,26 нг/мл).

Виразність змін досліджених показників вазоактивних сполук (простагландинів і нейропептидів) у жінок, хворих на розацеа була також обумовлена особливостями клінічного перебігу дерматозу і була більш виразною при збереженні розацеа-приливів: вміст (в пг/мл) простагландину E2 у таких хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією дерматозу становив 804,1±32,0, з папуло-пустульозною – 670,1±18,8, у здорових осіб – 446,7±10,2; простагландину F2α, відповідно, 159,1±10,3, 129,3±13,1, 99,4±4,2; вміст (в нг/мл) субстанції Р, відповідно: 9,78±0,46, 7,90±0,30, 4,35±0,06, лей-енкефаліну, відповідно, 2,83±0,11, 3,40±0,15, 5,69±0,07, що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від таких показників у осіб з відсутністю приливів під час курації.

З метою удосконалення лікування хворих на розацеа на підставі проведеного клініко-лабораторного їх обстеження було розроблено комплексний диференційований метод лікування із комбінованим призначенням загальної та топічної вазокорегуючої терапії.

Для загальної ангіокорегуючої терапії в системі комплексного лікування жінок, хворих на розацеа, на початковому етапі додатково до стандартної терапії призначався лікарський засіб із фармакологічної групи «Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди» (Код АТХ C05C A03) у вигляді таблеток «Флебодія» (реєстраційне посвідчення № UA/8590/01/01 від 01.08.2018 р., Наказ № 1422/2; фірма-виробник «Innothera Chouzy», Франція) – перорально по 1 таблетці на день вранці перед сніданком (тривалість курсу не перевищувала два місяці).

Для проведення топічної вазокорекції використовувалася дарсонвалізація за допомогою приладу для місцевої дарсонвалізації «КОРОНА: апарат для місцевої дарсонвалізації» (ДП «Новатор», м. Хмельницьк, Україна), який забезпечує на виході електричний сигнал у вигляді послідовності імпульсів з наступними параметрами: частота послідовності імпульсів (100±10) Гц; частота заповнення імпульсів (100±50) кГц; амплітудне значення вихідної напруги

плавно регулюється від мінімального значення (не більше 8 кВ) до максимального (від 16 до 25 кВ); процедури дарсонвалізації тривали від 5 до 10 хвилин (на курс – від 10 до 15 сеансів щоденно) і здійснювали при слабкому відчутті тепла повільними круговими рухами, переміщуючи грибовидний електрод від лоба до носу та підборіддю, по чергово на одній та іншій половині обличчя.

Ефективність проведеної терапії було встановлено за результатами контрольного оцінювання через два місяці: клінічне одужання та значне поліпшення після проведення диференційованого методу лікування із комбінованим призначенням загальної та топічної вазокорегуючої терапії спостерігалось у 87,1% хворих, що достовірно ($p < 0,05$) частіше за результати лікування хворих на розацеа, що отримували лише стандартну терапію (54,2%), а також за використання цих видів вазокорегуючої терапії (діосміну / Флебодіа та дарсонвалізації) окремо у поєднанні зі стандартною терапією (відповідні показники клінічного одужання та значного поліпшення склали 70,4% та 68,0%).

Нормалізація вмісту у крові досліджених нейропептидів (субстанції Р, лей-енкефаліну) та ейкозаноїдів (простагландинів E2 та F2 α) спостерігалась також у пацієнтів після проведення диференційованого методу лікування із комбінованим призначенням загальної та топічної вазокорегуючої терапії, що достовірно відрізнялося від результатів лікування хворих за традиційною методикою, у яких спостерігалась лише тенденція до нормалізації досліджених вазо активних сполук ($p < 0,05$). Патогенетична обґрунтованість вазокорегуючої складової в системі комплексного лікування хворих на розацеа встановлена й у віддалених періодах спостереження: після проведеного диференційованого методу лікування із комбінованим призначенням загальної та топічної вазокорегуючої терапії рецидиви були відсутні у 15 (62,5%), у пацієнтів, що отримували лише стандартне лікування – у 22 (81,5%).

Наукова новизна дослідження полягає у використанні при обстеженні хворих на розацеа комплексного дослідження ангіорегуляторних біологічно активних сполук (нейропептидів, ейкозаноїдів).

Вперше у хворих на розацеа встановлено зв'язки між клінічними особливостями перебігу дерматозу і дослідженими показниками ангіорегуляторних сполук. Вперше використано в системі лікування хворих на розацеа комплексне призначення загальної та топічної ангіокорегуючої терапії. Вперше вивчені механізми впливу розробленого комплексного лікування хворих на розацеа з використанням загальної та топічної ангіокорегуючої терапії на досліджені показники ангіорегуляторних сполук організму.

Розроблено, науково обґрунтовано, показано ефективність способу лікування хворих на розацеа, який полягає у призначенні ангіокорегуючої терапії (загальної – Флебодіа) та топічної (дарсонвалізація), який забезпечує у 1,8 рази частіше клінічне одужання та значне покращення у порівнянні зі стандартною терапією, а у віддаленому періоді – у 1,7 рази знизити частоту виникнення рецидивів, що попереджає подальший розвиток ускладнень захворювання.

Таким чином, у дослідженні вперше розроблено та обґрунтовано диференційований метод лікування із комбінованим призначенням загальної та топічної вазокорегуючої терапії розацеа із використанням лікарського засобу діосміну – «Флебодіа» (для судинозвужувальної дії відносно венозного та лімфатичного русла, покращення трофіки і мікроциркуляції, зниження набряку тканин, а також антиагрегантної та протизапальної дії) та топічної вазокорекції – апарат для місцевої дарсонвалізації «КОРОНА» (для дренажу вивідних протоків сальних та потових залоз, поліпшення тканинного дихання, нормалізації діяльності ендокринної системи як на периферичному, так і центральному рівнях).

Ключові слова: розацеа у жінок, нейропептиди, ейкозаноїди, ангіокорегуюча терапія.

ABSTRACT

Sarayreh Anas Atalla Salem. Improving the treatment of patients with rosacea by angiocorrective therapy, taking into account the indicators of the functional state of the vasoregulatory system of the body. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health care for the specialty 222 Medicine – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2021

The dissertation research contains a rational approach to solving the problem, which involves elucidating new aspects of the pathogenesis and clinical features of rosacea and the development on this basis of comprehensive treatment of patients using angioprotective therapy.

The aim of the work is to increase the effectiveness of treatment of patients with rosacea through complex differentiated therapy based on the elucidation of the role of vasoactive mediators of prostanoid and neuropeptide nature.

As a result of a general clinical and laboratory examination of 107 women with rosacea, erythematous-telangiectatic stage of dermatosis was found in 43 (40.2%), papulopustular - in 64 (59.8%). The first and obligatory sign of the disease in all patients were hot flashes, which were accompanied by redness of certain areas of the skin and a local feeling of heat, heat, tingling and subsequent recurrence with the transformation of various types of erythema (livid, persistent), the appearance of telangiectasia, papulopustular elements; in women of reproductive age (up to 35 years) found a high percentage of combined skin pathology and reproductive system of a syndromic nature (hirsutism, atrophic stretch marks, alopecia by male type, polycystic ovary syndrome), as well as menstrual disorders, mastalgia and mastodynia, which are significant $p < 0.05$) differed from such indicators in patients without disorders of the reproductive system.

To implement the objectives of the study included 107 women with rosacea, aged 20 to 55 years with chronic recurrent disease of moderate severity and 30 healthy individuals, comparable in age and sex.

When studying the clinical features of rosacea among all 107 examined patients, it was found that the first and earliest clinical manifestation of dermatosis was the appearance of episodes of hot flashes (with local reddening of the skin and a feeling of moderate heat in this area) with a presence of 95 (88.8%)) dysmorphophobia (which was diagnosed by the method of questionnaire survey, GV Bocharova-Marakhovskaya et al., 2010); At the same time, erythematous-squamous stage of the disease was more often observed in patients under 35 years of age (in 41 out of 43 - 95.3%), after 35 years - papulopustular (in 40 out of 64 - 62.5%).

In the study of vasoactive mediators (prostaglandins E2 and F2 α , substance P, leu-enkephalin) by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay in 52 women with rosacea found significant ($p < 0.05$) changes (compared with the control group of almost healthy individuals), which were significantly higher in patients with erythematous-telangiectatic than with papulopustular stage rosacea.

In the erythematous-telangiectatic stage of rosacea, the levels of PGE2, PGF2 α and substance P were on average significantly elevated (respectively: PGE2 - 707.9 ± 49.9 pg / ml at 446.7 ± 10.2 pg / ml; PGF2 α - 143.1 ± 15.2 pg / ml at 99.4 ± 4.2 pg / ml, substance P - 8.30 ± 0.92 ng / ml at 4.39 ± 0.06 ng / ml), leu-enkephalin - reduced (3.24 ± 0.42 ng / ml at 5.69 ± 0.07 ng / ml); in the papulopustular stage of rosacea the same tendency was observed (increase in the levels of PGE2, PGF2 α , substance P and decrease in leu-enkephalin), but significantly ($p < 0.05$) less pronounced than in the erythematous-telangiectatic stage of rosacea² (respectively: PG - 577.3 ± 15.2 pg / ml, PGF2 α - 115.4 ± 9.4 pg / ml, substance P - 6.71 ± 0.86 ng / ml, leu-enkephalin - 3.69 ± 0.26 ng / ml).

The severity of changes in the studied parameters of vasoactive compounds (prostaglandins and neuropeptides) in women with rosacea was also due to the clinical course of dermatosis and was more pronounced with the preservation of rosacea: the content (in pg / ml) of prostaglandin E2 in such patients with erythematous

telehematoma stage of dermatosis was 804.1 ± 32.0 , with papulopustular - 670.1 ± 18.8 , in healthy individuals - 446.7 ± 10.2 ; prostaglandin $F2\alpha$, respectively, 159.1 ± 10.3 , 129.3 ± 13.1 , 99.4 ± 4.2 ; content (in ng / ml) of substance P, respectively: 9.78 ± 0.46 , 7.90 ± 0.30 , 4.35 ± 0.06 , leu-enkephalin, respectively, 2.83 ± 0.11 , 3.40 ± 0.15 , 5.69 ± 0.07 , which significantly ($p < 0.05$) differed from such indicators in persons with no hot flashes during curation.

In order to improve the treatment of patients with rosacea on the basis of their clinical and laboratory examination, a comprehensive differentiated method of treatment with a combined appointment of general and topical vasocorrective therapy was developed.

For general angiocorrective therapy in the system of complex treatment of women with rosacea, at the initial stage in addition to the standard therapy was prescribed a drug from the pharmacological group "Angioprotectors. Capillary stabilizing agents. Bioflavonoids » (Code ATX C05C A03) in the form of tablets "Flebodia" (registration certificate № UA / 8590/01/01 from 01.08.2018, Order № 1422/2; manufacturer "Innothera Chouzy", France) - orally 1 tablets a day in the morning before breakfast (the duration of the course did not exceed two months).

For topical vasocorrection, darsonvalization was used using a device for local darsonvalization "CROWN: apparatus for local darsonvalization" (SE "Novator", Khmelnytsky, Ukraine), which provides an electrical signal at the output in the form of a pulse sequence with the following parameters: pulse sequence frequency (100 ± 10) Hz; pulse filling frequency (100 ± 50) kHz; the amplitude value of the output voltage is smoothly regulated from the minimum value (not more than 8 kV) to the maximum (from 16 to 25 kV); darsonvalization procedures lasted from 5 to 10 minutes (for the course - from 10 to 15 sessions daily) and were performed with a weak sensation of heat in slow circular motions, moving the fungal electrode from forehead to nose and chin, alternately on one and the other half of the face.

The effectiveness of the therapy was established based on the results of a follow-up evaluation after two months: clinical recovery and significant improvement after a differentiated method of treatment with a combination of general and topical

vasocorrective therapy was observed in 87.1% of patients, which is significantly ($p < 0.05$) more often than the results of treatment of patients with rosacea who received only standard therapy (2%), as well as for the use of these types of vasocorrective therapy (diosmin / phlebodia and darsonvalization) separately in combination with standard therapy (the corresponding rates of clinical recovery and significant improvement were 70.4% and 68.0%).

Normalization of blood levels of the studied neuropeptides (substance P, leu-enkephalin) and eicosanoids (prostaglandins E₂ and F₂ α) was also observed in patients after a differentiated method of treatment with combined treatment of general and topical vasocorrective therapy, which differed significantly from , in which there was only a tendency to normalize the studied vasoactive compounds ($p < 0.05$). The pathogenetic validity of the vasocorrective component in the system of complex treatment of patients with rosacea has been established in remote observation periods: after a differentiated method of treatment with a combination of general and topical vasocorrective therapy, relapses were absent in 15 (62.5%) patients. treatment - in 22 (81.5%).

The scientific novelty of the study is the use in the examination of patients with rosacea of a comprehensive study of angioregulatory biologically active compounds (neuropeptides, eicosanoids).

For the first time a complex study of angioregulatory biologically active compounds (neuropeptides, eicosanoids) was used in the examination of patients with rosacea.

For the first time in patients with rosacea, connections have been established between the clinical features of the course of dermatosis and the studied parameters of angioregulatory compounds.

For the first time a complex appointment of general and topical angiocorrective therapy was used in the system of treatment of patients with rosacea.

For the first time the mechanisms of influence of the developed complex treatment of patients with rosacea with the use of general and topical angiocorrective therapy on the studied indicators of angioregulatory compounds of the organism have

been studied.

The practical significance of the obtained results is that a new method of treatment of patients with rosacea has been developed, scientifically substantiated and proposed, which consists in prescribing angiocorrective therapy (general - Phlebodia) and topical (darsonvalization), which provides 1.8 times more frequent clinical recovery and significant improvement compared to standard therapy, and in the long term - to reduce the recurrence rate by 1.7 times, which prevents further development of complications of the disease.

Thus, for the first time a differentiated method of treatment with combined appointment of general and topical vasocorrective therapy of rosacea with the use of the drug diosmin - "Flebodia" was developed and substantiated for vasoconstrictive action on venous and lymphatic tissue, also antiplatelet and anti-inflammatory action) and topical vasocorrection - a device for local darsonvalization "CROWN" (for drainage of the excretory ducts of the sebaceous and sweat glands, improving tissue respiration, normalization of the endocrine system at both peripheral and central levels).

Key words: rosacea in women, neuropeptides, eicosanoids, angiocorrective therapy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сарайрех А. А. С. Синдромологічні аспекти розацеа. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 3 (89). С. 16-20. doi:1033743/2308-1066-2020-3-16-20 (фахове видання).
2. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Лебедюк М. М., Сарайрех А. А. С., Куц Л. В. Феномен розацеа-приливів. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 2. С. 33-39. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2. (Web of Science). (фахове видання).

(Особистий внесок – виконав обстеження пацієнтів, сформулював особливості механізмів виникнення, розвитку і клінічних проявів перших ознак розацеа).

3. Kuts L. V., Sarayreh A. A. S., Ashanina I. V., Sovirda O. S., Mykhailuk K. A., Dzygal L. A. «Life quality» indicators in patients with chronic dermatosis. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 72-84. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.5 (фахове видання). (Особистий внесок – провів обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних).

4. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V. The role of endogenous neuropeptides in the pathogenesis and clinical manifestations of rosacea-tides in women. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2020. Issue 1(4). P. 56-72. doi: 10.26886/2523-6938.1(4)2020.4 (фахове видання). (Особистий внесок – провів обстеження пацієнтів, статистична обробка, аналіз отриманих даних)

5. Sarayreh A. A. S. The clinical significance of the kinetics of cell populations of the polysebation complex in rosacea. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 1 (4). P. 112-127. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.7 (фахове видання).

6. Sarayreh A. A. S. Comprehensive treatment of patients with rosacea with the use of vasocorrective therapy. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2021. Issue 1(6). P. 55-77. doi: 10.26886/2523-6938.1(6)2021.4. (фахове видання).

7. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V., Bocharov V. A., Lebediuk M. M., Prokofyeva N. B. Prostanoid Modulation of Vasomotor Reactions in Rosacea. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2021. Issue 12 (2). P. 97-102. doi:10.33887/ripbcs/2021.12.2.14 (Особистий внесок – провів обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

8. Sarayreh A. A. S. The role of embryonic genetic factors in the development of manifestations of rosacea. *Paradigm of Knowledge*. 2020. № 3 (41). P. 32-45. doi: 10.26886/2520-7474.3(41)2020.2

9. Сарайрех А. А. С. Нейросудинні патофізіологічні мішені розацеа. *Науковий огляд*. 2020. № 5 (68). С. 19-36.

10. Sarayreh A. A. S. Problematic aspects of rosacea treatment and methods for overcoming them. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2020. № 5 (41). P. 5-25. doi: 10.26886/2414-634X.5(41)2020.1

11. Сарайрех А. А. С. Структурно функціональні паттерни розацеа. *XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р., м. Тернопіль, Україна, 2020. С.

12. Бочаров В. А., Михайлюк К. А., Іванова М. О., Куц Л. В., Сарайрех А. А. С. Особливості клінічного перебігу розацеа та атопічного дерматиту в південній та північній областях України. *Твій дерматологічний ребус: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Дніпро, 4-5 квітня 2019 р. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2019. № 1-2. С. 39-40.

13. Лебедюк М. М., Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В., Сарайрех А. А. С. Особливості клінічних проявів, перебігу, лікування та профілактики акнеформних дерматозів і демодекозу у мешканців різних кліматичних зон України. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Одеса, 12-13 березня 2020 р. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 1. С. 107-108.

14. Михайлюк К. А., Сарайрех А. А. С. Ноцицептивні реакції при ознаках старіння шкіри. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна*, 9-10 квітня 2020 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 76.

15. Куц Л.В., Сарайрех А.А.С., Бочарова В.В. Ангіопротекторна терапія жінок, хворих на розацеа. *The III th International scientific and practical conference: Theory, science and practice (October 05-08, 2020)*. Tokyo, Japan 2020. P. 223-225.

16. Торган В. С., Ковальонок А. Е., Сарайрех А. А. С. Патофізіологічні чинники розвитку телеангіектазій при розацеа. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): Тези*

доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького, 22-23 квітня 2021 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 124.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	17
Вступ	18
Розділ 1 Сучасний стан проблеми етіопатогенезу, клініки та лікування розацеа (огляд літератури)	23
1.1 Основні ланки етіології та патогенезу розацеа	23
1.2 Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на розацеа	36
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	46
2.1 Загальні клініко-лабораторні дослідження	46
2.2 Психологічні дослідження	47
2.3 Імуноферментні дослідження	48
2.4 Статистична обробка одержаних результатів	48
Розділ 3 Дані загальних клініко-лабораторних та психологічних обстежень хворих на розацеа до лікування	50
Розділ 4 Результати імуноферментних досліджень хворих на розацеа до лікування	67
4.1 Стан простаноїдної регуляції	68
4.2 Стан нейропептидної регуляції	73
Розділ 5 Обґрунтування комплексного лікування хворих на розацеа	79
5.1 Стандартна терапія	79
5.2 Комплексне лікування із використанням загальної ангіокорегуючої терапії	80
5.3 Комплексне лікування із використанням топічної ангіокорегуючої терапії	81
5.4 Комплексне лікування із використанням загальної та топічної ангіокорегуючої терапії	82
Розділ 6 Клініко-лабораторні результати лікування хворих на розацеа	84
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів	112
Висновки	133

	16
Рекомендації	135
Список використаних джерел	136
Додаток А Акти впровадження	162
Додаток Б Список публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію дисертації	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОЗ	– антиоксидантний захист
БАС	– біологічно активні сполуки
ВНС	– вегетативна нервова система
ГМ	– головний мозок
СМ	– спинний мозок
У. б.	– умовні бали
УФО	– ультрафіолетове опромінення
цАМФ	– циклічний аденозин-3', 5'-монофосфат
цГМФ	– циклічний гуанозин-3', 5'-монофосфат
ЦНС	– центральна нервова система
APUD	– система захоплення та карбоксилювання амінів
DNIES	– дифузна нейроімуноендокринна система
Ca ⁺⁺	– іони кальцію
K ⁺	– іони калію
l-E	– лей-енкефалін
LT	– лейкотрієни
m-E	– мет-енкефалін
Na ⁺	– іони натрію
PERT	– післяеритемна телеангіектазія
PG	– простагландини

ВСТУП

Актуальність теми. Рожеві вугрі (розацеа) відносяться до розповсюджених хронічних запальних захворювань шкіри, при якому ушкоджується переважно область обличчя та характеризується прогресивним перебігом із персистуючою еритемою, телеангіектазіями з епізодами запалення, які проявляються у вигляді папул, пустул, а іноді – й вузлів [15, 68, 99, 125], що потребує ретельного відношення до диференційної діагностики дерматозу [82, 163]. Найбільш часто страждають жінки, хоча в тяжких випадках захворювання переважно у чоловіків може розвинути ускладнення дерматозу у вигляді ринофімі [35, 51, 104]. Етіологія захворювання до кінця остаточно не з'ясована, а в патогенезі розацеа провідна роль відводиться судинним розладам, патології шлунково-кишкового тракту, дисфункції ендокринної системи, психосоматичним та імунним порушенням, а також низці різноманітних екзо- та ендогенних провокуючих факторів [41, 56, 102, 162]. Ці чинники є однією із причин недостатньої ефективності лікування хворих [57, 100, 116, 202].

Значення судинного компонента в патогенезі розацеа є різновекторним і вважається, що саме за рахунок рефлекторної дії низки аліментарних факторів (алкоголь, прянощі, гарячі напої) викликається розширення кровоносних судин обличчя – т. з. приливи [33, 187]. У той же час є дані про те, що порушення регуляції мозкового впливу на кровоносні судини шкіри обличчя можуть також відігравати в патогенезі розацеа особливу роль, так як при цьому розвивається затримання перерозподілу кровотоку та венозний стаз в ділянці лицьової вени. Саме ці обставини дають підстави більшості авторів вважати, що в основі патогенезу захворювання лежить ангіоневроз з переважним ушкодженням судин обличчя, як одне із проявів вегето-судинної дистонії [108, 194, 216]. При цьому передбачається, що як кровоносні, так і лімфатичні судини шкіри первинно не залучаються до запального процесу, а ділятація судин може бути обумовлена впливом інсоляції на сосочковий шар дерми – т. з. актинічний еластоз [91, 120, 155]. Важливу роль у вищезазначених судинних реакціях наділяють

вазоактивним пептидам (у тому числі нейропептидам з протилежно спрямованими механізмами дії – енкефаліни, субстанція Р), а також таким вазоактивним сполукам як брадикінін, простагландини та інші [8, 137, 176]. У той же час, ці механізми на сьогодні є недостатньо з'ясованими і потребують подальшого вивчення з метою розробки на цій основі патогенетично обґрунтованих методів корекції виявлених порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом інтегративної комплексної науково-дослідної роботи Сумського державного університету та Одеського національного медичного університету: «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» (номер державної реєстрації 0116U008932). Дисертантом особисто виконано фрагмент, що присвячений з'ясуванню нових аспектів патогенезу та клінічних особливостей перебігу розацеа і розробці та апробації на цій основі комплексного лікування хворих із використанням ангіопротекторної терапії.

Мета та завдання дослідження. Мета – підвищення ефективності лікування хворих на розацеа шляхом комплексної диференційованої терапії на підставі з'ясування ролі вазоактивних медіаторів простаноїдної та нейропептидної природи.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі задачі:

1. Вивчити епідеміологічні та клінічні особливості перебігу розацеа у обстежених хворих.
2. Дослідити вміст у крові хворих на розацеа біологічно активних сполук простаноїдної та нейропептидної природи.
3. З'ясувати взаємозв'язки між ступенями змін досліджених біологічно активних сполук і особливостями клінічного перебігу розацеа у обстежених хворих.
4. Розробити диференційовану методику лікування хворих на розацеа з використанням загальної та топічної агіокорегуючої терапії та визначити

патогенетичні механізми її впливу на досліджені показники простаноїдної та нейропептидної природи.

5. Дослідити клінічну ефективність комплексного лікування хворих на розацеа з використанням методів ангіокорегуючої терапії у найближчому періоді спостереження.

6. З'ясувати вплив розробленої методики комплексної терапії хворих розацеа на досліджені показники вазорегуляторних систем організму.

7. Вивчити віддалені наслідки лікування обстежених хворих на розацеа.

Об'єкт дослідження: розацеа.

Предмет дослідження: патогенетичні та клінічні особливості перебігу розацеа; показники вазорегуляторних молекулярних систем у хворих на розацеа; діагностика та лікування хворих на розацеа.

Методи дослідження: загальні клінічні (з'ясування скарг, анамнезу захворювання та життя, аналіз суб'єктивних і об'єктивних даних обстеження, постановка діагнозу, контроль ефективності лікування) та лабораторні (клінічні аналізи крові, сечі, калу, біохімічні та серологічні аналізи крові); психологічні (анкетування для визначення наявності/відсутності дисморфофобії); мікробіологічні (мікроскопічні дослідження осередків ураження шкіри на *Demodex*); імуноферментні (простаноїди, нейропептиди); статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У хворих на розацеа

Вперше використано при обстеженні хворих на розацеа комплексне дослідження ангіорегуляторних біологічно активних сполук (нейропептидів, ейкозаноїдів, кінінів).

Вперше у хворих на розацеа встановлено зв'язки між клінічними особливостями перебігу дерматозу і дослідженими показниками вазорегуляторних сполук.

Вперше використано в системі лікування хворих на розацеа комплексне призначення загальної та топічної ангіокорегуючої терапії.

Вперше вивчені механізми впливу розробленого комплексного лікування хворих на розацеа з використанням загальної та топічної ангіокорегуючої терапії на досліджені показники вазорегуляторних сполук організму.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено, науково обґрунтовано та запропоновано новий спосіб лікування хворих на розацеа, який полягає в комплексному призначенні загальної та топічної терапії з використанням ангіопротектору (Флебодія) та топічної дарсонвалізації, що дає змогу покращити найближчі (у 1,8 раза частіше забезпечити клінічне одужання та значне покращення) і віддалені клінічні результати (у 1,7 раза знизити частоту виникнення рецидивів) та попереджає розвиток більш тяжких форм дерматозу.

Основні положення дисертації впроваджено в практику роботи: Медичного центру «Еледія» (м. Суми), КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер Одеської обласної ради», а також у педагогічний процес кафедр: шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і Дніпровського державного медичного університету; дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Разом із науковим керівником, професором Куц Л. В. визначено мету і задачі наукових досліджень. Здобувачем самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз даних вітчизняної та світової наукової літератури. Дисертантом самостійно проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та лікування 107 хворих на розацеа, облік і статистичну обробку показників результатів загальних клініко-лабораторних і спеціальних обстежень, особисто написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Автором особисто сформульовано всі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. Із наукових праць, опублікованих у співавторстві, в

дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: «Твій дерматологічний ребус» (Дніпро, 2019); «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (Одеса, 2020); Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (Одеса, 2020; 2021); XXIV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020); «Теорія, наука і практика» (Токио, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі: 10 статей у наукових виданнях (6 – у моноавторстві), що входять до міжнародних наукометричних баз даних наукового цитування CORE, Російський індекс наукового цитування, CrossRef, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, WorldCat (у тому числі 1 – Web of Science та 7 – за кордоном); 6 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 170 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та двох додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 135 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 22 таблицями, 10 рисунками. Список використаних джерел містить 244 найменувань, з них 116 – кирилицею та 128 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ РОЗАЦЕА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Основні ланки етіології та патогенезу розацеа

Розацеа займає від 2% до 8% у структурі дерматологічної захворюваності і виявляється у осіб активного працездатного віку, нерідко – резистентна до лікування, що супроводжується хронізацією перебігу дерматозу [14, 21]. Суттєвою клінічною особливістю розацеа є ураження центральних відділів обличчя з утворенням стійких проявів у вигляді еритематозної, папульозної, пустульозної висипки, телеангіектазій, що негативно впливає на психоемоційний стан хворих [30, 105, 231]. Серед відомих екзогенних чинників, що впливають на розвиток розацеа (інсоляція, дія високих температур, нераціональне косметологічне лікування, активація розмноження у шкірі кліщів роду *Demodex* та ін.), суттєве значення мають і ендогенні впливи: – конституційні ангіопатії, ендокринні розлади, вегетативні дистонії, захворювання травного тракту, імунні порушення [89, 104, 122, 168].

Актуальність проблеми підкреслювалась на багатьох міжнародних форумах і в публікаціях з різних точок зору [188, 230], зокрема, у відношенні значення механізмів старіння шкіри [26], генетичного контролю [94, 140] та інших аспектів [36, 61, 64, 77].

Актуальними є і підходи, які враховують такі чинники, що сприяють розвитку розацеа, як: дисрегуляцію вродженої ланки імунної системи [48, 127, 199, 243]; підвищення чутливості сенсорних нервів до температурних впливів та УФ-радіації [217]; гостра їжа та етанол [40]; ферментопатії [214]; підвищення колонізації *Demodex folliculorum* [65] та кількості бактерій кишечника [161, 233, 235], у тому числі – роль його нормобіоти у розробці методів відповідного лікування [172, 207] з використанням перш за все

пробіотиків [81, 154] та пребіотиків [124, 152, 156].

Передбачається, що «індукована еритема та вазоділятація» при розацеа спричиняється через залучення антимікробних пептидів [44, 171, 185, 197], протеаз, нейропептидів [200]; роль *Helicobacter pylori* не підтверджено, але дизрегуляція мікробіому може мати вплив на розвиток розацеа [24].

Зовнішній екологічний стрес здатен зменшувати ефективність антиоксидантів та антиоксидантних ферментів, які спрямовані на негативацію ефектів реактивних форм кисню, що виникають від таких чинників [117, 149].

Проблеми, які турбують хворих на розацеа, нерідко подібні тим, які виникають і при вульгарні акне [135, 143, 221, 226], і тому проводяться дослідження відносно: дієт [134, 153, 183, 232]; гігієнічного догляду [203, 244] та використання засобів косметичного плану [222]; механізмів рецепторної, ферментативної, гормональної та інших видів регуляції шкіри [179]; психофізіологічного стану [201, 210]; профілактики розвитку депресій [19, 111, 160, 224] та рубців [112, 157, 223, 229].

Розацеа (від лат. – «подібний розі») має й інші синоніми (acne-rosacea, rosaceus та ін.), а назва «рожеві вугрі» використовується все рідше [50], так як захворювання має мало спільного з вульгарними акне, але доволі часто з ними існує одночасно [6, 16, 25, 95].

Причини розвитку розацеа остаточно встановити не вдається [32, 42]. За даними одних вчених – це інфекційне хронічне запальне захворювання сальних залоз та волосяних фолікулів шкіри обличчя у поєднанні із підвищеною чутливістю капілярів дерми до тепла, яке ушкоджує переважно людей зрілого віку, на початку якого спостерігаються так звані приливи, і пізніше – телеангіектазії та інші прояви дерматозу. За даними інших авторів інфекційний генез розацеа не підтверджується, і увага приділяється судинним, нейроендокринним та іншим патогенетичним чинникам захворювання [20], і в його патогенезі відіграють 5 груп факторів: судинні порушення [87], патологія органів травлення, ендокринні дисфункції [78, 79, 227], психосоматичні розлади [184].

Незважаючи на те, що безпосередній вплив алкоголю, гарячих напоїв, гострих страв, кави, цитрусових не доведено, ці продукти рекомендується виключати як такі, що провокують появу еритеми і, стимулюючи слизову оболонку шлунка, рефлекторно розширюють судини обличчя; незважаючи на те, що антибактеріальна терапія ефективна, етіологічна роль бактерій не доведена – вміст пустул у більшості випадків стерильний, а наявність грамнегативних бактерій свідчить лише про тяжкість захворювання [49]; підвищений вміст порфіринів в секреті сальних залоз обличчя може викликати фотодинамічне пошкодження структурних елементів шкіри, і у поєднанні з низкою інших причин – актинічний еластоз [131, 141, 150, 240].

Як і при інших дерматозах, увага приділяється факторам взаємодії між клітинами, які є задіяними в патогенезі розацеа – цитокіни [53, 59], пептиди [34, 54] та інші [169, 181, 211, 218] і можуть бути чинниками ускладненого перебігу дерматозу. Окрім цитокінів за фізіологічних умов імунна система контролювано продукує і такі антимікробні молекули як кателіцидини у відповідь на стимули з навколишнього середовища (у тому числі – й УФО), але при розацеа їх продукція значно збільшується, причому деякі форми з них мають вазоактивну та прозапальну дію. Спотворення реагування на УФО-подразнення також погіршує перебіг захворювання, так як при цьому пошкоджуються судини та екстрацелюлярний матрикс шляхом генерації реактивних кисневих сполук та металопротеїназ і, як наслідок, розвитку запалення шкіри [148, 217]. Значення приділяється молекулярним факторам відношення клітин шкіри між собою та з екстрацелюлярним матриксом [151], їх участі в проявах запалення шкіри, еластозу, а також ролі сигнальних молекул, зокрема – інгібіторам тирозинкінази та RAS/RAF/MEK/ERK і EGFR-сигналів [189, 204].

Стосовно міжклітинних відносин в процесі ангиогенезу слід зазначити, що моноклеарні периферичної крові можуть трансформуватися в ендотеліоцити (феномен трансдиференціювання), а завдяки поліпотентним стовбуровим клітинам, які циркулюють у кровотоці та можуть вбудовуватися

в ушкоджені ділянки судинного ендотелію і стимулювати проліферацію ендотеліоцитів, ініціюється утворення нових мікросудин. Одним із синтетичних аналогів поліпептидів пупочного канатику є сполука Sh-Olgopeptide-72 (Wharton Jelly Peptide P199), що розглядається як стимулятор поділу та диференціації клітин епідермісу та дерми, впливає на вікові характеристики шкіри, стимулюючи поповнення її клітинних структур при введенні препарату в шкіру ін'єкційним шляхом, виснажений пул фібробластів ремоделює екстрацелюлярну складову, синтезуючи колагени, еластин та глікозаміноглікани [225].

З ключових структурно-функціональних мішеней розацеа недостатня увага приділяється структурно-функціональним особливостям сально-волосяного комплексу [237], перш за все з урахуванням того, що до його складу належать і клітини Меркеля, які у вигляді накопичень знаходяться в епітелії волосяного фолікулу поблизу волосяної воронки і в них виявляються пептиди та нейроспецифічні сполуки, які й свідчать про їх ендокринну функцію (метионін-енкефалін, субстанція Р). Е. Ф. Барінов та співавтори [5] наголошують на тому, що на сьогодні практично відсутні фундаментальні дослідження ролі циклічних змін волосяних фолікулів у відношенні патогенезу розацеа, але ці зміни супроводжуються ремоделюванням перифолікулярних сіток судин та нервів, а також дерми.

Дослідження цих аспектів на думку авторів можуть сприяти новій трактовці як реактивних змін судинного русла шкіри та механізмів регуляції гемодинаміки в артеріальних і венозних судинах її шарів з верифікацією порушень кровопостачання похідних шкіри, так і механізмів розвитку нейропатій (сенсорних та автономних), які супроводжують розвиток розацеа. Врахування механізмів вазорегуляції може дозволити обґрунтувати методи корекції захворювань, пов'язаних із ангіопатіями різного генезу. Так як еферентні закінчення ВНС розташовані на судинах та залозах шкіри і задіяні в механізмах дисрегуляції нервово-судинного та сально-волосяного комплексів при розацеа. Дерма також відіграє важливу роль в механізмах

утворення та руйнування компонентів екстрацелюлярного матриксу.

Іншою ключовою мішенню патогенезу розацеа є нервово-судинний комплекс, у якому потужною рефлексогенною зоною є сітка капілярів і через регуляцію стану судин нервовою системою координується обмін різноманітних медіаторів не тільки в крові, але і в цих структурах. Мають значення й інші функціональні призначення нервової системи з урахуванням суттєвих емоційних зрушень при цьому дерматозі. На думку М. О. Дашко та О. О. Сизон [32] наявність висипки на видимих ділянках шкіри у пацієнтів викликає клінічні прояви, які свідчать про стресові впливи на рівні реактивної та особистісної тривожності. Ці фактори можуть впливати на інші патогенетичні ланки захворювання, що стає одним із чинників резистентності до навіть сучасних методів лікування [27]. У жінок при цьому за наявності гормональних розладів спостерігаються порушення менструального циклу [52]. На діяльність сальних залоз у них впливають андрогени та ретиноїди, пероксисоми, які активують проліферацію рецепторів меланокортинів, кортикотропінвивільнюючого гормону та рецепторів фактору росту [97]. Важливе значення має пролактинемія, в спричиненні гіперандрогенемії, як одного із компонентів метаболічного синдрому [80] і впливаючи на взаємодію мікробіоти шкіри з Toll-подібними рецепторами та різними імунними факторами [43], що повинно враховуватися в алгоритмі лікування з урахуванням патогенетичних складових захворювання [85].

Функціональні розлади нервової системи, у тому числі емоційного характеру, є одними з факторів, які провокують такий симптом розацеа як почервоніння обличчя – клінічний прояв судинної гіперреактивності. Важливим є також те, що вегето-судинна дистонія судин шкіри спостерігається саме в ділянці іннервації трійчатого нерва, що на думку В. П. Федотова [108] має особливе значення, як свідчення того, що порушення мозкового впливу на тонус судин обличчя перш за все впливає на лицьову вену, що призводить до перерозподілу кровотоку та венозному стазу в області відтоку *venae aсialisive fangularis*, і саме вона відповідає найбільш типовій

топографії розацеа. Саме тому у жінок середнього та старшого віку часто розацеа поєднується з мігренню, від чого може залежати реакція приливів. Ця реакція залежить також як мінімум від 5 груп факторів: реакції великих судин (вена – *jugularis interna*, артерія *carotis communis*); діяльності структур головного мозку; вазоактивних пептидів, у тому числі шлункового тракту; медіаторних біологічно активних сполук, які відіграють значну роль в патогенезі дерматозу (брадикінін, серотонін, гістамін, нейропептиди); активації калікреїнкінінової системи. Припускається, що активація цієї системи в слинних залозах також у певній мірі може пояснити обмежену локалізацію приливів в області обличчя. Важливим у відношенні цієї системи є те, що кініни в надзвичайно малих концентраціях змінюють тонус судин та підвищують проникливість капілярів, а калікреїн приймає участь в утворенні значної кількості брадикініну, який володіє вазоактивною дією і, таким чином, замикається своєрідне «брадикінінове порочне коло». У цьому зв'язку багато авторів розглядають брадикінін як ефектор розацеа через підвищену чутливість брадикінінових рецепторів на обличчі, чим пояснюють у тому числі переважну локалізацію висипки в цій області.

Л. Д. Калюжна та О. К. Бардова [49] підкреслюють, що розацеа – це хронічний дерматоз обличчя, який характеризується утворенням еритем та телеангіектазій в зонах центральної його частини, появою папул, пустул, що впливає на розвиток соціальної дезадаптації пацієнтів.

Мікроциркуляторне русло шкіри є головною ареною розвитку розацеа і у молодих жінок, у яких методом лазерної флуометрії встановлено, що при еритематозній стадії дерматозу показники мікроциркуляції є підвищеними більш ніж в три рази, що може свідчити про вплив локальної гіперемії в осередках ураження, зменшення варіабельності рівня перфузії, зростання кількості внутрішньосудинних еритроцитів і відображає гіперемічний тип гемодинаміки. При еритемато-папульозній стадії відмічається така ж, але менш виразна, тенденція і це диктує необхідність включення вазоактивних препаратів в систему комплексного лікування хворих.

Не є остаточно вирішеною і проблема наявності телеангіектазій у хворих розацеа [171, 228]. Встановлено, що на ретикулярний варикоз (наявність розширених синявих завитих субдермальних вен діаметром 1-3 мм страждає біля 50% дорослого населення Землі), але на думку багатьох вчених [106, 147] поширення такого ушкодження вен може бути значно більшим, так як до статистичних звітів з цієї проблеми не включаються пацієнти, у яких виявляються телеангіектазії (так звані «вени-павучки» – spider vens), бо більшість із них звертаються до лікаря лише у зв'язку з косметичного незадоволення і не відмічають у себе суб'єктивних відчуттів в місцях їх локалізації на шкірі, і лише у окремих пацієнтів відмічаються локальні ноцицептивні розлади. За класифікацією CEAP (Clinical Etiologic Anatomic Pathophysiologic) і телеангіектазії і ретикулярний варикоз включають до категорії «С», тобто таких ушкоджень поверхневих вен шкіри, які не зумовлюють не тільки суб'єктивної симптоматики, але й трофічних порушень.

Більшість вчених вважають розлади вегетативної іннервації судин шкіри важливим моментом патогенезу розацеа і, зокрема, хронічний його перебіг залежить від локального порушення вегетативного тону судин різного функціонального призначення. Ураження судин обличчя розглядається як ангіоневроз, що є проявом одного із видів вегето-судинної дистонії. Окрім локальних змін у хворих розацеа виявляються і системні порушення мікрогемодинаміки, бо в процесі розвитку нейроциркуляторної дистонії активується кініногенез. Вважається, що брадикініну належить провідна роль у здійсненні ефектів кінінів при розацеа. При розацеа при реоенцефалографії та ультразвуковій доплерографії констатовано виразний гіпертонус артерій голови середнього та дрібного калібру.

На думку патофізіологів, телеангіектазії слід віднести до диспластичних вазопатій, які розвиваються внаслідок пошкодження стінок мікросудин, зв'язаними з порушеннями сполучної тканини судинної стінки (неповноцінність стінки), і вони можуть бути як спадковими, так і набутими. З такої ж точки зору розглядаються і дані про наявність у хворих на розацеа

парезу іннервації мілких судин з наступним розвитком стазу. З урахуванням того, що стаз – це зупинка руху крові в мілких артеріях, венах чи капілярах у відношенні розацеа мова йде про такий його різновид як справжній (капілярний) стаз, чинниками якого як раз і є найбільш часто впливи екзогенних ірритантів (надмірне місцеве тепло і т. п.). Перша стадія розвитку стазу обумовлена рефлекторним спазмом артеріол та скороченням гладеньких м'язів судин під впливом катехоламінів, які виділяються з адренергічних нервів. Друга стадія обумовлена чотирма механізмами (нейрогенний, фізико-хімічний, метаболічний, медіаторний), причому до останнього належать як раз ті з них, що і є важливими в патогенезі розацеа – брадикінін, гістамін, серотонін, простагландини [76]. В перехід від другої до третьої стадій серед факторів важлива роль належить і втраті венулами еластичних властивостей, тобто те, що в літературі зазначається як еластоз. Терміном «парез» зазначається часткова втрата довільних рухів, але стосовно розацеа мова йде в більшій мірі за так звану функціональну денервацію.

Вказаний вище еластоз (при розацеа – актинічний) також відноситься до ангіоневрозів, основними причинами якого є порушення нейроендокринної регуляції. Актинічний еластоз структур обличчя може бути пов'язаний із низкою особливостей: будова судин шкіри в цій зоні залежить від ступеня її рухомості, а більшість артерій та їх петель відповідають ходу сполучнотканинних волокон і мають звиясту форму; капіляри шкіри цієї області як за походженням, так і за своєю функцією є тісно пов'язаними з пухкою сполучною тканиною. Започатковано з метою поліпшення синтезу колагену використання пептидних молекул. Ці пептиди мають сигнальну функцію і приймають активну участь у збалансуванні метаболічних відносин різних клітин шкіри як між собою, так і з екстрацелюлярним матриксом, що й стало підставою для розробки засобів, які з у спіхом використовуються і при ознаках старіння шкіри, перш за все в області обличчя, що спостерігається і у хворих на розацеа.

Навіть у відношенні до класифікаційних ознак розацеа багато авторів

зазначають, що із стадій розацеа (еритематозна, папульозна, пустульозна, інфільтративно-продуктивна) залишаються не з'ясованими остаточно причини саме частих епізодів приливів (перша стадія), які індукуються частіше і легше ніж рум'янець збентеження, а пусковими механізмами таких спалахів можуть бути не тільки емоційні стреси, але і вживання гострої, пряної їжі, алкоголю, інсоляція та температурні коливання. Така транзиторна еритема супроводжується, зазвичай, відчуттям жару та тепла і триває кілька хвилин або навіть годин та зникає безслідно. На протязі кількох місяців, а інколи – і років, еритема стає стійкою (більш насиченою із синюшним відтінком) та більш поширеною (з ураженням шкіри щік, чола, підборіддя), і протягом цього часу розвиваються і стають більш рельєфнішими телеангіектазії. На ділянках ураженої шкіри відмічається дифузне потовщення та з'являються запальні папули, ізольовані чи згруповані, рожево-червоного кольору із наявністю ніжних лусочок та інфільтративної основи у великих із них. Наступною стадією розвитку процесу є поява папуло-пустул та окремих пустул, розповсюджених і на шкіру завушних ділянок, області декольте. Переважно у чоловіків на завершальній стадії може сформуватися і ринофіма. У 20% випадків таким проявам розацеа передують ураження орбітальних ділянок, у 27% спостерігається їх одночасна поява; у 57% ураження шкіри обличчя (без орбітальних областей) є дебютом захворювання. Окремі форми розацеа можуть спричинятися попередньою нераціональною терапією антибіотиками (грамнегативна форма з наявністю множинних фолікулітів із виявленням грамнегативних бактерій в їх вмісті) чи топічними кортикостероїдами (стероїдна форма із наявністю субатрофічних змін шкіри). Більш рідкими окремими формами розацеа є також гранулематозна (люпоїдна) та *Rosacea fulminans* (у жінок віком 20-30 років).

Можливими чинниками саме такої локалізації розацеа можуть стати і фізіологічні особливості шкіри обличчя. В цій зоні найбільш низький електроопір шкіри, епідерміс більш тонкий, в прилеглих до носа частинах щік та чола, а у жінок – і підборіддя, шкіра не має вигляду трикутних та

ромбовидних полів і представлена маленькими поглибленнями, які є власне устьями вивідних протоків вільних сальних залоз, і чим більш вони гіпертрофовані, тим рельєфніше рисунок шкіри обличчя, а при ринофії навіть має вигляд наперстку. На обличчі більш чітко проявляється рожевий відтінок шкіри, що обумовлює оксигемоглобін (пігмент гемоглобіну) за рахунок артеріол, які кровопостачають підсосочковий відділ шкіри. У верхній половині дерми обличчя (ніс, щоки) еластичні волокна можуть бути у вигляді спутаного клубка або мають вигляд глибок різної форми та величини, що розпочинається із 16-річного віку. На обличчі більш висока температура шкіри, що здійснює безпосередній вплив на діяльність потових залоз, а в носогубних складках вона ще вище, так як в цій зоні віддача тепла випромінюванням та теплопровідністю зменшена. Не виключено, що крім вищесказаного, можуть мати значення і ембріональні особливості цієї ділянки шкіри.

Мають значення і всі структурні компоненти сально-волосяного комплексу, локалізовані в зонах ушкодження розацеа, які також мають свої особливості ембріонального розвитку.

Вміст колагену в шкірі з віком, як мінімум із двох причин (зменшення його продукції фібробластами та більш висока швидкість обміну речовин) зменшується [46, 164], що призводить до зниження її еластичності, появи тонких ліній і зморшок [136, 212]. Але, у зв'язку із розміром молекули колагену унеможлиблюється його абсорбція через шкіру [118], і за рахунок місцевого нанесення кремів неможливо досягти необхідних результатів [129], тому згідно досвіду багатьох дослідників ефективним є пероральний прийом гідролізату колагену [158, 208] і може стати корисним і при розацеа, з урахуванням впливу такої методики на ангиогенез [159, 234].

У зв'язку із актуальністю проблеми актинічного еластозу при розацеа [8], слід звернути увагу на особливості змін «еластики» шкіри з віком на відкритих її ділянках і особливо – на обличчі, у тому числі і в капілярах, петлі яких у сосочках зникають, і вони власне є залишками підепідермального

судинного сплетіння, яке також в принципі зникає. Більш глибокі судини малочисленні, їх стінки склерозуються, просвіти нерідко облітеровані з вакуольною дегенерацією. Як в артеріальних, так і в венозних судинах, змінюється еластика (вени – розширені) та іннервація. За рахунок морфофункціональних змін в судинах, а також вищезазначених обмінних процесів, відбувається порушення терморегуляційної функції, що залежать не тільки від теплових, але й судинних центрів в коркових та підкоркових структурах головного мозку (сповільнена та слабка збудливість їх клітин, значне зниження сили гальмівних процесів в корковій динаміці).

Важливими як з клінічної, так і з патогенетичної точки зору є і процеси кератинізації в епідермісі, особливо паракринні механізми регуляції, проліферації та диференціювання, за рахунок субстанції Р, енкефаліну та інших пептидів. Тобто, для з'ясування нових аспектів патогенезу розацеа слід досліджувати ці біологічно активні сполуки.

Однією із найбільш вразливих ділянок при різних дерматозах і розладів міжклітинних кооперацій (у тому числі – при розацеа) є епідермально-дермальний бар'єр [132, 236, 238], порушення якого супроводжують численні захворювання шкіри [37]. Це залежить від низки факторів, пов'язаних із базальною мембраною. За фізіологічних умов посилення проліферації клітин супроводжується прискоренням їх міграції уздовж базальної мембрани (з метою рівномірності їх розподілу). Але, епідермальні стовбурові клітини розташовані не тільки в базальному шарі епідермісу, а (що важливо для патогенезу розацеа) і в перешийку волосяного фолікула, що може мати важливе значення, у тому числі в плані розгляду з нових позицій ролі власне волосяного фолікулу в підтримці такого структурно-функціонального компоненту гомеостазу шкіри як пілосебаційна (волососальна) одиниця (мішень дії гормонів та ворота проникнення інфекції), а також важливих процесів з нею зв'язаних [11].

Гіперплазія сальних залоз при розацеа рідко супроводжується проявами, подібних тим, що спостерігаються при себорейі та вульгарних акне, але вона

може мати значення для інших ознак патофізіологічних змін, які відбуваються – почервонінні та еритемі шкіри, а також в активації кліщів *Demodex*. У відношенні почервоніння та еритеми не виключається, що в секреті сальних залоз при розацеа підвищується вміст порфіринів, що призводить до фотодинамічного ураження різних структурних елементів шкіри (актинічний еластоз).

Стосовно вищесказаного, звертають увагу дані В. А. Савоськіної [92] про те, що порушення кожного з рівнів захисної системи шкіри призводять як до розвитку запальних процесів, так і відсутності звичайної відповіді на ураження. До того ж, будь-яке запальне захворювання частково імітує реакцію на реальні пошкодження, і тому одним із недоліків топічних засобів синтетичного походження, що містять антибіотики та/або глюкокортикоїди, є відсутність ранозагоювальної дії, і тому особливе місце серед лікарських засобів для місцевої терапії посідають препарати природного походження.

Враховуючи велику частку виявлення кліщів *Demodex* у хворих на розацеа, дискутується питання у відношенні їх етіопатогенетичної ролі в розвитку цього захворювання. Якщо наявність 2-3 особин в залозах не відображається на її стані, то 10-20 особин виявляють в гіпертрофованих сальних залозах, і питання про чинники цієї гіпертрофії дискутується. Ці кліщі можуть закупорювати волосяний мішечок, знижуючи таким чином функцію сальної залози, що в уражених ділянках шкіри проявляється ознаками її запалення [88]. Численні дані свідчать також про те, що ці кліщі можуть виявлятися і на здоровій шкірі, тобто є умовно патогенними [66], частіше – у дорослих і частіше – при ознаках себореї, інколи – на шкірі волосистої частини голови, бровах, нерідко – у віях.

Ушкодження демодецидами нагадують такі при розацеа, але мають відмінності (одностороння локалізація, фолікулярні запальні папули або папулопустули), пітіріазіриформне лущення. Кліщі *Demodex* також виявляють при вугровій хворобі, периоральному та себорейному дерматитах (як ускладнення цих дерматозів – поєднана патологія). Важливо розглядати нативний препарат

(зішкріб або секрет залози) в перші 5-10 хвилин після забору).

Часто висловлюється думка про те, що ці кліщі є фізіологічною мікробіотою, але як констатує Б. Г. Коган [56], їх можна віднести і до умовно патогенних мікроорганізмів, а паразитування невеликої кількості демодецид характеризується безсимптомним перебігом (так званий прихований, латентний, паразитизм, який передує клінічним проявам цієї «паразитарної хвороби»). Іншими видами паразитування є «паразитоносійство», але «паразитоносій» набуває несприйнятливості до повторного зараження.

Нез'ясованість багатьох аспектів етіопатогенезу розацеа та недостатня ефективність лікування хворих є одним із чинників хронізації перебігу дерматозу із поглибленням тяжкості клінічних проявів, що супроводжується розвитком психоастеничних станів та неврозів і визначає медико-соціальне значення цієї проблеми [110]. Саме тому в сучасний період наголошується на необхідності вивчення впливу біологічно активних сполук, які є одночасно і факторами міжклітинних відносин, і входять до каскадів як прозапальних молекул, так і молекул-регуляторів діяльності судин мікроциркуляторного русла шкіри та центрів гемодинаміки, що може дозволити розробити способи прогнозування перебігу розацеа з метою вчасного призначення необхідної корекції виявлених порушень [13, 70].

Таким чином, аналіз впливу різноманітних етіопатогенетичних факторів на розвиток розацеа свідчить про те, що ні один із них не є універсальним, тим більше для усіх хворих на цей дерматоз. Захворювання в найбільшій мірі спричиняється певним видом патологічної реакції судин на різноманітні фактори, яка розвивається у відповідь на дію вазоактивних біологічних сполук різних класів (олігопептидів, ейкозаноїдів, катехол- та моноамінів, кінінів та ін.), які діють у комплексі з різноманітними екзогенними ірритантами, що й формує клінічну картину захворювання і потребує відповідного лікування із використанням комплексної диференційованої ангіокорегуючої терапії.

1.2 Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на розацеа

На сьогодні реєструється збільшення частоти розацеа у осіб молодого віку [47], і для клінічної характеристики хворих актуальною є також проблема синдромології, якій надається велика увага на міжнародних конгресах. Це, у тому числі, обумовлено тим, що виділяють принаймні 11 клінічних форм розацеа (еритематозна, папульозна, пустульозна, інфільтративно-продуктивна – ринофіма, офтальморозацеа, стероїдна, гранулематозна, конглобатна, фульмінтативна, грамнегативна, розацеа із солідним персистуючим набряком – хвороба Марбігана), а диференційну діагностику, на думку В. П. Федотова [108], необхідно проводити як мінімум із 22 іншими дерматозами (себорейний та периоральний дерматити; вульгарні та конглобатні акне; синдроми – Рандю-Ослера, Россолімо-Мелькерссона-Розенталя, карциноїдний, Хабера; дискоїдний червоний, туберкульозний та «озноблювальний» вовчак; дерматоміозит, мастоцитоз телеангіектатичний, еозинофільна гранульома, ангіосаркома, ретикулосаркома Готтрона, мілкопапульозна форма саркоїдозу; бешиха, оперізуючий лишай, бромодерма, рубромікоз шкіри обличчя, червона зернистість носу).

Антифосфоліпідний синдром, поряд із іншим (метаболічним синдромом), також є притаманним для розацеа і його виявляють у чоловіків, віком 17-24 років, у яких відмічалась резистентність до терапії акне з використанням топічних і системних ретиноїдів та антибіотиків; часті приливи почервоніння шкіри спостерігаються і при карциноїдному синдромі.

Велика кількість публікацій присвячена синдрому сухої шкіри [90], і згідно даних Л. А. Болотної [13] більше 40% осіб віком старше 15 років мають суху чутливу шкіру, і клінічними проявами цього синдрому є лущення, сверблячка, дрібні зморшки, підвищена чутливість шкіри та відчуття її стягнення. Чинниками його виникнення можуть бути як екзогенні впливи (метеофактори, гігієнічні засоби догляду), так і захворювання шкіри (що спостерігається і при розацеа), а також внутрішніх органів. У відношенні проблеми розацеа важливим

є урахування видів сухості шкіри (непатологічна та патологічна). Непатологічна сухість може бути пов'язана з генетичними та фізіологічними процесами, залежати від сезонних факторів і спостерігається частіше у жінок в період менопаузи; патологічна – залежить від невірної догляду за шкірою, косметичних процедур, метеофакторів, впливу температури навколишнього середовища та тривалого УФ-опромінення, спостерігається при емоційних розладах, ендокринопатіях, синдромі мальабсорбції та інших. Різноманітні ліпіди є одними з ключових патофізіологічних мішеней епідермального бар'єру – це т. з. природний зволожуючий фактор (вільні жирні кислоти), високоспеціалізовані міжклітинні ліпіди – цераміди, холестерин та його ефіри, тригліцериди, сквален [37]. Не менш важливими мішенями патологічних впливів можуть стати інші «зволожуючі» компоненти (гіалуронова кислота), а також білки-регулятори втрати вологи шкірою (профілагрин шиповатого шару епідермісу). Суха шкіра стає одночасно підвищено чутливою, у тому числі це стосується як зниження порогу чутливості щодо ноцицептивних подразників, так і каскаду медіаторів запалення, які звільняються від пошкоджених кератиноцитів та інших клітин, що реагують на такий вид пошкодження.

У середньому серед жінок розацеа виявляється частіше в віковий період 40-60 років, особливо – з ранньою менопаузою, приливами клімаксу. У жінок більш молодшого віку, які страждають розацеа, виявляються нерідко розлади менструального циклу, загострення перед менструацією та/або під час вагітності, що підкреслює роль у патогенезі захворювання статевих стероїдних гормонів. Крім вказаних гормональних порушень можуть виявлятися й інші розлади гуморальної регуляції та клітинної ланки імунітету.

У жінок в останні роки приділяється велика увага у зв'язку із тенденцією до зростання захворюваності багатьох захворювань шкіри у них (у тому числі – розацеа), негативним впливом локалізації висипки на відкритих ділянках шкіри на психоемоційний стан та якість життя пацієнток.

Переважає жінок, які страждають на розацеа, на думку Є. М. Волковой та співавторів [22] та інших авторів [166], не свідчить про реальну захворюваність

серед чоловіків, так як жінки, зазвичай, більш вимогливо відносяться до проблем шкіри в області обличчя та декольте і більш часто звертаються за відповідною допомогою.

Вплив андрогенів (оваріального і надниркового походжень) при цьому захворюванні має особливе значення (у тому числі т. з. рецепторна гіперандрогенія, коли спостерігається підвищена чутливість рецепторів і до нормальної чи навіть зниженої кількості андрогенів). Але причиною гіперандрогенії у жінок можуть бути і такі захворювання як ендокринопатії, а також синдроми склерокістозних яєчників та гіперпролактинемії [28].

Поєднанню з проблемою розацеа процесів старіння шкіри сприяють і запальні процеси в ній – *inflammating* [204, 243]; у процесі старіння мають значення впливи навколишнього середовища (у тому числі й УФО, як при розацеа), ендогенні чинники (генетична нестабільність та епігенетичні порушення, виснаження пулу стовбурових клітин, вкорочення теломер, трофічні розлади, дисфункція мітохондрій та ін.).

До вікасоціюваних змін обличчя, шиї, декольте відносяться: в'ялість шкіри, зморшки, дисхромії та посилення її судинного малюнка.

Надзвичайно важливим є те, що хронічне сонячне навантаження може призводити до так званого еластозу, при якому еластичні волокна руйнуються повністю чи фрагментуються, сплющується епідермально-дермальне сполучення, що клінічно проявляється у тому числі зморшками шкіри. До того ж, в судинах, у зв'язку із хронічним запаленням (яке має місце і при розацеа), активуються ендотеліоцити, що сприяє ремоделюванню судинного русла і підвищенню проникності їх стінок та розвитку інтерстиційного набряку.

П. П. Рижко та співавтори [91] звертають увагу на те, що еволюція старіння шкіри є складним механізмом, який відбувається в кожній її клітині, і при старінні ефективними є курси біоревіталізації.

З урахуванням більш частого виникнення розацеа у осіб старшого віку, яке спостерігалось у минулі роки, і збільшення відсотка цього захворювання у молодих осіб (так зване передчасне старіння), можуть мати значення особливості

морфофункціональних властивостей шкіри в певні періоди – у віці 45 років і старше накопичуються глікопротеїни та кислі мукополісахариди у вогнищах гіпереластозу [8].

Зміни, які настають в шкірі при передчасному старінні, аналогічні тим, що відбуваються і при фізіологічному. Це, у тому числі, відноситься до реакції її судин на дію численних біологічно активних сполук (адреналін, гістамін, простагландини, нейропептиди) та брадикінін, якому надається особливе значення в патогенезі розацеа. Це пов'язано з місцевими ушкодженнями периферичних судин, але в значній мірі – від змін збудження центральних регулюючих апаратів гемодинамічного центру, і це впливає на неадекватні відповіді організму у разі стрес-реакцій (у тому числі від косметичного стресу, що обумовлений наявністю висипки на шкірі обличчя при розацеа). У старіючій шкірі обличчя настають специфічні гістохімічні зміни, які трактуються як ушкодження еластичних чи колагенових волокон або їх загального продукту-попередника, що й стало підставою для виділення окремого терміну «гіпереластоз». Цей «сенільний гіпереластоз» характеризується поступовою «деколагенізацією» – перетворенням еластичних волокон у компактні маси [101].

Дискусійним є і проблема методології встановлення діагнозу розацеа. Ж. В. Королева и В. М. Боровиков [61] рекомендують враховувати основні та другорядні прояви на шкірі при цьому захворюванні: серед основних ознак виділяють еритему (транзиторну та стійку), папули, пустули, телеангіектазії; серед другорядних – відчуття печії, болісність, центрофаціальну локалізацію, набряк, ушкодження шкіри вій та кон'юнктиви, формування фім; вважається, що для підтвердження діагнозу необхідна наявність не менше двох основних та двох другорядних ознак.

Слід також враховувати три важливих клінічних аспекти розацеа: 1) асоціацію захворювання, зокрема – реакцій приливів, які зустрічаються при інших захворюваннях, у тому числі гормонального генезу, реакціями після місцевого використання кортикостероїдів, нерідко – з захворюваннями

себорейної природи, волосяних фолікулів, сальних залоз та маласезіозом; 2) локалізація процесу в так званих себорейних зонах у більшості випадків не супроводжується кількісними змінами секреції сальних залоз; 3) значенням фокального мікробного обсіменіння. За даними В. П. Федотова [108] до типових локалізацій захворювання відносяться прояви ушкодження шкіри обличчя (чоло, ніс, щоки, підборіддя), і провідними симптомами є еритема та телеангіектазії; поява папул, акнеподібної висипки, спостерігається у більш тяжких стадіях. Автор виділяє чотири стадії розацеа: еритематозна, еритемо-папульозна, папуло-пустульозна, вузлувата. Але у багатьох дослідженнях звертається увага і на такий період захворювання, який отримав назву «прерозацеа», і для нього характерним є поява епізодів «приливів» і, зазвичай, хворі страждають на такі прояви давно, і на початкових етапах (продромальний період) їх тривалість складається із кількох хвилин, а в подальшому – збільшується; приливи супроводжуються раптовим почервонінням обличчя та відчуттям печії шкіри.

Окрім аліментарних факторів, прояви захворювання можуть спричинятися екзогенними чинниками (підвищеною інсоляцією – так звані світлові травми, перебуванням на морозному повітрі та впливом інших ірритантів – вітер, сніг та ін.), перегріванням (робота в гарячих цехах чи вдома біля плити, пральної машини), перебування в душних приміщеннях. До факторів, які сприяють появі перших ознак лабільності судин шкіри обличчя, відносяться також емоційні та інші впливи різноманітного характеру.

Після таких епізодів продромального періоду (прерозацеа) поступово формується стійка еритема із вищезазначеними періодами стадійності перебігу захворювання.

Рекомендується враховувати особливості локалізації висипки при розацеа, що нерідко є основним диференціально-діагностичним критерієм як для цього, так і для інших захворювань шкіри [216]. Такий комплекс як локалізація (обличчя), вік (не тільки особи старшого віку, але й молоді) та стать (частіше – у жінок), вплив УФО мають суттєве значення в аспекті з'ясування нових можливих механізмів виникнення та розвитку розацеа.

У цьому зв'язку, серед численних методів лікування хворих на розацеа [23], в сучасний період пропонують нові методологічні та інноваційні підходи [22, 63] до комплексного лікування хворих, у тому числі із використанням метаболічної, ад'ювантної [67, 96], дезінтоксикаційної терапії, кріокапсул, пробіотиків [191, 192, 193, 195], урахування супутньої патології [9, 31, 75, 76].

Присвячено багато публікацій стосовно аспектів використання різноманітних терапевтичних засобів [17, 124]; фотозахисним [39] та тим, які запобігають розвитку еластозу [220]; протизапальній терапії, захисту епідермального бар'єру та впливу на функціональну активність епітеліальних клітин [195]; запобіганню сухості шкіри [171]; підвищенню реактивності організму та антиоксидантного потенціалу, у тому числі в умовах оксидантного стресу [192]; відновленню порушень ліпідного обміну, функціонування судинної та нервової систем [151]. У відношенні деяких принципів лікування, які використовуються в терапії інших дерматозів, вони реалізуються і у випадках поєднаної патології з розацеа захворювань як внутрішніх органів [180], так і шкіри, у тому числі алергічного генезу [193]. Також, у залежності від особливостей клінічного перебігу розацеа, використовуються засоби, які зазвичай (або частково) призначають при інших дерматозах: вульгарних акне [182, 186, 239], у тому числі – тяжких форм з особливостями їх перебігу у жінок [7, 78]; алергодерматозах [4, 12, 138, 139, 146, 173], псоріазі [10, 126, 130]; піодерміях [72], гнійних ускладнень захворювань статевих органів у жінок [18, 74, 115]. Серед новітніх методів пропонуються нанотрансплантація [225], різні види плазмотерапії [29, 213] та склеротерапії [165, 190]. Приділяється увага розробці нових методів лікування ускладнень розацеа [209]; вивчаються проблеми формування резистентності до певних методів терапії [177], але вже на початкових стадіях розвитку дерматозу перевага віддається судинним засобам. Згідно із протоколом надання допомоги таким хворим (наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.), крім судинних препаратів їм рекомендують призначати антипаразитарні засоби, десенсибілізуючу та вітамінотерапію, топічні засоби, проводити лікування супутньої патології. В системі комплексної терапії можуть

використовуватися антибактеріальні препарати системної дії, себосупресори (ретиноїди, антиандрогени), препарати для покращення кератинізації та інші. Із фізіотерапевтичних методів рекомендуються ротаційний та кріомасаж, електрокоагуляція, лазеро-, мікрофонова та челективні імпульсна фототерапія, ендоназальний електрофорез, а також плазмоферез.

Комплексного підходу потребують проблеми лікування у разі наявності у хворих на розацеа клінічних проявів ураження шкіри, таких як: синдром сухої шкіри та «стероїдчутлива шкіра» [90], андрогензалежні синдроми [128, 145], старіння шкіри (зокрема, одним із сучасних підходів до лікування вікових змін шкіри та так званої проблемної шкіри є використання аутоплазми, збагаченої тромбоцитами).

Багато повідомлень про використання при розацеа офіційних лікарських препаратів, таких як «Акнетин» [69], «Акневак» [11], «Розамет» [103], а також засобів, які традиційно використовуються при цьому захворюванні – системні ретиноїди [114], метронідазол [73]. Але навіть за допомогою використання інноваційної технології LIDOSE (твердий розчин) у виробництві такого ретиноїду як «Акнекутан» не вдається уникнути можливості його тератогенної дії, хоча за більш меншим вмістом ізотретіоніну він є біоеквівалентним «Роакутану» [22]. Використання лікарських засобів (зовнішньо) залишається бути актуальним, про що свідчать дані багатьох авторів, у тому числі з урахуванням уражень шкіри в області обличчя [170, 219]; при цьому враховуються як переваги, так і недоліки окремих із них – антибактеріальних [142], топічних кортикостероїдів, косметичних засобів [144].

Із засобів не тільки місцевої, але й системної дії, патогенетично обґрунтовано використання препаратів метронідазолу, які забезпечують комплексний ефект, як у відношенні порушень з боку шкіри, так і травного каналу, хоча повністю всі механізми такої дії ще не поточено [81].

Метронідазол входить до складу комплексного препарату для місцевого застосування «Стоп-Демодекс бальзам» [49] разом з такими інгредієнтами, які володіють зволожуючою дією, що посилює протизапальний ефект

метронідазолу (гіалуронова кислота, D-пантенол, вітаміни А та Е), а також фітоінгредієнтами з кератопластичною дією (березовий дьоготь), сприяючими швидкому регресу висипки без утворення рубців (екстракт кори білої іви, гамамелісу та ромашки).

Кутасевич Я. Ф. та Маштакова І. А. [68] підкреслюють, що у багатьох протоколах та публікаціях по лікуванню розацеа наголошується на тому, що ефективність зовнішньої терапії залежить від вибору лікарського засобу, урахування ускладнень дерматозу [142, 221]. Запобігти розвитку більшості побічних ефектів ретиноїдів може призначення їх в низьких або середніх дозах [101].

Відповідно до європейських та американських настанов (2016 р.) ізотретиноїн рекомендують при тяжких або при середньотяжких формах перебігу дерматозу [186, 197], при цьому необхідно попередньо роз'яснювати можливі побічні ефекти його застосування [60, 114].

Яремкевич Р. Р. та Андрашко Ю. В. [116] зазначають, що незважаючи на ефективність застосування ретиноїдів, лише 30% пацієнтів погоджуються на лікування ними під час першого візиту, 30% категорично відмовляються від них, 40% починають лікування ними лише при неефективності терапії іншими методами, що диктує необхідність всебічного лікарського інформування хворих з метою попередження розвитку ретинофобій.

Сучасні методики, які використовуються в косметології та естетичній медицині [133], включають такі методи як регенеративна терапія, карбокситерапія [38, 45, 215], ремоделювання [43], компресійні [62, 241]. Також в косметології використовується велике різноманіття пілінгів різних видів [123, 178, 242], у тому числі сучасних [113, 167, 174], із застосуванням біоактивних пептидів [176]. Але, незважаючи на удосконалення різноманітних категорій пілінгів, дерматологи нерідко бояться їх використовувати, у зв'язку із можливим розвитком побічних ефектів та/або ускладнень. С. Diehl [135], з метою досягнення успішних результатів дерматокосметологічних засобів та профілактики ускладнень у разі використання пілінгів, вважає що слід чітко

обрати той його вид, який найбільш точно відповідає типу шкіри хворого й показанням до лікування. У цьому зв'язку Запольский М. Е. та співавтори [43] відмічають, що використання лазерів дозволяє дозовано діяти на біотканини з урахуванням змін в осередках пошкодження шкіри, у тому числі таких як запалення, патологічна проліферація, неоангіогенез, атрофія [239].

Аналізуючи вищенаведені дані стосовно недоліків існуючих методів лікування хворих на розацеа, слід зазначити, що є перспективним використання препаратів рослинного походження. Наприклад, «ЛокоїдКрело» (від «крело» - кремний лосьйон) є емульсією «масло в воді» і поряд з енхансером пропіленгліколем (полегшує penetрацію лікарських речовин) містить надзвичайно цінний продукт – масло бурячника, що має рекордно великий (до 25%) вміст гама-ліноленової кислоти, що і обумовлює його репаративні властивості [63].

До препаратів рослинного походження належить і ендотелон [58] – це стандартизований екстракт кісточок винограду, який містить 14 інгредієнтів і використовується при венозній та лімфатичній недостатності, що може стати важливим і для лікування хворих на розацеа, так як багаторічне використання вазокоректорів (зокрема і нікотинаміду – водорозчинного амідного ізополу вітаміну В₆) свідчить про їх ефективність при багатьох проблемах шкіри косметичного плану – вульгарних акне, гіперпігментаціях, а також при патології шкіри, яка залежить від негативного впливу УФ-опромінення. До таких препаратів відноситься й ангіопротекторний засіб – Флебодія, патогенетичне обґрунтування використання якого може бути обумовлено тим, що при розацеа є клінічні ознаки застою як венозного (стійкість еритеми та червоно-синюшний її колір), так і лімфатичного (лімфедема при хронічному перебігу, лімфоплазматичні інфільтрати в дермі та ін.), але таких досліджень у відношенні цього захворювання не проводилося.

Отже, з урахуванням вищазазначеного, використання в системі комплексного лікування хворих на розацеа загальної та топічної ангіокорегуючої терапії препаратами природного походження є патогенетично обґрунтованим і

перспективним напрямком, який може дозволити суттєво підвищити ефективність лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів при цьому захворюванні.

Таким чином, з урахуванням розповсюдженості захворюваності на розацеа, нез'ясованості багатьох ланок етіопатогенезу, превалюванням порушень різних вазорегулюючих систем організму хворих і резистентності їх до стандартної терапії, тенденції до зростання частки персистуючого перебігу дерматозу, великої кількості методів та засобів лікування, ця патологія шкіри є актуальною проблемою сучасної дерматології, що обумовлює необхідність подальших досліджень з метою розкриття нових механізмів патофізіологічних порушень гомеостазу пацієнтів та розробити на цій основі новий напрямок загальної та топічної терапії, який дасть змогу підвищити ефективність комплексу лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів і покращити якість життя хворих на розацеа.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Михайлюк К. А., Сарайрех А. А. С. Ноцицептивні реакції при ознаках старіння шкіри. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)*: Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна, 9-10 квітня 2020 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 76.

2. Сарайрех А. А. С. Структурно функціональні паттерни розацеа. *XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р., м. Тернопіль, Україна, 2020. С.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальні клініко-лабораторні дослідження

Методологічно обстеження хворих розацеа проводилося у відповідності з вимогами МОЗ України та Гельсінської декларації 1964 р. і її більш пізнім поправкам, рекомендацій міжнародної ради з гармонізації належної клінічної практики (International Council for Harmonization Good Clinical Practice) відносно «Дотримання етичних стандартів для досліджень за участю людей» (погодження комітету з етики, інформаційна згода хворих).

У жінок, хворих на розацеа, згідно прийнятих міжнародних рекомендацій стосовно критеріїв діагностики цього дерматозу (США, 2002) виявлялися типові клінічні прояви захворювання, які були локалізовані переважно в центральнo-фасціальній області (еритеми, телеангіектазії, папуло-пустули). Обстеження пацієнток включало: 1) опитування для визначення можливих тригерних факторів; 2) зішкріб зі шкіри обличчя для ідентифікації кліщів *Demodex*; 3) загальний та біохімічний аналіз крові (білірубін та його фракції, тригліцериди, холестерин, аланінамінотрансфераза, аспаргатамінотрансфераза, фосфатаза лужна, креатинін, глюкоза); 4) консультації суміжних спеціалістів (гастроентеролога, ендокринолога, гінеколога та ін.); 5) оцінку дермального статусу проводили за допомогою «шкали діагностичної оцінки розацеа», яка враховувала виразність еритеми, кількість папул та пустул, телеангіектазій, сухість шкіри, набряк обличчя, суб'єктивні відчуття (печія, поколювання та ін.). Кожний симптом оцінювали від 0 до 3 умовних балів – у. б. (0 у. б. – відсутність прояву; наявність помірного ступеня виразності – 1 у. б., середнього ступеня – 2 у. б., високого ступеня – 3 у. б.; сума оцінок проявів ділилася на їх кількість і отримували середній ступінь тяжкості захворювання в у. б. до та після першого курсу лікування. Для оцінювання віддалених наслідків терапії порівнювали також частоту та ступінь виразності рецидивів захворювання до та

після її початку (у тому числі необхідність проведення додаткових його курсів та змін методики, яка використовувалася раніше у разі такої необхідності); ця шкала була удосконалена з додатковим включенням до неї інших клінічних даних, на які скаржилися хворі, або які були встановлені анамнестично.

Проводилися обов'язкові та рекомендувалися додаткові лабораторні дослідження. Відхилення від норми в гемограмі периферичної крові та при загальному біохімічному аналізі крові не виявлено.

Критеріями включення хворих у дослідження були: жінки, що досягли 20-річного віку із еритемато-телеангіектатичною або папуло-пустульозною стадіями розацеа із неускладненим перебігом; здатність пацієнток до адекватної співпраці із лікарем; інформована згода хворих на участь у дослідженні.

Критерії виключення: відсутність вищезазначених вимог; діагностований демодекоз; хворі з вузловою стадією розацеа (ринофіма) та тяжкими ускладненнями дерматозу (розацеа-кератит та ін.); жінки в період вагітності та лактації та з наявністю клімактеричних та мігреноподібних приливів; відсутність на момент дослідження інфекційних захворювань, шкідливих звичок, хронічної патології органів і систем в стадії загострення; некомпенсована супутня патологія; прийом нерекомендованих для системного лікування засобів менш ніж за один місяць та на протязі дослідження.

2.2 Психологічні дослідження

Психологічні дослідження у хворих на розацеа проводили з метою встановлення наявності/відсутності дисморфофобії із використанням методики анкетного опитування за Г. В. Бочаровою-Мараховською та співавт., 2010 [18], і яка передбачає 4 варіанти відповіді на запропоновані 15 запитань в діапазоні від 0 до 3 умовних балів (у. б.).

При підрахунку загальної суми балів на наявність дисморфофобії вказує отриманий діапазон у. б. в межах від 8 до 31 і більше, при цьому ступінь її вираженості відповідає: «незначному» – від 8 до 15 у. б.; «помірному» – від 16 до

30 у. б.; «вираженому» – 31 у. б. і вище (максимальна сума – 45 у. б.); сума ж балів, що не перевищує 7, вказує на відсутність дисморфофобії.

2.3 Імуноферментні дослідження

Дослідження вмісту у крові ейкозаноїдів (простагландинів E2 і F2-альфа) та нейропептидів (субстанції P і лей-енкефаліну) проводилися у 52 хворих та 30 – контрольної групи практично здорових осіб за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (утворення на твердій фазі багатошарового комплексу у наслідок почергових імунохімічних реакції із наступною детекцією у результаті ферментативної реакції). Кров з кубітальної вени забирали в об'ємі 10 мл (згідно до згоди пацієнтів) зранку натще, після чого одразу проводили її центрифугування із додаванням 0,5 мл розчину трилону В (2 г трилону В (Sigma) і 0,8 г хлориду натрію доводили до рН=7.4 0,1 М NaOH – до 100 мл бідистильованої води) півгодини (прискорення 3000 g; рефрижераторна центрифуга К-23 – Німеччина) із температурним режимом +4 °С, у подальшому – тубували по 0,5 мл у промарковані напередодні пластикові пробірки типу Епендорф 1,5 мл; зберігання – у морозильній камері з температурним режимом –20 °С (транспортування проводилось при температурному режимі, що не перевищував –5 °С, а розморожування для подальшого проведення аналізу – при 18-20 °С). Згідно алгоритмів проводили сам аналіз у відповідності до інструктивних положень тест-систем: Substance P (BCM Diagnostics, США); Leu-Enkephalin (LifeSpan BioSciences, США); Prostaglandin E2 та Prostaglandin F2 alpha (R&D Systems, США).

Показники імунологічних досліджень у контрольній групі осіб були: субстанція P – $(4,36 \pm 0,06)$ нг/мл; лей-енкефалін – $(5,70 \pm 0,07)$ нг/мл; – $(6,50 \pm 0,42)$ пг/мл; PGE₂ – $(446,7 \pm 10,2)$ пг/мл; PGF_{2α} – $(99,4 \pm 4,2)$ пг/мл.

2.4 Статистична обробка одержаних результатів

Статистичне опрацювання даних дослідження проводили на омп'ютері (ліцензована програма «STATISTICA® for Windows 6.0»; StatSoft Inc., ліцензія №

AXXR712D833214FAN5) із використанням параметричних та непараметричних методів, визначалися: середні значення (M), їх похибки (m); достовірність різниці (p – критерії Манна-Уїтні, Вілкоксона; статистично значимі – 95 %, $p < 0,05$); коефіцієнти кореляції (r – критеріями Пірсона і Спірмена) [86].

РОЗДІЛ 3

ДАНІ ЗАГАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ПСИХОЛОГІЧНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА ДО ЛІКУВАННЯ

Під спостереженням знаходилося 107 жінок, хворих на розацеа, віком від 20 до 55 років з хронічним рецидивуючим перебігом захворювання (осіб чоловічої статі до груп дослідження не включали).

Враховували, що відносно розацеа є численні класифікації з різними підходами щодо діагностичних критеріїв цього захворювання: на підставі характеру морфологічних елементів та поширеності запального процесу (шість клінічних форм – гладенька, локалізована, поширена, локалізована з глибокими папульозними та пустульозними елементами, локалізована із трансформацією в ринофіму, поширена із глибокою папульозною і пустульозною висипкою); основних особливостей клінічного перебігу та патоморфологічних змін (чотири форми – еритематозна, папульозна, пустульозна, інфільтративно-продуктивна); на підставі урахування етіопатогенетичних факторів (чотири стадії – прерозацеа з почервонінням шкіри, судинна розацеа з еритемою та телеангіектазіями, запальна розацеа з утворенням папул і пустул, пізня розацеа з розвитком ринофіми; як відокремлена форма – розацеа очей).

Найбільш розгорнутими є класифікація розацеа, розроблена з урахуванням рекомендацій Nacional Rosacea Society Expert Committee (American Academy of Dermatology, 2002), згідно якої виділяються основні та додаткові симптоми та ознаки захворювання. Із них до перших відносяться: гіперемія (транзиторна еритема), персистуюча еритема, телеангіектазії, папули/пустули; до додаткових – жар, поколювання, набряк обличчя, сухість шкіри обличчя та інші (з урахуванням критеріїв виключення такі з них не перераховані як окулярні симптоми, фімозні зміни та інші) – так звані критерії ROSCO (ROSaceal COncensus). За цією класифікацією виділяють чотири підтипи (еритематозно-телеангіектатичний, папуло-пустульозний, фіматозний, офтальмологічний) та

один варіант розацеа (гранулематозний). В клінічній практиці вищезазначені класичні прояви цього дерматозу також зазначають як послідовні стадії (еритематозно-телеангіектатична, папуло-пустульозна, пустульозно-вузлова) і, окрім цього (згідно так званої розгорнутої класифікації розацеа), розглядаються відокремлені форми – стероїдна, гранулематозна, грамнегативна, конглобатна, фульмінантна, розацеа зі значним персистувальним набряком, а також крім ринофіми (носа) виділяють гнатофіму (підборіддя), метафіму (лоб), отофіму (вухо), блефарофіму (повіки) [8, 104].

Ретельне анамнестичне дослідження дозволило виявити, що у всіх хворих відмічалися так звані приливи раптового почервоніння (з відчуттям жару, тепла, поколювання) шкіри обличчя, які з'являлися задовго до появи інших ознак дерматозу, в подальшому – під впливом трьох груп «провокуючих» факторів: різноманітних екзогенних (зовнішніх) чинників, а також ендогенних: емоцій (частіше негативних), розладів менструального циклу, тобто, приливи були обов'язковим і самим раннім із видимих симптомів захворювання.

Такі прояви раптових приливів у типовій для розацеа локалізації осередків ушкодження спочатку обмежувалися назолабіальною областю, тривали від декількох хвилин до декількох годин та безслідно зникали. Ця реакція почервоніння незалежно від того, чим вона була викликана, невдовзі з'являлася повторно. Саме повторне рецидивуюче почервоніння шкіри обличчя у схильних до розвитку розацеа осіб розцінюється як «прерозацеа» (якщо враховувати патофізіологічні класифікаційні аспекти дерматозу за J. K. Wilkin, 1994 – послідовність стадій розацеа: прерозацеа, судинна, запальна, пізня розацеа). Ця, так звана «лівідна приливна еритема» (transient-erythema, прерозацеа), з кожним наступним її рецидивуванням після періодів ремісії (які продовжувалися у хворих більш старшого віку інколи місяці та роки), поступово ставала більш насиченою, нерідко переходила на оточуючі ділянки шкіри обличчя («синюшна приливна еритема»; persist-erythema), а у 4 (3,7%) відмічався ціаноз в цих ділянках у холодні дні.

На місці еритем з'являлась помірна інфільтрація і так званий феномен

PERT (posterythema-revealed teleangiectasia – післяеритемна телеангіектазія), тобто – весь комплекс васкулярного етапу розвитку розацеа, і саме наявність телеангіектазій (за даними хворих) стала найбільш вагомим чинником появи у них ознак психоемоційних розладів, які були виразнішими у групі жінок більш старшого віку; таку стадію захворювання зазначають як «еритематозно-телеангіектатична».

Поступово на такому фоні у частини жінок (64 – 59,8%) виникали спочатку ізольовані та хаотично розташовані, а потім і згруповані рожево-червоні вузлики (папули) куполоподібної, напівшаровидної або округлої форми, нерідко – вкриті ніжними лусочками, більшість із яких пізніше нагноювалася (пустулізація). У окремих пацієнток (16 – 14,9%) в зоні ушкодження шкіри відмічався незначний її набряк, який не супроводжувався суб'єктивними відчуттями (так званий «стерильний поверхневий дермальний субклінічний целюліт», так як вміст з шкіри цих ділянок та з папуло-пустул при обстеженні у лікаря згідно даних цих пацієнток був стерильним); таку стадію захворювання зазначають як «папуло-пустульозна».

Із клінічних проявів, які виявлялися у обстежених жінок, залишаються не з'ясованими остаточно причини саме частих епізодів приливів (перша стадія), які індукуються частіше і легше ніж рум'янець збентеження. Таке почервоніння (гіперемія, еритема), як зазначалося вище, супроводжувалося, зазвичай, помірно виразними локальними відчуттями (жару, тепла, поколювання) в ушкодженій зоні обличчя і тривало кілька хвилин або навіть годин та зникало безслідно (так звані розацеа-приливи). На протязі кількох місяців, а інколи, у окремих пацієнток – і років, еритема ставала стійкою (більш насиченою із синюшним відтінком) та більш поширеною (з ураженням шкіри щік, чола, підборіддя), і протягом цього часу розвивалися і ставали більш рельєфнішими телеангіектазії.

З метою об'єктивізації ступеня тяжкості перебігу захворювання та статистичного порівняння даних обстеження, вищезазначені приливи, як один із критеріїв цього дерматозу (у випадку їх рецидиву це зазначається як стадія прерозацеа) оцінювали кількісно в умовних балах (у. б.), з урахуванням

методики визначення ступеня тяжкості розацеа по В. П. Адаскевичу та співав. (2004), але з доповненнями, так як ця методика розрахована на оцінку і офтальмологічних проявів, а таких хворих в групу спостереження не було включено (критерії виключення).

Враховували такі прояви захворювання, які анамнестично відмічали пацієнтки на шкірі (почервоніння, «судинні прожилки», вузлики/гноячки, набряки/інфільтрації шкіри в зонах ушкодження обличчя), а також суб'єктивні відчуття, пов'язані із приливами, емоційне та поведінкове реагування, при цьому ступені їх змін уніфікувалися у відповідності з найбільш прийнятою системою оцінки проявів в клінічній практиці (помірний, середній, високий ступінь тяжкості) і, відповідно, оцінювалися як: 1 у. б., 2 у. б., 3 у. б. З урахуванням цього при оцінці (анамнестичній) ступеня тяжкості проявів першого приливу (в у. б.) при його наявності використовувались такі критерії:

1) місце появи почервоніння/гіперемії/еритеми шкіри обличчя: назолабіальна складка (1 у. б.); з переходом на щоки (2 у. б.); з переходом і на інші ділянки обличчя/декольте (3 у. б.);

2) вид почервоніння/гіперемії/еритеми шкіри обличчя: лівідна/транзиторна (transient erythema – 1 у. б.); застійна/персистуюча (persistent erythema – 2 у. б.); еритема з ознаками набряку/інфільтрації і появою телеангіектазій (PERT – posterythema-revealed telangiectasia – 3 у. б.);

3) тривалість приливної еритеми: декілька хвилин (1 у. б.); декілька годин (2 у. б.); декілька днів (3 у. б.);

4) частота приливів (1 раз): на кілька місяців (1 у. б.); на кілька тижнів (2 у. б.); на тиждень (3 у. б.);

5) суб'єктивні відчуття: локалізоване відчуття незначно виразного тепла/жару (1 у. б.); легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» (2 у. б.); сверблячка (3 у. б.);

б) емоцієне реагування: незначна «стурбованість» (1 у. б.); «боязність» (2 у. б.); «панічне» (3 у. б.);

7) поведінкове реагування: «поглажування» вогнища почервоніння шкіри (1 у. б.); «потирання» вогнища почервоніння шкіри (2 у. б.); «розчухування» вогнища почервоніння шкіри (3 у. б.).

Всі оціночні умовні бали підсумовувалися, розділялися на кількість використаних критеріїв і, таким чином, отримували середню оцінку ступеня тяжкості: «легкий» (до 7 у. б.); «помірний» (від 8 до 14 у. б.); «виразний» (від 15 до 21 у. б.); при відсутності ознаки/критерію виставлявся 0 у. б.

Анамнестично встановлено, що у всіх жінок перший приступ появи раптового приливу (без видимих провокуючих чинників) проявлявся у обмеженій зоні обличчя (в основному – назолабіальній складці – 1 у. б.), мав вигляд лівідної еритеми (1 у. б.), тривав кілька хвилин (1 у. б.), з частотою один раз на кілька місяців (1 у. б.) з відчуттям легкого тепла або локального жару (1 у. б.), не супроводжувався емоційними та/або поведінковими реакціями (0 у. б.) та безслідно (без лікування) зникав; тобто, середній ступінь тяжкості таких перших приливів оцінювався як 5 у. б. («анамнестична оцінка первинних приливів»). Прояви другого та наступних приступів подібних приливів більшість хворих (86 із 107 – 80,4%) вже пов'язували із дією різних провокуючих факторів (аліментарних, метеорологічних, емоційних, розладами менструального циклу). Із провокуючих екзогенних факторів аліментарного характеру (які мали місце у всіх цих хворих) найбільш частими були зловживання гарячими напоями (чай, кава), кока-коли, прийом алкоголю, вживання страв із смаковими добавками до м'яса, що містять багато глютамату натрію, прянощі, гострі страви; провокуюча дія надмірного ультрафіолетового опромінення (УФО) відмічалася у 14 (16,3%), місцевого теплового впливу (від кухонної плити) – у 11 (12,8%), холоду – у 9 (10,5%), інших ірритантів (дощ, вітер) – у 7 (8,1%); з ендогенних провокуючих факторів рецидивів приливів найбільш частими були – розлади менструального циклу у 33 із 86 (38,4%) та емоційні хвилювання (у 14 – 24,4%).

Тривалість повторних приступів приливів з кожним з них постійно збільшувалась, ділянки почервоніння шкіри обличчя розповсюджувалися поза назолабіальної області (на лоб, щоки, підборіддя), дещо більш інтенсивними

ставали і суб'єктивні прояви – окрім відчуття локального тепла та/або жару у частини хворих відмічалася помірна сверблячка та/або відчуття «повзання мурах» в осередку почервоніння, що спонукало їх розтирати/погладжувати або розчухувати відповідні місця. Практично всі хворі при перших ознаках приливів (а багато і при наступних загостреннях захворювання) проводили самолікування різними зовнішніми засобами (як косметичними, так і медикаментозними, і перш за все кортикостероїдними кремами). Після зміни рецидивів та ремісій таких приливів (незважаючи на самолікування а в наступному і стандартне лікування) у хворих з'являлися чіткі прояви розацеа, і на час курації еритематозно-телеангіектатична стадії дерматозу встановлена у 43 із 107 (40,2%), папуло-пустульозна – у 64 (59,8%). У відповідності з метою та завданнями дослідження, а також критеріями включення та виключення, хворих розподіляли на 2 групи: з діагнозом еритематозно-телеангіектатична та папуло-пустульозна стадія розацеа та з двома віковими підгрупами в кожній із них (репродуктивного – до 35 років і більш старшого – після 35 років) – табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Діагноз та вік хворих на розацеа

Вік (роки)	Еритематозно-телеангіектатична стадія (n=43 – 100%)		Папуло-пустульозна стадія (n=64 – 100%)		Усього (n=107 – 100%)	
	N	%	N	%	N	%
20 – 25	14	32,6	-	-	14	13,1
26 – 35	25	58,1	9	14,1	34	31,7
36 – 45	4	9,3	44	68,7	48	44,9
46 – 55	-	-	11	17,2	11	10,3

Згідно даних табл. 3.1, у жінок репродуктивного (до 35 років) віку еритематозно-телеангіектатична стадія розацеа спостерігалася достовірно

частіше, ніж папуло-пустульозна ($p < 0,05$); у жінок більш старшого віку (після 35 років) відмічалася, відповідно, зворотна закономірність ($p < 0,001$).

Між тривалістю захворювання, віком та стадією розацеа відмічалася певна кореляційна залежність (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Вік, стадія та тривалість захворювання хворих на розацеа

Тривалість захворювання (роки)	Еритематозно- телеангіектатична стадія (n=43 – 100%)		Папуло- пустульозна стадія (n=64 – 100%)	
	хворі до 35 років	хворі після 35 років	хворі до 35 років	хворі після 35 років
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
До 1 року	17 (39,5)	-	-	-
Від 1 до 2 років	14 (32,6)	3 (7,0)	6 (9,4)	-
Від 2 до 5 років	8 (18,6)	1 (2,3)	3 (4,7)	28 (43,7)
Від 5 до 10 років	-	-	-	19 (29,7)
Більше 10 років	-	-	-	8 (12,5)
Усього	39 (90,7)	4 (9,3)	9 (14,1)	55 (85,9)

Згідно даних табл. 3.2, тривалість захворювання до 2 років достовірно частіше спостерігалася у жінок, хворих на розацеа з еритематозно-теленгіектатичною, ніж папуло-пустульозною стадією ($p < 0,001$); від 2 до 10 та більше років відмічалася, відповідно, зворотна закономірність ($p < 0,001$).

Встановлено, що у 39 із 107 жінок, хворих на розацеа (36,4%), був обтяжений генетичний анамнез у відношенні схильності до розвитку розацеаподібних проявів на шкірі у їх батьків, причому одночасно такі порушення спостерігалися у обох із них (у 25 – 23,4%) і, зазвичай, це були такі ознаки як фолікулярний гіперкератоз, алопеція, надмірне оволосіння, наявність телеангіектазій. По материнській лінії у 56 (52,3%) відмічався обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (за гінекологічною та/або гормонзалежною патологією, а також – за ускладненнями перебігу вагітності та/або пологів).

Окрім такого «розацеаасоційованого» обтяженого генетичного анамнезу при аналізі даних обстежених пацієнток, враховували інші чинники, які б негативно впливали на здоров'я батьків до періоду вагітності матері (тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю), і такі фактори відмічались у 52 (48,6%).

У батьків обстежених пацієнток найбільш часто спостерігалася супутня патологія, яка нерідко притаманна і для хворих на розацеа – органів травлення, вегето-судинні розлади (у 47 – 43,9%).

Таким чином, факторами, які могли спричиняти розвиток розацеа у частини жінок, були різноманітні порушення з боку нервової, судинної, ендокринної, імунної систем та внутрішніх органів (травлення, статевих та ін.) їх батьків, а також наявність у них з боку шкіри та її придатків розацеаподібних проявів.

Анамнестично встановлено, що серед перенесених у минулому захворювань були: патологія травного тракту у 36 (33,6%), гепато-біліарної системи – у 25 (23,4%), тиреоїдит (еутиреоїдний зоб) – у 10 (9,3%); гіпотиреоз – у 11 (10,3%); різноманітна патологія нервової системи – у 29 (27,1%); серцево-судинної системи (хронічна ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія) – у 14 (13,1%); захворювання ЛОР-органів – у 9 (8,4%); аднексити спостерігалися у 27 (25,2%); у 25 (23,4%) відмічалася соматична обтяжливність по двом та більше захворюванням у 64 (59,8%).

Детально аналізувалися анамнестичні дані у відношенні формування психоемоційної сфери хворих, так як сучасною особливістю перебігу розацеа є його дебют у осіб жіночої статі більш раннього віку, що супроводжується у них розладами психофізіологічного стану, зумовленими наявністю косметологічного дефекту на шкірі обличчя, на що можуть впливати реакції оточуючих людей (при спілкуванні в сім'ях хворих, з однолітками та іншими особами, які помічають наявність висипки на відкритих ділянках шкіри у пацієток). З цією метою використали опитувальник, який дозволяє в умовних балах оцінити такі зміни (дисморфофобії), методика якого наведена в розділі 2.

При аналізі анамнестичних даних за допомогою опитувальника із визначення дисморфофобії визначали їх наявність. Ступінь виразності дисморфофобії відрізнявся у залежності від віку пацієток (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Середні ступені виразності дисморфофобії у хворих на розацеа (у. б.) у залежності від їх віку

Вік (роки)	Ступінь виразності дисморфофобії			
	у середньому	незначний (8-15 у. б.)	помірний (16-30 у. б.)	виразний (31-45 у. б.)
20 – 25	20,24	5 (60)	5 (100)	4 (124)
26 – 35	17,02	18 (216)	12 (240)	4 (124)
36 – 45	14,75	24 (252)	24 (456)	-
46 – 55	10,64	11 (117)	-	-
Усього	15,79	58 (645)	41 (496)	8 (248)

Як свідчать дані табл. 3.3, середні ступені тяжкості проявів дисморфофобії були меншими у осіб більш старшого віку, що можна пояснити менш виразним їх реагуванням на реакцію оточуючих в сім'ї у відношенні свого захворювання, крім того, незважаючи на те, що вони емоційно реагували на появу у них приливів до шкіри обличчя та наявність висипки в цій зоні, все ж таки на початкових стадіях захворювання це проявлялося в незначній мірі.

Аналіз перебігу рецидивів приливів за даними анамнезу наведено в табл.

3.4.

Таблиця 3.4 – Оцінювання ступеня тяжкості рецидивів приливів (у. б.) у обстежених жінок хворих на розацеа за даними анамнезу (n=107)

Критерії	Хворі на розацеа (n / у. б.)
місце появи почервоніння/гіперемії/еритеми на обличчі	
назолабіальна складка (1 у. б.)	-
з переходом на щоки (2 у. б.)	86/172
з переходом і на інші ділянки (3 у. б.)	21/63
вид почервоніння/гіперемії/еритеми на обличчі	
лівідная/транзиторна (1 у. б.)	13/13
застійна/персистуюча (2 у. б.)	64/128
з ознаками набряку/інфільтрації та появою телеангіектазій (3 у. б.)	30/90
тривалість проявів «приливної» еритеми	
декілька хвилин – 1 у. б.	13/13
декілька годин – 2 у. б.	64/128
декілька днів – 3 у. б.	30/90
частота приливів	
один раз на кілька місяців – 1 у. б.	13/13
один раз на кілька тижнів – 2 у. б.	64/128
один раз на тиждень – 3 у. б.	30/90
суб'єктивні відчуття	
локалізовані відчуття незначного виразного тепла/жару – 1 у. б.	13/13
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	85/170
свербіж – 3 у. б.	9/27
емоційне реагування	
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	26/26
«боязливість» - 2 у. б.	73/146
«панічне» - 3 у. б.	8/24
поведінкове реагування	
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	13/13
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	85/170
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	9/27
Усього	107/1249

Згідно даних табл. 3.4, у пацієток середня оцінка ступеня тяжкості проявів рецидивів розацеа-приливів, які спостерігалися до їх курації з приводу свого захворювання на шкірі («анамнестична оцінка рецидивів приливів»), була (11,7 у. б.), тобто достовірно ($p < 0,05$) вищою (ніж «анамнестична оцінка первинних приливів», яка як і зазначалося раніше, у всіх пацієток рівнялася 5,0 у. б.).

Методологічний підхід для оцінки об'єктивного статусу ґрунтувався на такому ж принципі, який використано при кількісному визначенні ступеня тяжкості приливів, і при цьому враховувалися такі критерії: 1) при наявності еритеми легкої виразності, яка проявлялася в одній обмеженій зоні центрофаціальної локалізації ступінь тяжкості такого прояву оцінювався як 1 у. б., 2) при помірно виразній еритемі та 2-3 таких ушкоджених зон – як 2 у. б., при виразній чи генералізованій еритемі, яка ушкоджує практично все обличчя – як 3 у. б.; 2) наявність слабо виразних поодиноких тонких телеангіектазій діаметром менше 0,2 мм та які займають менше 10% шкіри обличчя оцінювали як 1 у. б.; наявність помірно виразних декількох тонких телеангіектазій та/або більш великих поверхневих судин шкіри діаметром більше 0,2 мм, які займають від 10 до 30% площі обличчя, оцінювали як 2 у. б.; при виразних та великій кількості мілких телеангіектазій та/або наявності великих поверхневих судин шкіри, які займають більше 30% площі обличчя, оцінювали як 3 у. б.; 3) наявність слабо виразного набряку або інфільтрації в області вищеперерахованих змін шкіри обличчя оцінювали як 1 у. б., ці зміни середнього ступеня проявів – як 2 у. б., сильного ступеня (персистуючі) – як 3 у. б.; 4) наявність поодиноких поверхневих папул оцінювали як 1 у. б., більшої їх кількості із одночасними так званими папуло-пустулами – як 2 у. б., наявність більшої кількості папуло-пустульозних елементів – як 3 у. б. Ступінь тяжкості об'єктивних змін на шкірі порівнювався у хворих з різними стадіями розацеа (еритематозно-телеангіектатична та папуло-пустульозна), до них додавалася порівняльна оцінка суми балів суб'єктивних відчуттів емоційного та поведінкового реагування, і загальна оцінка наведена в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Ступінь тяжкості клінічних проявів у хворих на розацеа з еритематозно-теленгіектатичною (Е-Т) та папуло-пустульозною (П-П) стадіями

Критерії (у. б.)	Стадії розацеа		Усього (n=107)
	Е-Т (n=43)	П-П (n=64)	
поширеність еритеми на шкірі обличчя			
в одній зоні – 1 у. б.	-	-	-
в 2-3 зонах – 2 у. б.	43/86	43/86	86/172
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	-	21/63	21/63
телеангіектазії на шкірі обличчя			
поодинокі, тонкі – діаметром <0,2 мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	13/13	-	13/13
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром >0,2 мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	30/60	34/68	64/128
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	-	30/90	30/90
набряк/інфільтрація шкіри обличчя			
слабо виразна – 1 у. б.	21/21	43/43	64/64
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	22/44	21/42	43/86
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у. б.	-	-	-
папули на шкірі обличчя			
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	-	21/21	21/21
кількість > та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	-	34/68	34/68
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	-	11/33	11/33
суб'єктивні відчуття			
локалізовані відчуття незначного виразного тепла/жару – 1 у. б.	8/8	5/5	13/13
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	31/62	54/108	85/170
свербіж – 3 у. б.	4/12	5/15	9/27
емоційне реагування			
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	12/12	14/14	26/26
«боязливість» - 2 у. б.	27/54	46/92	73/146
«панічне» - 3 у. б.	4/12	4/12	8/24
поведінкове реагування			
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	8/8	5/5	13/13
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	31/62	54/108	85/170
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	4/12	5/15	9/27
Загалом (у. б.)	466	858	1324

Як свідчать дані, наведені в табл. 3.5, у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією захворювання середній бал ступеня тяжкості клінічних проявів (в у. б.) складав $10,8 \pm 0,6$, тобто був достовірно ($p < 0,05$) нижчим ніж у пацієток з папуло-пустульозною стадією $13,4 \pm 0,7$, що відповідає і даним інших авторів відносно такого співвідношення за «шкалою діагностичної оцінки розацеа» [35].

Дані загальних клініко-лабораторних обстежень жінок хворих на розацеа не виявили відхилень від фізіологічних значень показників загального аналізу крові, сечі, глюкози крові, функціональних проб печінки; аналіз зішкрібу шкіри осередків її ушкоджень на кліщі роду *Demodex* встановив їх наявність у 82 (76,6%), але їх кількість не перевищувала 7-8 особин у препараті (тобто, була в межах фізіологічних значень).

Практично всі пацієнтки негативно емоційно реагували як на прояви ушкодження шкіри, так і на розлади з боку органів репродуктивної системи, що свідчить про важливість психофізіологічних порушень в патогенезі розацеа.

Встановлені зміни з боку шкіри та репродуктивних органів (поєднані із основними ознаками розацеа) свідчать про важливу роль у патогенезі захворювання статевих стероїдних гормонів у жінок, але слід враховувати, що нерідко у таких пацієток надзвичайно важливим чинником може бути не тільки вплив андрогенів, але й особливе значення має т. з. рецепторна гіперандрогенія, коли спостерігається підвищена чутливість рецепторів і до нормальної чи навіть зниженої кількості андрогенів; причиною гіперандрогенії у жінок можуть бути і синдроми склерокістозних яєчників та гіперпролактинемії.

З урахуванням даних про важливість синдромного підходу до результатів дослідження перебігу розацеа у жінок репродуктивного віку, пов'язаного із порушенням менструального циклу, була проаналізована частота поєднаної патології шкіри та репродуктивної системи у 48 хворих жінок, віком від 20 до 35 років, які страждали на цей дерматоз від 1 до 5 років (пацієнтки консультувалися та обстежувалися додатково у гінеколога, ендокринолога, невропатолога, терапевта) – табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Частота поєднаної патології шкіри та репродуктивної системи у жінок, хворих на розацеа (*- різниця достовірна – $p < 0,05$)

Поєднана патологія	Групи дослідження	
	з порушеннями в репродуктивній системі – 31 (100%)	без порушень в репродуктивній системі – 17 (100%)
Гірсутизм	7 (22,6%)*	3 (17,6%)
Атрофічні стрії	5 (16,1%)*	2 (11,8%)
Алопеція за чоловічим типом	4 (12,9%)*	1 (5,9%)
Фолікулярний гіперкератоз	10 (32,3%)	6 (35,3%)
Гіперпігментації	6 (19,4%)	3 (17,6%)
Періоди нерегулярних менструацій	15 (48,4%)*	-
Масталгії або мастодинії в пременструальний період	22 (70,9%)*	-
Фіброзно-кістозна мастопатія	3 (9,7%)*	-
Гіпоплазія матки	2 (6,5%)*	-
Синдром полікістозних яєчників	12 (38,7%)*	-
Хронічний сальпінгіт	11 (35,5%)*	4 (23,5%)

Як свідчать дані, наведені в табл. 3.6, у жінок, хворих на розацеа, при наявності у них порушень в репродуктивній системі достовірно частіше спостерігаються додаткові зміни на шкірі, які зазвичай спостерігаються при синдромах гіперандрогенії або гіперпролактинемії (гірсутизм, атрофічні стрії, алопеції за чоловічим типом); достовірної різниці між іншими додатковими до основних змін на шкірі (фолікулярний гіперкератоз, гіперпігментації) між цими підгрупами пацієток не було. Достовірною у цих групах була різниця в частоті проявів розладів оваріально-менструального циклу (періоди нерегулярних менструацій; масталгії або мастодинії в пременструальний період) та наявності сальпінгітів.

* * *

За результатами загального клініко-лабораторного обстеження 107 жінок, хворих на розацеа, еритематозно-телеангіектатична стадія дерматозу виявлена у 43 (40,2%), папуло-пустульозна – у 64 (59,8%).

Встановлено, що першою і обов'язковою ознакою захворювання у всіх пацієнток є приливи, які супроводжуються почервонінням певних зон шкіри обличчя та локальним відчуттям у них жару, тепла, поколювання і в подальшому рецидивують з трансформацією різних видів еритем (лівідна, персистуюча), появою телеангіектазій, папуло-пустульозних елементів.

У жінок репродуктивного віку (до 35 років) виявлено високий відсоток наявності поєднаної патології шкіри та репродуктивної системи синдромного характеру (гірсутизм, атрофічні стрії, алопеції за чоловічим типом, синдром полікістозних яєчників), а також розлади менструального циклу, масталгії та мастодинії, які достовірно відрізнялися від таких показників у пацієнтів без порушень в репродуктивній системі.

Встановлено, що наявність приливів та висипки на видимих ділянках шкіри (обличчя, декольте) призводить до розладів психоемоційного реагування жінок, і у всіх обстежених, за даними психологічного опитувальника, виявляються дисморфофобії різного ступеня виразності.

Отже, аналіз отриманих даних клінічного та психологічного обстеження жінок, хворих на розацеа, і визначає даний дерматоз як важливу медичну та соціальну проблему сучасної дерматології, що співпадає з даними літератури і диктує необхідність подальших наукових та клінічних досліджень цього захворювання.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Сарайрех А. А. С. Синдромологічні аспекти розацеа. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 3 (89). С. 16-20. doi:1033743/2308-1066-2020-3-16-20.

2. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Лебедюк М. М., Сарайрех А. А. С., Куц Л. В. Феномен розацеа-приливів. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 2. С. 33-39. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.
3. Kuts L. V., Sarayreh A. A. S., Ashanina I. V., Sovirda O. S., Mykhailuk K. A., Dzygal L. A. «Life quality» indicators in patients with chronic dermatosis. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 72-84. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.5
4. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V. The role of endogenous neuropeptides in the pathogenesis and clinical manifestations of rosacea-tides in women. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2020. Issue 1(4). P. 56-72. doi: 10.26886/2523-6938.1(4)2020.4
5. Sarayreh A. A. S. The clinical significance of the kinetics of cell populations of the polysebation complex in rosacea. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 1 (4). P. 112-127. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.7
6. Сарайрех А. А. С. Нейросудинні патофізіологічні мішені розацеа. *Науковий огляд*. 2020. № 5 (68). С. 19-36.
7. Бочаров В. А., Михайлюк К. А., Іванова М. О., Куц Л. В., Сарайрех А. А. С. Особливості клінічного перебігу розацеа та атопічного дерматиту в південній та північній областях України. *Твій дерматологічний ребус: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Дніпро, 4-5 квітня 2019 р. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2019. № 1-2. С. 39-40.
8. Лебедюк М. М., Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В., Сарайрех А. А. С. Особливості клінічних проявів, перебігу, лікування та профілактики акнеформних дерматозів і демодекозу у мешканців різних кліматичних зон України. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Одеса, 12-13 березня 2020 р. Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 1. С. 107-108.

9. Торган В. С., Ковальонок А. Е., Сарайрех А. А. С. Патофізіологічні чинники розвитку телеангіектазій при розацеа. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених):* Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького, 22-23 квітня 2021 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 124.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОФЕРМЕНТНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА ДО ЛІКУВАННЯ

Незважаючи на численні дослідження у відношенні етіології та патогенезу розацеа, залишаються не з'ясованими аспекти як перших проявів захворювання (розацеа-приливи), так і наступних клінічних змін в шкірі (перш за все – обличчя та області декольте). Ці клінічні симптоми дерматозу практично в усіх пацієнток супроводжуються різними видами емоційного та поведінкового реагування, і можуть свідчити про те, що детермінація різноманітності як основних та додаткових проявів з боку шкіри у жінок, хворих на розацеа, так і клінічних асоційованих проявів з боку інших органів та систем, в значній мірі може залежати від біологічно активних сполук, які володіють не меншим різноманіттям механізмів дії на різні структури організму та їх функції, і одночасно спроможні координувати зусилля цілісного організму на подолання порушень з метою відновлення гомеостазу; саме до таких сполук і відносяться простагландини та ендогенні нейропептиди. У цьому зв'язку необхідність індивідуального підходу до плану обстеження жінок, хворих на розацеа, з визначенням вмісту простагландинів та нейропептидів в сироватці крові є актуальною задачею відносно цього захворювання, і з цією метою було проведено їх імуноферментне дослідження у 52 хворих: 20 – зі збереженими розацеа-приливами під час їх курації (еритематозно-телеангіектатична стадія – у 12; папуло-пустульозна – у 8), 32 – з відсутніми чіткими клінічними проявами розацеа-приливів (еритематозно-телеангіектатична стадія – у 14, папуло-пустульозна – у 18). Обґрунтуванням для такого пропорційного відношення імуноферментного обстеження хворих стало те, що при еритематозно-телеангіектатичній стадії достовірно ($p < 0,01$) частіше зберігалися клінічні прояви розацеа-приливів, ніж при папуло-пустульозній (відповідно, у 12 із 43 – 27,9% та у 8 із 64 – 12,5%).

4.1 Стан простаноїдної регуляції

Імуноферментними дослідженнями встановлено підвищені рівні вмісту у сироватці крові простагландинів (PG) з протилежними механізмами кінцевих ефектів (E2 та F2 α) у всіх 52 обстежених жінок, хворих на розацеа, у порівнянні з показниками контрольної групи, у яких вміст PGE2 складав у середньому $446,7 \pm 10,2$ пг/мл, PGF2 α – $99,4 \pm 4,2$ пг/мл (рис. 4.1 – 4.4).

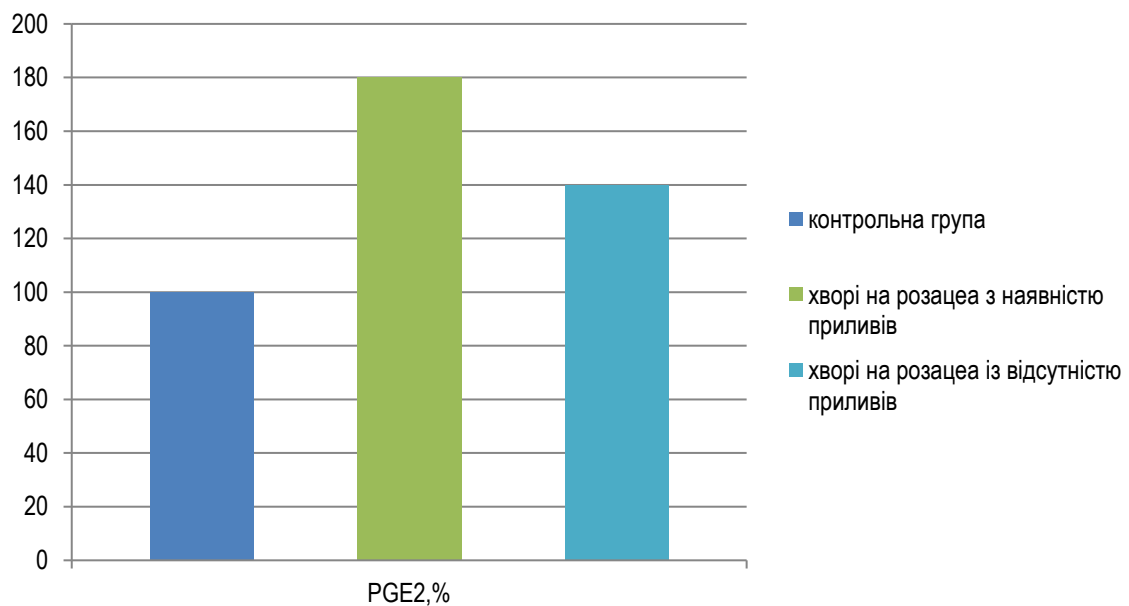


Рисунок 4.1 – Вміст простагландину E2 (у відсотках) у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.1, вміст PGE2 достовірно був вищим у хворих на розацеа з еритематозно-телеангіектатичною стадією (у середньому – $707,9 \pm 49,9$ пг/мл, тобто у 1,6 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю. У той же час, ці показники достовірно відрізнялися у хворих на розацеа зі збереженими під час їх курації приливами і при їх відсутності, і складали (пг/мл), відповідно: $804,1 \pm 32,0$ та $625,4 \pm 35,1$, тобто – збільшеними у 1,8 та 1,4 рази, що достовірно відрізняється як від групи контролю, так і між собою ($p < 0,05$).

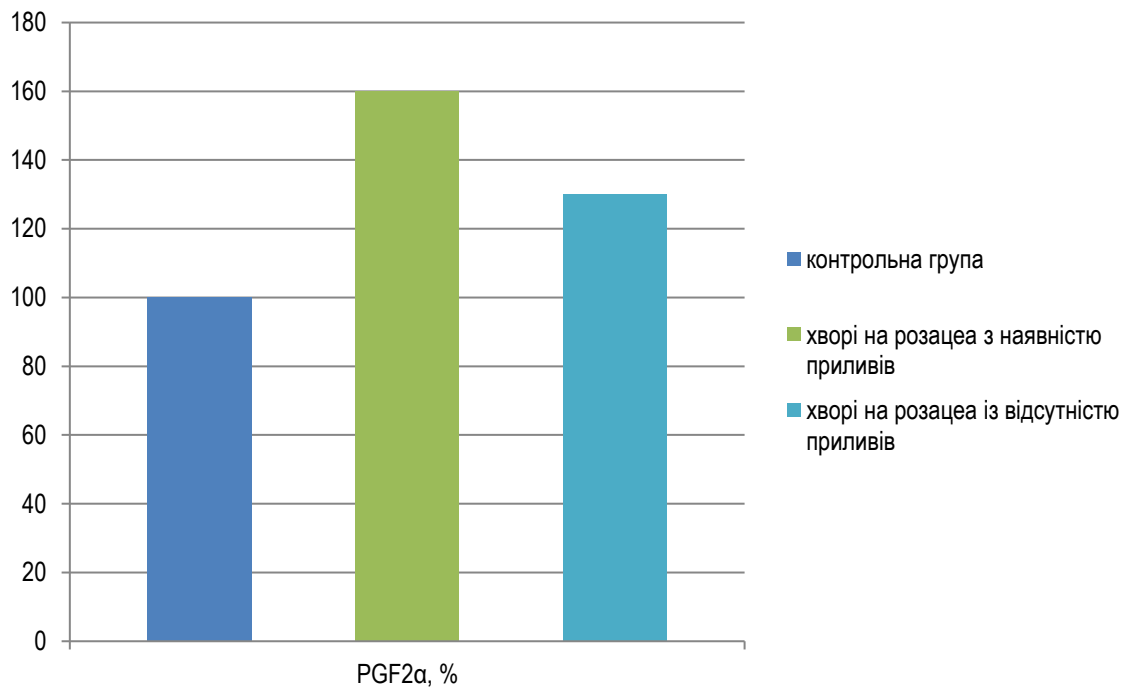


Рисунок 4.2 – Вміст простагландину F2α (у відсотках) у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Наведені на рис. 4.2, дані також свідчать, що і у відношенні вмісту простагландину F2α відмічався його достовірно підвищений вміст у крові хворих на розацеа з еритематозно-телеангіектатичною стадією (у середньому – $143,1 \pm 15,2$ пг/мл, тобто – у 1,4 рази ($p < 0,05$)). Ці показники також відрізнялися у хворих із наявністю та відсутністю розацеа-приливів (відповідно, $159,1 \pm 10,3$ пг/мл та $129,3 \pm 10,1$ пг/мл; $p < 0,05$), тобто були збільшеними у 1,6 та 1,3 рази, що достовірно відрізняється як від показників групи контролю, так і між собою ($p < 0,05$).

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.3, вміст PGE2 також достовірно був вищим і у хворих на розацеа з папуло-пустульозною стадією у порівнянні з групою контролю (у середньому, $577,3 \pm 15,2$ пг/мл, тобто – у 1,3 рази; $p < 0,05$), і ці показники також достовірно відрізнялися у пацієток зі збереженими під час їх курації розацеа-приливами і при їх відсутності, і складали, відповідно –

670,1±18,8 пг/мл та 536,1±16,6 пг/мл, тобто – збільшеними в 1,5 та 1,2 рази, що достовірно відрізняється від показників групи контролю ($p<0,05$) та між собою ($p<0,05$).

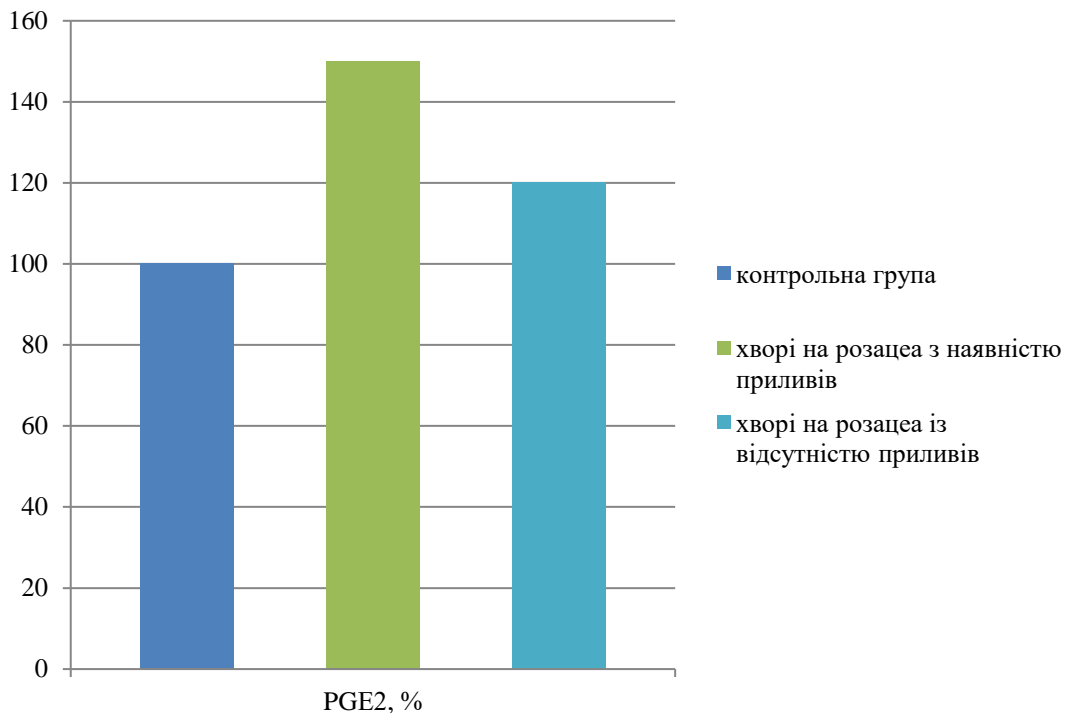


Рисунок 4.3 – Вміст простагландину E2 (у відсотках) у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Наведені на рис. 4.4, дані також свідчать, що і у відношенні вмісту простагландину F2 α відмічався його достовірно підвищений вміст у крові хворих на розацеа з папуло-пустульозною стадією (у середньому – 115,4±9,4 пг/мл, тобто – у 1,2 рази ($p<0,05$)). Ці показники також відрізнялися у хворих із наявністю та відсутністю розацеа-приливів (відповідно, 129,3±13,1 пг/мл та 109,3±10,8 пг/мл; $p<0,05$); тобто були збільшеними у 1,3 та 1,1 рази, що достовірно відрізняється від показників групи контролю у відношенні осіб зі збереженими розацеа-приливами ($p<0,05$), але недостовірно – при відсутності розацеа-приливів ($p>0,05$); достовірно є різниця між даними підгрупами.

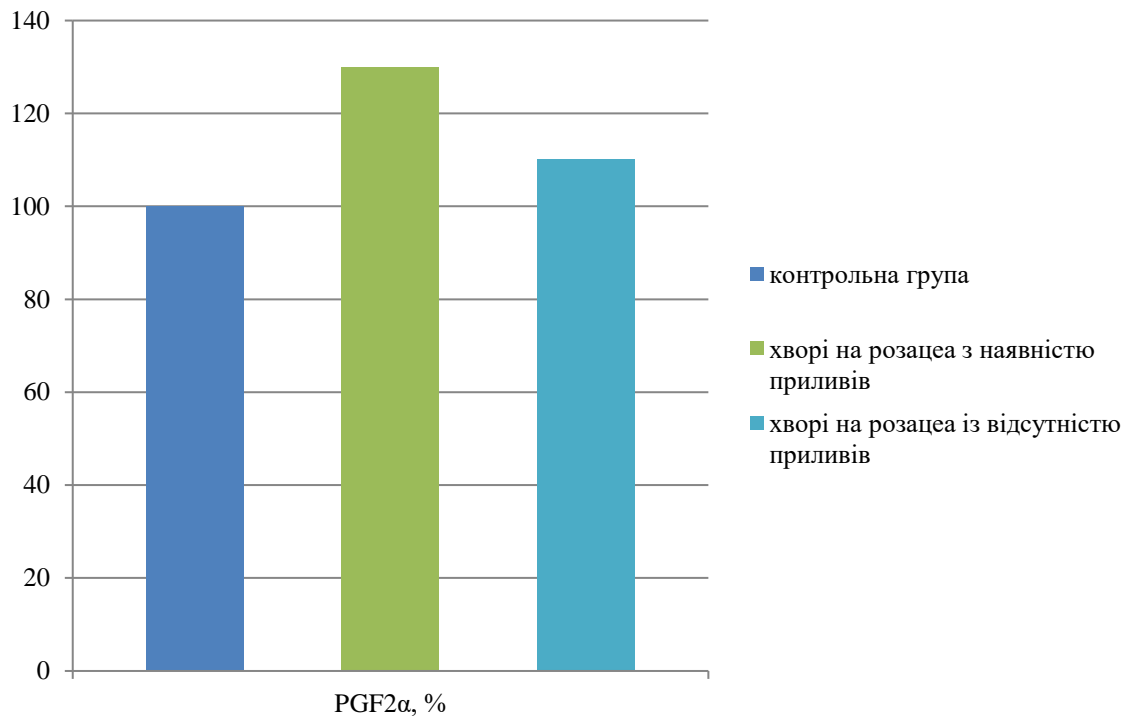


Рисунок 4.4 – Вміст простагландину F2α (у відсотках) у жінок з папулопустульозною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Отримані дані свідчать про те, що комплекс негативних факторів може впливати на регуляторні процеси, які забезпечують баланс фізіологічних співвідношень досліджених простагландинів, які також виконують роль гормонів, що продукуються тета-тканиною та гранульозною яєчників і тому, окрім стероїдних статевих гормонів в регуляції репродуктивної функції жінок задіяні і гормони іншого походження, у тому числі – і метаболіти (простагландини).

У той же час і в шкірі її клітини при певних умовах здатні виробляти регуляторні біологічно активні сполуки, ідентичні таким, що продукуються в ендокринній системі і забезпечують ауто- чи паракринні (тобто – локальні) взаємодії, що має клінічне значення, так як прояви розацеа рідко супроводжуються виразними загальноорганізмними порушеннями. Синтез простагландинів кератиноцитами епідермісу шкіри обличчя при розацеа може

бути також індукований УФО – нерідким провокуючим фактором цього дерматозу. У результаті цього може змінюватися сенсорний прийом у відповідній зоні шкіри і, як наслідок, виникнути реакція судин в дермі та метаболічні перетворення прогормонів чи гормонів з включенням не тільки ауто- та паракринних, але й нейрокринних, а також системних ендокринних ефектів молекулярних сполук, що синтезуються в шкірі.

Дисбаланс в системі проранодів хворих, який може залежати як від пошкодження біомембран клітин структур шкіри обличчя, так і дисрегуляторних змін в роботі гіпоталамо-гіпофізарно гонадної системи, впливає на вазомоторні розлади як у шкірі, так і на різних штабелях центральних структур регуляції функцій гемодинаміки. На зміни збалансованого співвідношення секретуємих у кров гормонів та гормонодів окремі ділянки ієрархічної системи гемодинамічних центрів головного мозку можуть здійснювати топічні зміни, у тому числі – в системі локального мікрокровотоку шкіри, і це впливає на подальші патофізіологічні реакції в ній (стадії запалення та репарації). Окрім функцій потужного вазорегулятора та медіатора запально-репаративного процесу в шкірі, простагландини виконують і модуляторну роль у відношенні чисельних інших біологічно активних сполук (у тому числі – й гормонів, зокрема – біосинтезу та секреції рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону гіпоталамусу, а тобто, можуть впливати і на складний ланцюг нейроендокринних взаємодій гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі); крім цього вони впливають і на інші молекулярні сполуки, які мають важливе значення у патогенезі даного дерматозу (кінінів, статевих гормонів, нейропептидів та ін.) і, таким чином, є задіяними у детермінації клінічних проявів розацеа як місцевих (почервоніння шкіри, еритема, телеангіектазії, папуло-пустульозна висипка, локальні відчуття жару чи тепла в певних ділянках обличчя), так і загальних (приливи).

4.2 Стан нейропептидної регуляції

Імуноферментними дослідженнями встановлено змінені рівні вмісту у сироватці крові нейропептидів з протилежними механізмами кінцевих ефектів (субстанція Р, лей-енкефалін) у всіх 52 обстежених жінок, хворих на розацеа, у порівнянні з показниками контрольної групи, у яких вміст субстанції Р складав у середньому $4,39 \pm 0,06$ нг/мл, лей-енкефаліну – $5,69 \pm 0,07$ нг/мл (рис. 4.5 – 4.8).

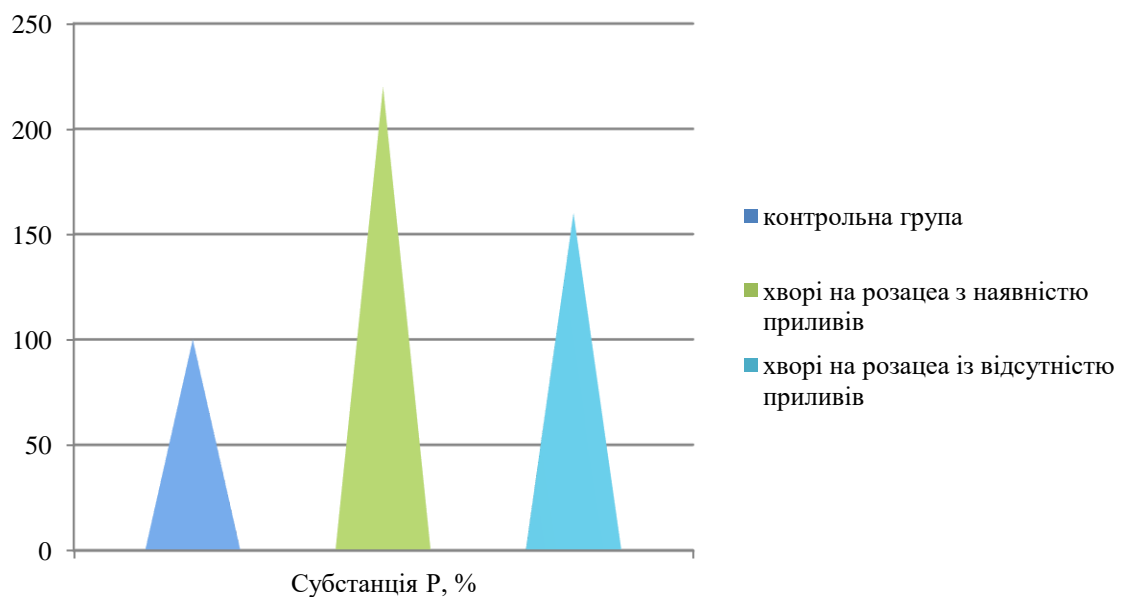


Рисунок 4.5 – Вміст субстанції Р (у відсотках) у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.5, вміст субстанції Р достовірно був вищим у хворих на розацеа з еритематозно-телеангіектатичною стадією (у середньому – $8,30 \pm 0,92$ нг/мл, тобто у 1,9 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю. Ці показники достовірно відрізнялися у хворих на розацеа зі збереженими під час їх курації приливами і при їх відсутності, і складали (нг/мл), відповідно: $9,78 \pm 0,46$ та $7,03 \pm 0,35$, тобто були збільшеними у 2,2 та 1,6 рази, що достовірно відрізняється як від групи контролю ($p < 0,05-0,01$), так і між собою ($p < 0,05$).

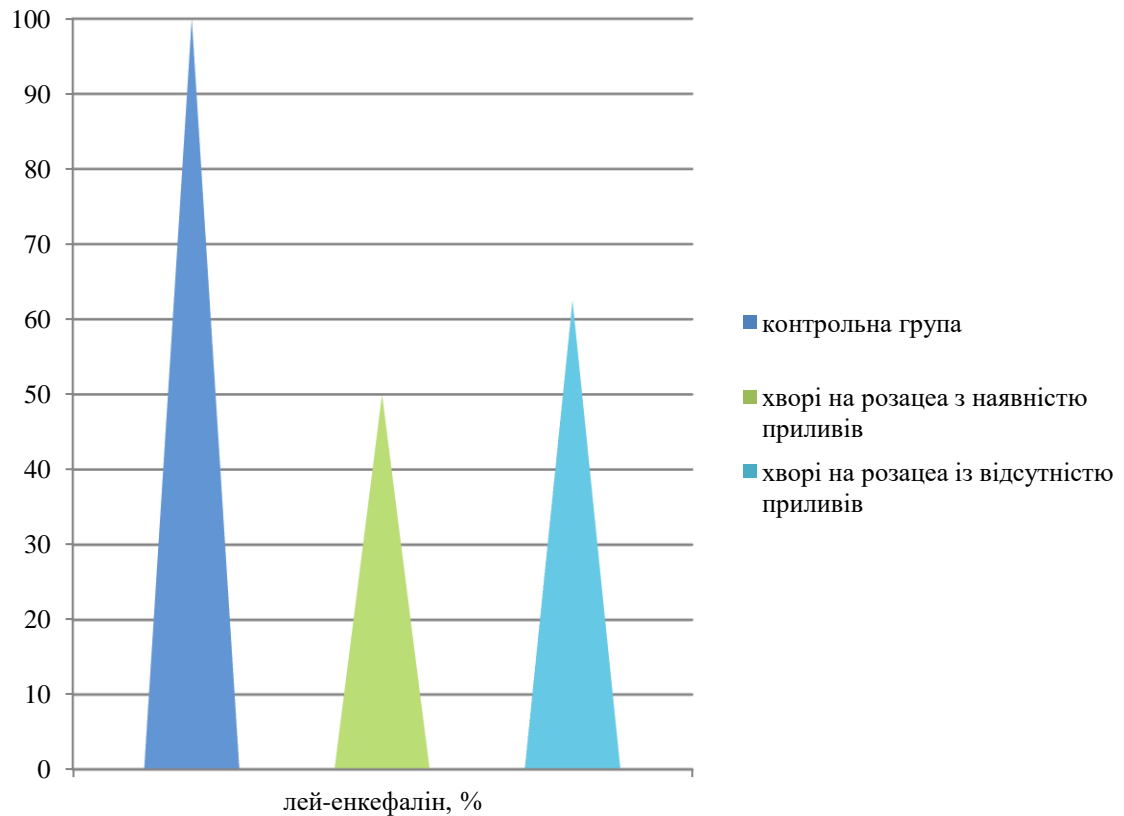


Рисунок 4.6 – Вміст лей-енкефаліну (у відсотках) у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Наведені на рис. 4.6, дані також свідчать, що у відношенні вмісту лей-енкефаліну відмічався його достовірно знижений вміст у крові хворих на розацеа з еритематозно-телеангіектатичною стадією (у середньому – $3,24 \pm 0,42$ нг/мл, тобто – у 1,8 рази ($p < 0,05$)). Ці показники також відрізнялися у хворих із наявністю та відсутністю розацеа-приливів (відповідно, $2,83 \pm 0,11$ нг/мл та $3,60 \pm 0,16$ нг/мл; $p < 0,05$), тобто були зниженими у 2,0 та 1,6 рази, що достовірно відрізняється як від показників групи контролю ($p < 0,05-0,01$), так і між собою ($p < 0,05$).

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.7, вміст субстанції Р також достовірно був вищим і у хворих на розацеа з папуло-пустульозною стадією у порівнянні з групою контролю (у середньому, $6,71 \pm 0,86$ нг/мл, тобто – у 1,6 рази; $p < 0,05$), і ці

показники також достовірно відрізнялися у пацієток зі збереженими під час їх курації розацеа-приливами і при їх відсутності, і складали, відповідно – $7,90 \pm 0,30$ нг/мл та $6,18 \pm 0,31$ нг/мл, тобто – збільшеними в 1,8 та 1,4 рази, що достовірно відрізняється від показників групи контролю і між собою ($p < 0,05$).

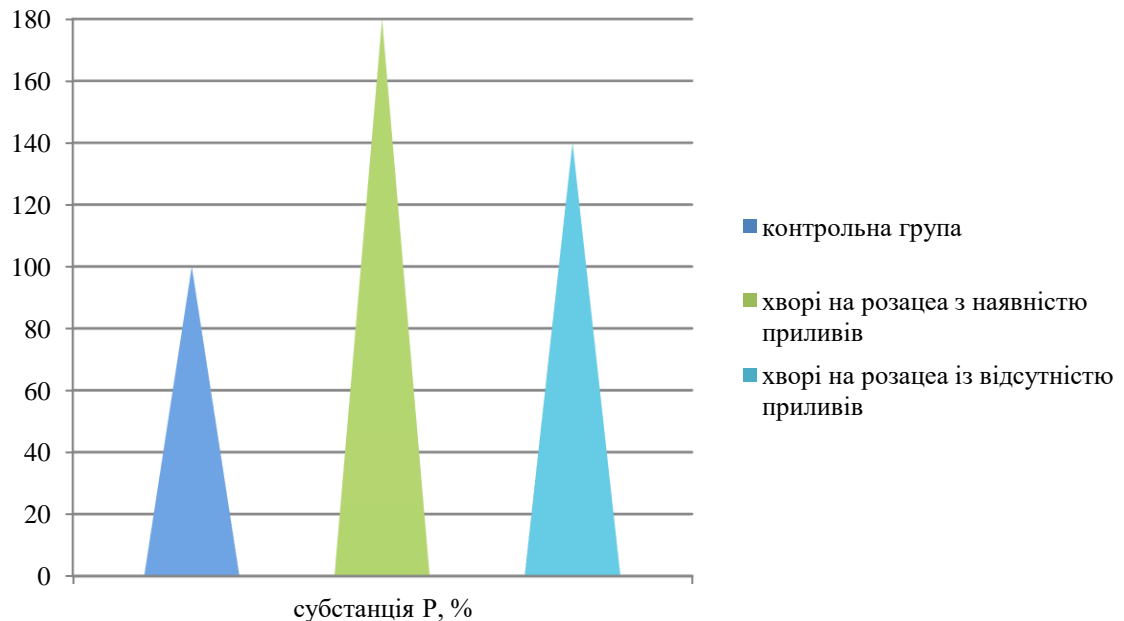


Рисунок 4.7 – Вміст субстанції Р (у відсотках) у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Наведені на рис. 4.8, дані також свідчать, що і у відношенні вмісту лей-енкефаліну відмічався його достовірно знижений вміст у крові хворих на розацеа з папуло-пустульозною стадією (у середньому – $3,69 \pm 0,26$ нг/мл, тобто – у 1,6 рази ($p < 0,05$)). Ці показники також відрізнялися у хворих із наявністю та відсутністю розацеа-приливів (відповідно, $3,40 \pm 0,15$ нг/мл та $3,82 \pm 0,17$ нг/мл; $p < 0,05$); тобто були зменшеними у 1,7 та 1,5 рази, що достовірно відрізняється від показників групи контролю у відношенні осіб як зі збереженими розацеа-приливами, так і при їх відсутності ($p < 0,05$), але недостовірно – між собою ($p > 0,05$).

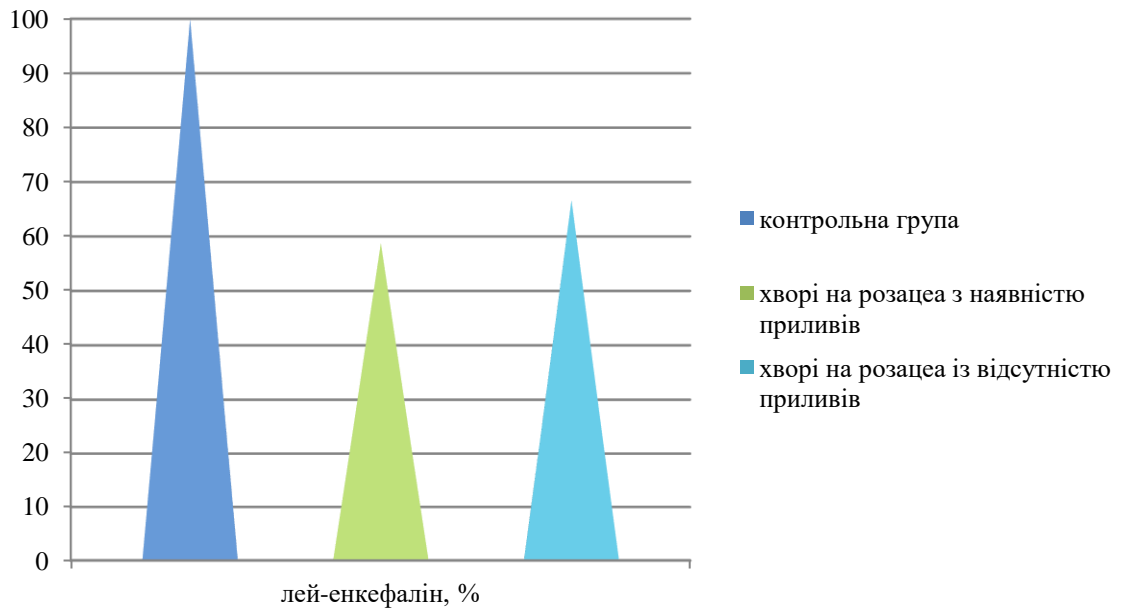


Рисунок 4.8 – Вміст лей-енкефаліну (у відсотках) у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа та осіб групи контролю (100%; абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті)

Отримані дані відносно змін вмісту у сироватці крові не тільки простагландинів, але й нейропептидів, свідчать про те, що клінічні особливості першого прояву розацеа (приливи) у значній мірі можуть залежати і від нейропептидів різного механізму впливу, бо саме їх збалансовані співвідношення забезпечують стан фізіологічного спокою (гомеостатичні рівні) або фізіологічної активності (гомеокінетичні рівні). Ці маркери молекулярних нейропептидних систем регулюють і реакції реагування (емоційного, поведінкового) різних відділів контролю з боку підкіркових та кіркових центрів головного мозку. Пароксизмальний зрив такого контролю може лежати в основі «приступодібності» (раптовості) приливів, їх наступного «хвилеподібного» рецидивування, що супроводжуються негативними емоційними реакціями (переважно з боку центрів лімбічних структур). Розацеа-прилив, який залежить від зриву центрального контролю координації таких функцій нервової системи як ноцицепція, емоції, регуляція поведінки може створити умови для так званої

«функціональної денервації» з розвитком гіперчутливості певних рецепторів на різних рівнях нейроендокринної регуляції, у тому числі – і брадикінінових рецепторів судин, які більшість авторів відносять до головних структурно-функціональних (молекулярних) ефекторів розацеа [8]. Навіть короточасне і в незначній мірі підвищення рівня брадикініну є потужним вазоділататорним стимулом, а в наступному цей вид кінінів може зіграти і роль агоністу, який залучає до каскаду запальної реакції шкіри інші медіатори, у тому числі – простаноїди, що й проявляється клінічно почервонінням окремих ділянок шкіри обличчя та розвитком інших змін шкіри судинного і запального характеру.

У відношенні форм поведінкових реакцій жінок, які страждають на розацеа, слід враховувати, що з позиції сучасної психології їх розглядають як об'єднані в єдиний функціональний блок мотиваційно-емоційні та вегетативні реакції, і таким чином лімбічна система виконує роль не тільки як «емоційного», але й «вісцерального» мозку, причому навіть при збереженні взаємовідносин в порушеній мотиваційно-емоційній системі, вегетативне супроводження може бути неадекватним (у відношенні хворих на розацеа – недостатнім). У значній мірі від порушень необхідного забезпечення адаптивної діяльності лімбіко-ретикулярним комплексом залежить домінування таких феноменів як тривожність, іпохондрія, астения, зв'язаних із характером «мозкового гомеостазу», який визначається взаємовідношеннями активуючих ретикулярних систем і синхронізуючих систем стовбуру мозку та таламусу. Це призводить і до розвитку т. з. «синдрому дисінтеграції». Стосовно того, що у хворих на розацеа, з одного боку, відмічаються помірно виразні локальні ноцицептивні відчуття, з іншої – емоційне реагування, це також розглядається як феномен, який можна пояснити тим, що патологічний процес локалізується у воронці волосяного фолікулу, відмінною структурною особливістю якої є велика кількість клітин локальної нейроендокринної системи (Меркеля), які контактують із нервовими терміналями. Крім того, що ці клітини відповідають за відчуття дотику до шкіри, вони також синтезують як субстанцію Р, так і енкефаліни.

З урахуванням комплексності механізмів розвитку розацеа у жінок за

участю змін в системах простаноїдної та нейропептидної регуляції, підхід до вибору засобів та методів їх лікування повинен бути індивідуалізованим та патогенетично обґрунтованим із використанням вазокорегуючої терапії (загальної і топічної).

* * *

Імуноферментними дослідженнями встановлено, що у обстежених жінок, хворих на розацеа, у порівнянні з фізіологічними значеннями до їх лікування були достовірно змінено вміст у крові простагландинів E2 та F2 α , субстанції P (збільшені рівні) та лей-енкефаліну (зменшені рівні);

Зміна рівнів досліджених показників простагландинів та нейропептидів були суттєво більшими у пацієток із еритематозно-телеангіектатичною, ніж із папуло-пустульозною стадією розацеа.

Порушення в регуляторних системах простагландинів та нейропептидів свідчать про те, що як і для багатьох інших функціональних молекулярних систем, їм притаманні синергізм, дублювання та потенціювання механізмів дії, які впливають на функції певних структур – як регулюючих (загальних та місцевих), так і медіаторних (каскадність прозапального ефекту).

Матеріали даного розділу опубліковано в таких роботах:

1. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V., Bocharov V. A., Lebediuk M. M., Prokofyeva N. B. Prostanoid Modulation of Vasomotor Reactions in Rosacea. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2021. Issue 12 (2). P. 97-102. doi:10.33887/ripbcs/2021.12.2.14.

2. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V. The role of endogenous neuropeptides in the pathogenesis and clinical manifestations of rosacea-tides in women. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2020. Issue 1(4). P. 56-72. doi: 10.26886/2523-6938.1(4)2020.4

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА

Дані, які отримані в результаті клінічних обстежень та лабораторних досліджень жінок, хворих на розацеа, свідчать про необхідність удосконалення методів їх терапії, з метою відновлення порушень в молекулярних системах простаноїдної та нейропептидної регуляції і гомеостатичних клінічних показників здоров'я. Це стало підставою для розробки нового комплексного методу їх лікування з урахуванням індивідуальних особливостей патофізіологічних та клінічних механізмів розвитку дерматозу із дотриманням принципів диференціальної доцільності. Для порівняльної оцінки ефективності запропонованої нової методики терапії жінок, хворих на розацеа, було створено чотири терапевтичні групи.

5.1 Стандартна терапія

Стандартну методику лікування отримували пацієнтки першої терапевтичної групи, до якої було включено 24 жінки, хворих на розацеа, яким у відповідності з прийнятими стандартними підходами (згідно із протоколом надання допомоги таким хворим, наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.) проводилося етапне лікування. При цьому приділялася увага усуненню виявлених етіопатогенетичних факторів, які могли б спровокувати початок, загострення або рецидив дерматозу. Призначалася молочно-рослинна дієта з виключенням екстрактивних інгредієнтів у продуктах харчування. Із седативних препаратів хворі отримували адаптол (по 1 таблетці з рази на добу 10-20 днів), з антигістамінних – фенкарол (по 25-50 мг 3 рази на добу 10-20 днів), з вазоактивних препаратів та імуномодуляторів – біогенні стимулятори (женьшень – по 1 таблетці 1 раз на день протягом 30 днів), комплекси, які містять вітаміни А, С, Р, В1, В6, В12, фолієву кислоту (мультитабс); призначали антибіотики,

частіше – доксіциклін (по 50 мг на добу при еритематозно-телеангіектатичній стадії і по 100 мг на добу при папуло-пустульозній протягом 8 тижнів); для нормалізації мікрофлори кишечника рекомендувався біфідум, біфі-форм (по 1 капсулі 2 рази на добу незалежно від прийому їжі, 20-30 днів). Для топічної терапії поетапно використовувалися гель з вмістом 15% азелаїнової кислоти, гель з 1% метронідазолу та 1% крем Пімекролімусу.

5.2 Комплексне лікування із використанням загальної ангіокорегуючої терапії

Загальна ангіокорегуюча терапія в системі комплексного лікування жінок, хворих на розацеа, використовувалася у пацієток другої терапевтичної групи (27), яким на початковому етапі додатково до стандартної терапії призначався лікарський засіб із фармакологічної групи «Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди» (Код АТХ C05C A03) у вигляді таблеток «Флебодія» (реєстраційне посвідчення № UA/8590/01/01 від 01.08.2018 р., Наказ № 1422/2; фірма-виробник «Innothera Chouzy», Франція) – перорально по 1 таблетці на день вранці перед сніданком (тривалість курсу залежала від ефективності терапії, але у середньому не перевищувала два місяці).

Діюча речовина засобу – діосмін, що відповідає діосміну безводному чистому, завдяки посиленню тропності пристінкового норадреналіну в міоцитах вен/венул підвищує синтез та/або його звільнення, а також інгібує активність катехол-о-метилтрансферази та помірно знижує активність фосфодіестерази, що забезпечує венотонізуючий ефект препарату. Судиннозвужувальна дія діосміну стосується лише венозного та лімфатичного русла і не впливає на тонус артерій; в певній мірі препарат покращує трофіку і мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин за рахунок зниження проникності капілярів та підвищення їх резистентності. Завдяки антикомпліментарній активності, гальмування реакції звільнення пероксид аніонів, зниження продукції ейкозаноїдів, засіб здійснює антиагрегатну та протизапальну дію. Умовами для призначення препарату були

дотримання здорового способу життя, уникнення тривалого перебування на сонці та перегіву, тривале перебування у положення стоячи чи сидячи, підняття надмірної ваги.

5.3 Комплексне лікування із використанням топічної ангіокорегуючої терапії

Третій групі жінок, хворих на розацеа (25) в системі комплексного їх лікування використовувалася місцева (топічна) дарсонвалізація за допомогою приладу для місцевої дарсонвалізації «КОРОНА: апарат для місцевої дарсонвалізації» (виробник ДП «Новатор», м. Хмельницьк, Україна), який забезпечує на виході електричний сигнал у вигляді послідовності імпульсів з наступними параметрами: частота послідовності імпульсів (100 ± 10) Гц; частота заповнення імпульсів (100 ± 50) кГц; амплітудне значення вихідної напруги плавно регулюється від мінімального значення (не більше 8 кВ) до максимального (від 16 до 25 кВ). Апарат працює від сітки перемінного току частотою $(50 \pm 0,5)$ Гц та напругою (220 ± 22) В. Процедури дарсонвалізації тривали від 5 до 10 хвилин (на курс – від 10 до 15 сеансів щоденно) і здійснювали при слабкому відчутті тепла повільними круговими рухами, переміщуючи грибовидний електрод від лоба до носу та підборіддя, по чергово на одній та іншій половині обличчя. Використання процедур було обумовлено інструктивними рекомендаціями до апарату з метою покращення кровообігу шкіри, попередження розвитку зморшок, покращення функціонального стану шкіри та відновлення її еластичності, нормалізації функціонування сальних залоз. Особливістю дії фізичних факторів при використанні цього апарату є те, що основою лікувальної дії при цьому є коронний розряд, який виникає між поверхнею тіла та електродом; при цьому основними діючими факторами такого виду розряду (коронного) є електромагнітне випромінювання в широкій полосі частот (від надтональних до ультрафіолетового спектра включно); високочастотний струм, який протікає в глибині тканин; осциляторний ефект

(ультразвукові коливання слабкої інтенсивності, які виникають безпосередньо в тканині); хімічно активні речовини (озон та окиси азоту в невеликих кількостях). Особливістю дії такого розряду є те, що він розвивається не тільки в повітряному проміжку, але й ендогенно в глибинах біологічних тканин і, зокрема, в шкірі людини, яка містить численні вивідні протоки потових та сальних залоз, останні виступають у якості струмопровідних каналів, що містять електроліти (секрет відповідних залоз). В цих каналах розвивається електричний розряд із утворенням електромагнітних опромінювань та ультразвукових коливань, які здійснюють своєрідний дренаж вивідних потоків (що є патогенетично доцільним при розацеа), тканинне дихання та, окрім цього, нормалізують діяльність ендокринної системи (у тому числі на периферичному та центральному рівнях). У залежності від індивідуальних особливостей шкіри обличчя пацієнток та характеру змін на ній використовувався лабільний спосіб у вигляді дистанційної або контактної методики. При дистанційній методиці електрод розміщували над місцем дії на відстані 0,5-1 см (що забезпечує утворення коронного розряду). При контактній методиці ділянка шкіри попередньо висушувалася та посипалася тальком, потім електрод прикладали до шкіри і легко без нажиму переміщували лінійними або круговими рухами, не відриваючи від поверхні шкіри.

5.4 Комплексне лікування із використанням загальної та топічної ангіокорегуючої терапії

Четвертій групі жінок, хворих на розацеа (31), на фоні стандартного, призначали комплексне лікування з використанням ангіокорегуючої терапії загальної («Флебодія») та топічної (місцева дарсонвалізація) за методиками, описаними в підрозділах 5.2 та 5.3.

* * *

Таким чином, розроблена нова методика індивідуалізованого диференційованого комплексного лікування жінок, хворих на розацеа, при якій з урахуванням отриманих даних клінічного та лабораторного обстежень (встановлення ролі порушень вазорегуляторних молекулярних сполук в патогенезі та клінічному перебігу дерматозу) на фоні стандартної терапії використовується ангіокорегуючий препарат загальної дії (діосмін – «Флебодіа») та топічна (місцева) дарсонвалізація шкіри обличчя, що є патогенетично обґрунтованим при цьому захворюванні.

Матеріали даного розділу опубліковано:

1. Sarayreh A. A. S. Problematic aspects of rosacea treatment and methods for overcoming them. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2020. № 5 (41). P. 5-25. doi: 10.26886/2414-634X.5(41)2020.1
2. Куц Л.В., Сарайрех А.А.С., Бочарова В.В. Ангіопротекторна терапія жінок, хворих на розацеа. *The III th International scientific and practical conference: Theory, science and practice* (October 05-08, 2020). Tokyo, Japan 2020. P. 223-225.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА

З метою оцінки результатів лікування жінок, хворих на розацеа, різними методами використовувалися як стандартна система урахування динаміки клінічних ознак, так і удосконалена нами методика оцінювання клінічного стану хворих за шкалою в у. б. (розділ 3).

Регрес висипки у хворих першої групи (24 жінки), що отримували лікування за стандартним методом, відбувався повільніше ніж в інших трьох групах, і після використання такої терапії з боку морфологічних елементів висипки на шкірі спостерігалось наступне: зберігалася еритема, яка залишалася ярко-виразною та доволі інфільтрованою з чіткими межами, сплющувалися папули, підсихали пустули, але з'являлися і нові елементи висипки; прояви розладів з боку психоемоційної сфери зменшувалися у порівнянні з початковими характеристиками (до проведення стандартного лікування), але у хворих жінок залишалися невдоволення низькою ефективністю проведеною терапією, а також своїм виглядом, зберігалася низька самооцінка (відчуття, що за ними спостерігають, їх виділяють, від них відсторонюються), у результаті чого пацієнтки намагалися пристосуватися до ситуацій, маскуючи прояви змін на шкірі обличчя та декольте косметичними засобами; пацієнтки залишалися бути замкнутими в спілкуванні (перш за все – з чоловіками), у зв'язку із появою відчуття власної неповноцінності (так звані показники «якості життя»). Це диктувало необхідність, з метою досягнення стійкого позитивного клінічного ефекту призначати додатковий курс.

Динаміка проявів розацеа у жінок другої та третьої груп, що отримували лікування із додатковим використанням, відповідно, діосміну – Флебодія (27 хворих) та місцевої дарсонвалізації обличчя (25 хворих), характеризувалася більш швидким регресом морфологічних елементів висипки на шкірі, і до кінця лікування у переважної кількості з них еритема стала блідо-рожевого кольору, а

у окремих пацієнток із ділянками нормального забарвлення шкіри, зникли прояви інфільтрації, папули зменшувалися у розмірах та поблідніли, пустули регресували, і після них залишалися гіперпігментовані плями. Після завершення лікування у цих групах вищезазначені показники якості життя дещо покращилися, але залишалися ще незадовільними (за даними опитування хворих). Клінічний перебіг дерматозу у жінок четвертої (основної) групи (31 хвора) відрізнявся від динаміки в перших трьох групах не тільки за особливостями регресу патологічного процесу, але й за його термінами, при цьому значно покращувалися показники якості їх життя, змінилося суб'єктивне відношення пацієнток до свого захворювання. Оцінка динаміки результатів лікування хворих на розацеа за шкалою (в у. б.) представлена в табл. 6.1 – 6.16 (при відсутності клінічного прояву – «0 у. б.» відповідні дані в таблиці не вносили).

Таблиця 6.1 – Динаміка суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з еритематозно-теленгіектатичною стадією розацеа після стандартної терапії (n=10)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	2 (2)	4 (4)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	7 (14)	2 (4)
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	4 (4)
«боязливість» - 2 у. б.	6 (12)	2 (4)
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	2 (2)	4 (4)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	7 (14)	2 (4)
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	10 (56)	10 (24)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.1, при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі достовірно зменшилися (до лікування стандартним методом складав 5,6 у. б., після – 2,4 у. б. ($p < 0,01$)).

Така ж тенденція відмічалася і у відношенні динаміки клінічних проявів розацеа на шкірі при цій стадії розацеа в першій групі (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією після стандартної терапії (n=10)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	4 (4)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	10 (20)	2 (4)
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	-	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром $< 0,2$ мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	3 (3)	4 (4)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром $> 0,2$ мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	7 (14)	2 (4)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	-	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	5 (5)	4 (4)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	5 (10)	2 (4)
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у.б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	-	-
кількість $>$ та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	-	-
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	-	-
Кількість хворих (сума балів)	10 (52)	10 (24)

Згідно даних табл. 6.2, відповідні показники до та після лікування стандартним методом складала, у середньому 5,2 у. б. та 2,4 у. б. ($p < 0,01$).

Загалом при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа в цій групі клінічне одужання спостерігалось у 4 із 10, значне поліпшення – у 4, поліпшення – у 2 пацієнток.

У хворих із папуло-пустульозною стадією розацеа клінічне одужання спостерігалось у 2 із 14, значне поліпшення – у 3, поліпшення – у 9 і, відповідно, оцінка в умовних балах динаміки як психоемоційних, так і об'єктивних проявів захворювання була меншою, ніж при еритематозно-телеангіектатичній стадії (табл. 6.3 та 6.4).

Таблиця 6.3 – Динаміка суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа після стандартної терапії (n=14)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	1 (1)	3 (3)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	12 (24)	9 (18)
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	6 (6)
«боязливість» - 2 у. б.	10 (20)	6 (12)
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	1 (1)	6 (6)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	12 (24)	6 (12)
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	14 (82)	14 (57)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.3, при папуло-пустульозній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до та після лікування стандартним методом склали, відповідно 5,86 у. б. та 4,07 у. б. ($p < 0,05$), що достовірно вище, ніж у

хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа у цій групі ($p < 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалася і при оцінці в балах динаміки об'єктивних проявів на шкірі при папуло-пустульозній стадії розацеа в цій групі (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з папуло-пустульозною стадією після стандартної терапії ($n=14$)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	3 (3)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	9 (18)	9 (18)
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	5 (15)	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром $< 0,2$ мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	-	3 (3)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром $> 0,2$ мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	8 (16)	9 (18)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	6 (18)	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	-	3 (3)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	9 (9)	9 (18)
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у. б.	5 (10)	
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	5 (1)	3 (3)
кількість $>$ та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	7 (14)	9 (18)
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	2 (6)	-
Кількість хворих (сума балів)	14 (107)	14 (84)

Згідно даних табл. 6.4, при папуло-пустульозній стадії розацеа до та після лікування стандартним методом відповідні показники у середньому склали 7,64 у. б. та 6,0 у. б ($p < 0,05$), і вони залишалися вищими за аналогічні показники у хворих із еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа в цій групі

($p < 0,01$).

Загалом в першій групі хворих, що отримували лікування за стандартним методом, зниження ступеня виразності всіх проявів розацеа при еритематозно-телеангіектатичній стадії при оцінці в у. б. достовірно відрізнялось від таких у хворих з папуло-пустульозною стадією (в кількісному відношенні зменшення виразності клінічних проявів відмічалось відповідно, у середньому, у 2,2 та 1,3 рази; $p < 0,05$).

Динаміка клінічних проявів психоемоційного реагування та висипки на шкірі у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа у хворих другої групи, що отримували лікування з додатковим призначенням діосміну (Флебодіа), відрізнялася від першої групи (табл. 6.5, 6.6).

Таблиця 6.5 – Динаміка клінічних проявів суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа другої групи (n=11)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	2 (2)	5 (5)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	8 (16)	-
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	2 (2)
«боязливість» - 2 у. б.	7 (14)	3 (6)
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	2 (2)	2 (2)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	8 (16)	3 (6)
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	11 (62)	11 (21)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.5, при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до та після лікування хворих другої групи склали, відповідно, 5,64 у. б. та 1,91 у. б. ($p < 0,001$).

Таблиця 6.6 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією другої групи (n=11)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	5 (5)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	11 (22)	-
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	-	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром $< 0,2$ мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	3 (3)	1 (1)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром $> 0,2$ мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	8 (16)	4 (8)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	-	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	5 (5)	5 (5)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	6 (12)	-
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у. б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	-	-
кількість $>$ та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	-	-
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	-	-
Кількість хворих (сума балів)	11 (58)	11 (19)

Згідно даних табл. 6.6, відмічалася суттєва тенденція до зменшення ступеня тяжкості клінічних ознак на шкірі при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа до та після лікування хворих другої групи, і відповідні показники склали 5,27 у. б. та 1,73 у. б. ($p < 0,001$). При цій стадії захворювання клінічне

одужання відмічалось у 6 із 11, значне поліпшення – у 5 пацієнток.

Таблиця 6.7 – Динаміка клінічних проявів суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа другої групи (n=16)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	1 (1)	9 (9)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	14 (28)	4 (8)
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	8 (8)
«боязливість» - 2 у. б.	12 (24)	5 (10)
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	1 (1)	7 (7)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	14 (28)	6 (12)
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	16 (94)	16 (54)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.7, при папуло-пустульозній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до та після лікування у хворих другої групи склали, відповідно, 5,86 у. б. та 3,38 у. б. ($p < 0,05$), тобто відрізнялися достовірно, але в меншій мірі, ніж при еритематозно-телеангіектатичній стадії пацієнток даної групи.

Таблиця 6.8 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з папуло-пустульозною стадією другої групи (n=16)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	10 (10)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	11 (22)	3 (6)
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	5 (15)	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром <0,2 мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	-	10 (10)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром >0,2 мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	9 (18)	3 (6)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	7 (21)	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	11 (11)	10 (10)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	5 (10)	3 (6)
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у.б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	5 (5)-	10 (10)
кількість > та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	9 (18)	3 (6)
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	2 (6)	-
Кількість хворих (сума балів)	16 (126)	16 (64)

Згідно даних табл. 6.8, відмічалось достовірне зменшення ступеня тяжкості клінічних ознак на шкірі при папуло-пустульозній стадії розацеа у пацієнток другої групи, і відповідні показники склали 7,88 у. б. та 4,0 у. б. ($p < 0,05$). При цій стадії захворювання клінічне одужання відмічалось у 3 із 16, значне поліпшення – у 5, поліпшення – у 8 пацієнток.

Динаміка клінічних проявів психоемоційного реагування та висипки на шкірі у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа у хворих третьої групи, що отримували лікування з додатковим призначенням дарсонвалізації шкіри обличчя, також відрізнялася від першої групи (табл. 6.9,

6.10).

Таблиця 6.9 – Динаміка клінічних проявів суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з еритематозно-теленгієктатичною стадією розацеа третьої групи (n=10)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	2 (2)	5 (5)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	7 (14)	-
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	5 (5)
«боязливість» - 2 у. б.	6 (12)	-
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	2 (2)	5 (5)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	7 (14)	-
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	10 (56)	10 (15)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.9, при еритематозно-телеангієктатичній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до та після лікування у хворих третьої групи складала, відповідно, у середньому 5,6 у. б. та 1,5 у. б ($p < 0,001$).

Таблиця 6.10 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією третьої групи (n=10)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	3 (3)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	10 (20)	2 (4)
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	-	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром <0,2 мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	3 (3)	3 (3)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром >0,2 мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	7 (14)	2 (4)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	-	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	5 (5)	3 (3)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	5 (10)	2 (4)
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у.б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	-	-
кількість > та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	-	-
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	-	-
Кількість хворих (сума балів)	10 (52)	10 (21)

Згідно даних табл. 6.10, відмічалось достовірне зменшення ступеня тяжкості клінічних ознак на шкірі при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа до та після лікування хворих третьої групи, і відповідні показники склали 5,2 у. б. та 2,1 у. б. ($p < 0,01$).

Динаміка клінічних проявів психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі та морфологічних елементів у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа у хворих третьої групи, що отримували лікування з додатковим призначенням дарсонвалізації шкіри обличчя, також відрізнялася від першої групи (табл. 6.11 та 6.12).

Таблиця 6.11 – Динаміка клінічних проявів суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа третьої групи (n=15)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	1 (1)	9 (9)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	13 (26)	3 (6)
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	9 (9)
«боязливість» - 2 у. б.	11 (22)	3 (6)
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	1 (1)	9 (9)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	13 (26)	3 (6)
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	15 (88)	15 (45)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.11, при папуло-пустульозній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до та після лікування у хворих третьої групи складала, відповідно 5,87 у. б. та 3,0 у. б. ($p < 0,05$), тобто зменшувалися у меншій мірі, ніж при еритематозно-телеангіектатичній стадії при такому лікуванні пацієнток.

Таблиця 6.12 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з папуло-пустульозною стадією третьої групи (n=15)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	4 (4)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	10 (20)	8 (16)
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	5 (15)	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром <0,2 мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	-	4 (4)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром >0,2 мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	8 (16)	8 (16)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	7 (21)	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	10 (10)	7 (7)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	5 (10)	5 (10)
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у.б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	5 (5)	7 (7)
кількість > та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	8 (16)	5 (10)
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	2 (6)	-
Кількість хворих (сума балів)	15 (119)	15 (74)

Згідно даних табл. 6.12, відмічалось достовірне зменшення ступеня тяжкості клінічних ознак на шкірі при папуло-пустульозній стадії розацеа, і відповідні показники до та після лікування хворих третьої групи склали 7,93 у. б. та 4,93 у. б ($p < 0,05$).

Загалом по третій групі клінічне одужання спостерігалось відповідно у 5 із 10 хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа та у 3 із 15 – з папуло-пустульозною, значне поліпшення, відповідно – у 5 та 4, поліпшення – у 8 пацієнток з папуло-пустульозною стадією дерматозу.

Динаміка клінічних проявів психоемоційного реагування та висипки на шкірі у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа у хворих четвертої групи, що отримували лікування з додатковим призначенням діосміну (Флебодія) та дарсонвалізації шкіри обличчя, відрізнялася від попередніх трьох груп (табл. 6.13 та 6.14).

Таблиця 6.13 – Динаміка клінічних проявів суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа четвертої групи (n=12)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	2 (2)	5 (5)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	9 (18)	-
свербіж – 3 у. б.	1 (3)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	3 (3)	5 (5)
«боязливість» - 2 у. б.	8 (16)	-
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	2 (2)	5 (5)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	9 (18)	-
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	1 (3)	-
Кількість хворих (сума балів)	12 (68)	12 (15)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.13, при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа середні бали ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до лікування складала 5,67 у. б., після лікування – 1,25 у. б., тобто відрізнялися достовірно ($p < 0,001$) і зменшувалися у 4,5 рази.

Таблиця 6.14 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з еритематозно-теленгіектатичною стадією четвертої групи (n=12)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	5 (5)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	12 (24)	-
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	-	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром <0,2 мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	4 (4)	5 (5)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром >0,2 мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	8 (16)	-
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	-	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	6 (6)	-
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	6 (12)	-
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у.б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	-	-
кількість > та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	-	-
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	-	-
Кількість хворих (сума балів)	12 (62)	12 (10)

Згідно даних табл. 6.14, відмічалось суттєва зменшення ступеня тяжкості клінічних ознак на шкірі при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа, і відповідні показники до та після лікування у цій групі склали у середньому – 5,17 у. б. та 0,83 у. б. ($p < 0,001$), тобто – зменшувалися у 6,2 рази. Це свідчить про значно вищу ефективність комплексної вазокорегуючої терапії, особливо на початкових стадіях захворювання.

Динаміка морфологічних елементів у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа у хворих четвертої групи, що отримували лікування з додатковим призначенням діосміну (Флебодіа) та дарсонвалізації шкіри обличчя, наведено в табл. 6.15 та 6.16.

Таблиця 6.15 – Динаміка клінічних проявів суб'єктивних відчуттів, емоційного та поведінкового реагування у жінок з папуло-пустульозною стадією розацеа четвертої групи (n=19)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
суб'єктивні відчуття		
локалізовані відчуття незначно виразного тепла/жару – 1 у. б.	2 (2)	4 (4)
легке поколювання/пощипування/відчуття «повзання мурах» - 2 у. б.	15 (30)	4 (8)
свербіж – 3 у. б.	2 (6)	-
емоційне реагування		
незначна «стурбованість» - 1 у. б.	5 (5)	4 (4)
«боязливість» - 2 у. б.	13 (26)	4 (8)
«панічне» - 3 у. б.	1 (3)	-
поведінкове реагування		
«поглажування» ділянки почервоніння – 1 у. б.	2 (2)	4 (4)
«розтирання» ділянки почервоніння – 2 у. б.	15 (30)	4 (8)
«розчухування» ділянки почервоніння – 3 у. б.	2 (6)	-
Кількість хворих (сума балів)	19 (110)	19 (36)

Як свідчать дані, наведені в табл. 6.15, при папуло-пустульозній стадії розацеа середній бал ступеня тяжкості показників психоемоційного реагування на наявність висипки на шкірі до лікування у хворих четвертої групи складав 5,79 у. б., після – 1,79 у. б. ($p < 0,001$) і, таким чином, зменшувалися в 3,1 рази, але – достовірно в меншій мірі, ніж при еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа у жінок цієї групи.

Таблиця 6.16 – Динаміка проявів розацеа на шкірі у жінок з папуло-пустульозною стадією четвертої групи (n=19)

Критерії та їх оцінка	До лікування (n / у. б.)	Після лікування (n / у. б.)
поширеність еритеми на шкірі обличчя		
в одній зоні – 1 у. б.	-	4 (4)
в 2-3 зонах – 2 у. б.	13 (26)	4 (8)
генералізована та або і декольте – 3 у. б.	6 (18)	-
телеангіектазії на шкірі обличчя		
поодинокі, тонкі – діаметром <0,2 мм на менш ніж 10% площі – 1 у. б.	-	4 (4)
помірно виразні, декілька тонких телеангіектазій та/або більш великі поверхневі судини шкіри, діаметром >0,2 мм не менш ніж 10-30% площі обличчя – 2 у. б.	9 (18)	4 (8)
Виразні, у великій кількості мілкі телеангіектазії та/або великі поверхневі судини шкіри більш ніж на 30% площі обличчя – 3 у. б.	10 (30)	-
набряк/інфільтрація шкіри обличчя		
слабо виразна – 1 у. б.	13 (13)	4 (4)
середнього ступеня проявів – 2 у. б.	6 (12)	-
сильного ступеня проявів (персистуюча) – 3 у.б.	-	-
папули на шкірі обличчя		
поодинокі поверхневі – 1 у. б.	6 (6)	4 (4)
кількість > та поодинокі папуло-пустули – 2 у. б.	10 (20)	4 (8)
велика кількість папуло-пустул – 3 у. б.	3 (9)	-
Кількість хворих (сума балів)	19 (152)	19 (40)

Згідно даних табл. 6.16, спостерігалось достовірне зменшення ступеня тяжкості клінічних ознак на шкірі при папуло-пустульозній стадії розацеа після лікування хворих четвертої групи, і відповідні показники до та після лікування складали у середньому 8,0 у. б. та 2,11 у. б. ($p < 0,001$); тобто – зменшувалися у 3,4 рази.

Загалом в четвертій (основній) групі клінічне одужання спостерігалось відповідно у 7 із 12 хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа та у 11 із 19 – з папуло-пустульозною, значне поліпшення, відповідно – у 5 та 4, поліпшення – у 4 пацієнток з папуло-пустульозною стадією розацеа.

Наведена в табл. 6.1 – 6.16 кількісна оцінка динаміки клінічних проявів розацеа на шкірі та реакцій психоемоційного реагування на них (в у. б.) відповідає даним класичної оцінки результатів лікування і у хворих з незначними ступенями проявів тяжкості захворювання (від 1 до 7 у. б.) зазвичай спостерігалися клінічне одужання або значне поліпшення, у пацієнток з більш високими балами (від 8 до 14 і вище) результатом лікування було лише клінічне поліпшення при закінченні відповідних курсів терапії і, зокрема, у хворих першої групи клінічне одужання спостерігалось у 6 (25,0%), значне поліпшення – у 7 (29,2%), поліпшення – у 11 (45,8%); відповідні показники в другій групі були у 9 (33,3%), 10 (37,1%) та 8 (29,6%), в третій, відповідно, у 8 (32,0%), 9 (36,0%), 8 (32,0%), в четвертій (основній), відповідно, у 18 (58,1%), 9 (29,0%) та 4 (12,9%). Таким чином, добрі клінічні результати (клінічне одужання та значне поліпшення) найбільш часто спостерігалось в четвертій групі хворих (87,1%), в меншій мірі – в другій (70,4%) та третій (68,0%) і достовірно рідше – в першій групі хворих, що отримували стандартну терапію (54,3%).

У той же час, саме кількісна оцінка ефективності лікування різними методами хворих на розацеа дозволяє обґрунтувати диференційний підхід до його проведення.

Зокрема, аналіз динаміки проявів розацеа при їх оцінці в у. б. загалом по групах у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією захворювання свідчить про те, що в першій групі сумарний ступінь тяжкості знизився після лікування у 2,2 рази, у другій – у 3,0 рази, у третій – у 3,6 рази, у четвертій – у 5,2 рази ($p < 0,01-0,001$); між результатами лікування першої та наступних трьох груп різниця була достовірною ($p < 0,05-0,01$), четвертої (основної) та інших трьох (порівняльних) груп – також достовірною ($p < 0,05-0,01$); така різниця була недостовірною між другою та третьою групами ($p > 0,05$).

В кількісному відношенні аналіз динаміки показників суб'єктивних розладів свідчить, що у першій групі вони знижувалися в найменшій мірі (у 2,3 рази), у другій – у 2,9 рази, у третій – у 3,7 рази і в найбільшій мірі – у четвертій (у 4,5 рази) – $p < 0,05-0,01$; суб'єктивні розлади у хворих третьої групи

зменшувалися достовірно більше, ніж у другій ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки показників об'єктивних проявів на шкірі при їх кількісній оцінці в у. б. у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією захворювання також свідчить про те, що в найменшій мірі вони знижувалися у першій групі (у 2,1 рази), ніж у другій (у 3,1 рази), третій (у 2,5 рази) та четвертій (у 6,2 рази) – $p < 0,01-0,001$; між показниками другої та третьої груп, на відміну від динаміки суб'єктивних розладів, відмічалася зворотна тенденція, і вони в більшій мірі зменшувалися у хворих другої, ніж третьої груп ($p < 0,05$).

Таким чином, при застосуванні в системі комплексної терапії хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа дарсонвалізації шкіри обличчя значно частіше зменшуються суб'єктивні розлади, що супроводжують цей дерматоз, а після додаткового призначення діосміну («Флебодія») – об'єктивні прояви на шкірі. Використання цих вазокорегуючих засобів одночасно суттєво підвищує ефективність комплексної терапії, що проявляється як у відношенні динаміки суб'єктивних розладів, так і об'єктивних проявів захворювання.

Аналіз динаміки проявів розацеа при їх оцінці в у. б. загалом по групах у хворих з папуло-пустульозною стадією захворювання свідчить про те, що в першій групі сумарний ступінь тяжкості знизився в меншій мірі, ніж у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією: в першій групі – у 1,3 рази, у другій – у 1,8 рази, у третій – у 1,7 рази, у четвертій – у 3,4 рази ($p < 0,05-0,001$); між результатами лікування першої та наступних трьох груп різниця була достовірною ($p < 0,05-0,01$), четвертої (основної) та інших трьох (порівняльних) груп – також достовірною ($p < 0,05-0,01$); така різниця була достовірною і між другою та третьою групами ($p < 0,05$).

У цих хворих у кількісному відношенні аналіз динаміки показників суб'єктивних розладів свідчить, що у першій групі вони знижувалися також в найменшій мірі (у 1,4 рази), у другій – у 1,7 рази, у третій – у 1,9 рази і в найбільшій мірі – у четвертій (у 3,1 рази) – $p < 0,05-0,001$; суб'єктивні розлади у хворих третьої групи зменшувалися також достовірно більше, ніж у другій

($p < 0,05$).

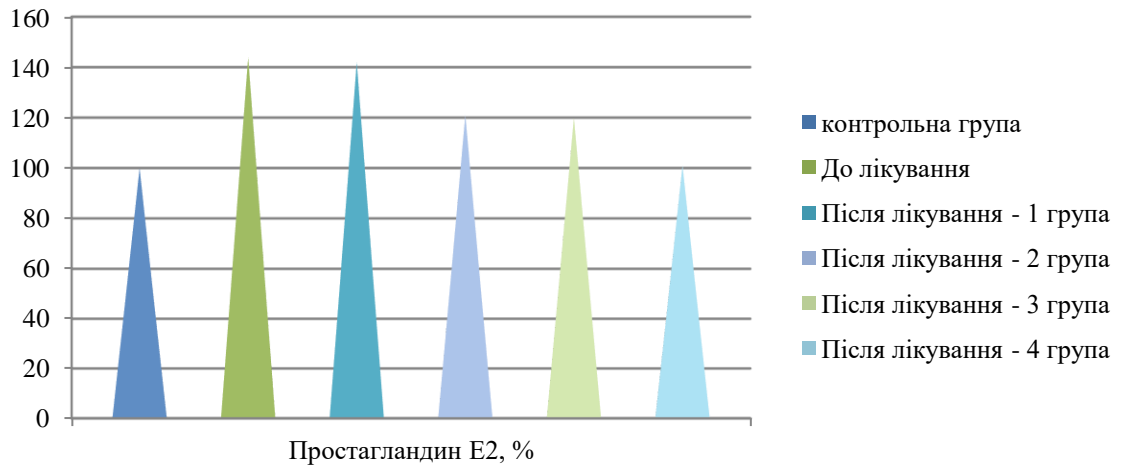
Аналіз динаміки показників об'єктивних проявів на шкірі при їх кількісній оцінці в у. б. у хворих з папуло-пустульозною стадією захворювання також свідчить про менший ступінь їх зниження, ніж у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією розацеа, і в найменшій мірі вони знижувалися у першій групі (у 1,2 рази), ніж у другій (у 2,0 рази), третій (у 1,6 рази) та четвертій (у 3,4 рази) – $p < 0,05-0,001$; між показниками другої та третьої груп відмічалася достовірна різниця ($p < 0,05$), і відповідні показники ступеня об'єктивних проявів захворювання знижувалися у більшій мірі у пацієнтів другої групи.

Таким чином, у хворих з папуло-пустульозною стадією розацеа, як і при еритематозно-телеангіектатичній стадії, при застосуванні в системі комплексного терапії дарсонвалізації в більшій мірі зменшувалися ступені проявів суб'єктивних розладів (але – недостовірно), після призначення діосміну («Флебодія») зменшення ступеня виразності об'єктивних проявів на шкірі було достовірним ($p < 0,05$). Як і у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією, використання цих вазокорегуючих засобів одночасно також у значно більшій мірі підвищувало ефективність комплексної терапії (як у відношенні динаміки суб'єктивних розладів, так і об'єктивних проявів розацеа).

Такі клінічні результати лікування різними методами жінок, хворих на еритематозно-телеангіектатичну та папуло-пустульозну стадії розацеа в значній мірі можуть залежати від динаміки вмісту у крові простагландинів та нейропептидів, про що свідчать дані їх дослідження до та після комплексної терапії в різних групах. Це може бути обумовлено як різними, так і однаковими механізмами впливу цих молекулярних сигнальних/регуляторних сполук на патогенез захворювання і, відповідно, на його клінічні прояви – як суб'єктивного характеру (ноцицептивні відчуття, емоційне та поведінкове реагування), так і на об'єктивні (різноманітні прояви на шкірі обличчя та області декольте).

Дані імуноферментних досліджень до та після лікування підтверджують корелятивну залежність показників клінічних і лабораторних результатів обстежень відносно простагландної регуляції – рис. 6.1.

А)



Б)

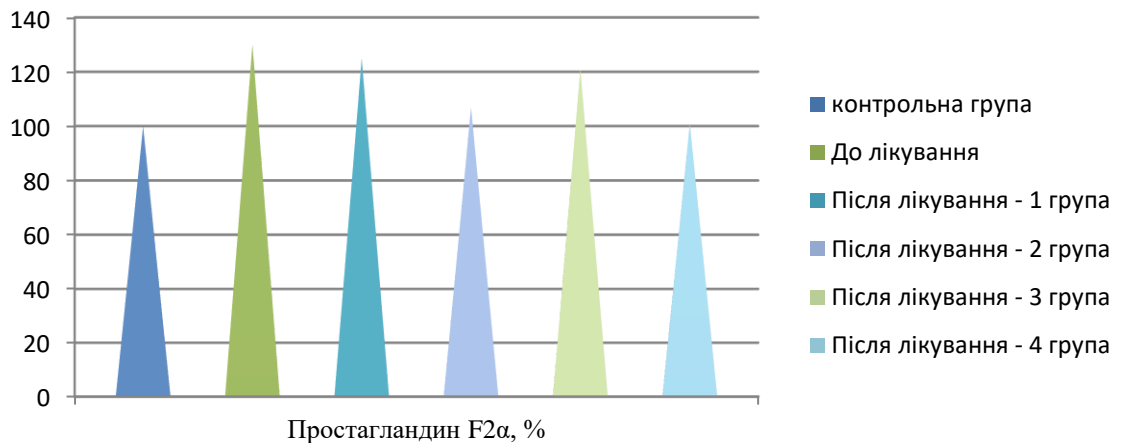


Рисунок 6.1 – Динаміка вмісту простагландину E2 (А) та простагландину F2α (Б) у жінок, хворих на розацеа (у відсотках), що отримували лікування за різними методами та у осіб групи контролю (100%); абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті

В першій групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, спостерігалось в незначному ступені виразності зменшення вмісту простагландинів E2 та F2α, у порівнянні з показниками до лікування (загалом,

відповідно, $642,6 \pm 17,8$ пг/мл і $635,1 \pm 17,6$ пг/мл та $128,4 \pm 6,5$ пг/мл і $124,6 \pm 6,4$ пг/мл; $p > 0,05$), тобто, зберігалися достовірно збільшеними відносно величин групи обстежених здорових осіб ($p < 0,05$).

У другій групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, але із додатковим призначенням діосміну («Флебодіа»), спостерігалось достовірно зменшення рівня цих простагландинів у порівнянні з показниками до лікування (загалом, відповідно, $642,6 \pm 18,7$ пг/мл і $534,6 \pm 16,3$ пг/мл та $128,5 \pm 5,2$ пг/мл і $106,2 \pm 4,7$ пг/мл; $p > 0,05$), вони у середньому відрізнялися достовірно ($p < 0,05$) і відносно величин групи обстежених здорових осіб.

У третій групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, але із додатковим призначенням дарсонвалізації ушкоджених ділянок шкіри, також спостерігалися більш виразні показники зменшення досліджених простагландинів у порівнянні з показниками до лікування (загалом, відповідно, $642,6 \pm 17,3$ пг/мл і $538,5 \pm 15,7$ пг/мл та $130,0 \pm 7,4$ пг/мл і $120,4 \pm 4,9$ пг/мл; тобто, відносно динаміки простагландину F2 α вони були не достовірні); вони у середньому відрізнялися достовірно ($p < 0,05$) відносно величин групи обстежених здорових осіб.

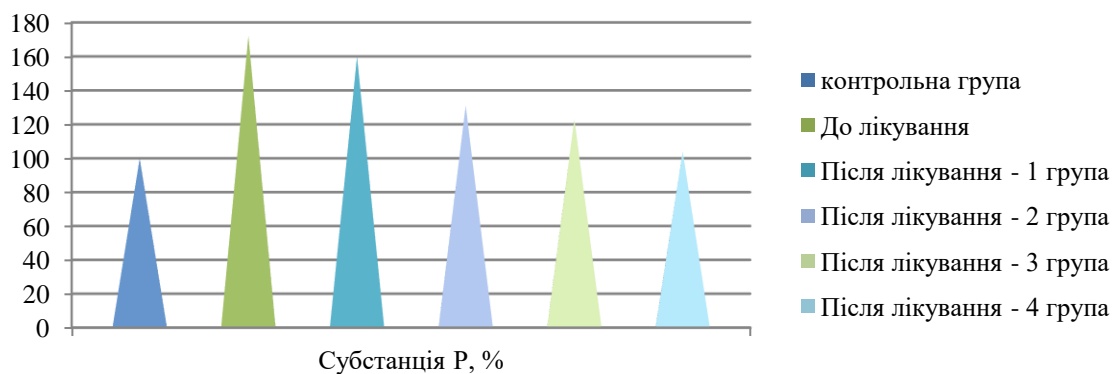
У четвертій (основній) групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, але із додатковим поєднаним призначенням як діосміну («Флебодіа»), так і дарсонвалізації ушкоджених ділянок шкіри, спостерігалися більш виразні показники зменшення простагландинів E2 та F2 α у порівнянні з показниками до лікування, і вони у середньому відрізнялися достовірно від початкових (до лікування) величин (загалом, відповідно, $643,9 \pm 18,3$ пг/мл і $449,8 \pm 16,3$ пг/мл та $130,1 \pm 6,1$ пг/мл і $100,8 \pm 5,6$ пг/мл) і достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялися відносно величин групи обстежених здорових осіб.

Статистичний аналіз різниці показників клінічних та імуноферментних результатів дослідження у цих групах свідчить про те, що: у хворих першої групи вміст у сироватці крові простагландинів E2 та F2 α , у порівнянні з початковими

(до лікування) показниками, загалом зменшувалися в незначній мірі, відповідно – у 1,01 та 1,03 рази, тобто – недостовірно ($p > 0,05$); у другій групі – в 1,20 рази обидва ці показники, тобто – достовірно ($p < 0,05$); у третій групі простагландин E2 – в 1,19 рази ($p < 0,05$), але простагландин F2 α – в 1,08 рази, тобто – недостовірно; в найбільшій мірі знижувалися ці показники у четвертій групі (відповідно, в 1,4 та 1,3 рази; $p < 0,05$), тобто практично не відрізнялися від показників у здорових осіб групи контролю.

Дані імуноферментних досліджень до та після лікування підтверджують корелятивну залежність показників клінічних і лабораторних результатів обстежень і відносно нейропептидної регуляції – рис. 6.2.

А)



Б)

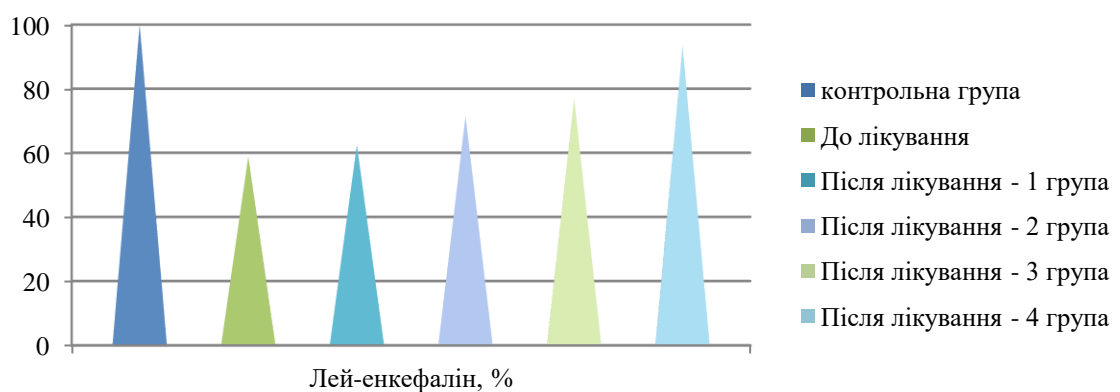


Рисунок 6.2 – Динаміка вмісту субстанції Р (А) та лей-енкефаліну (Б) у жінок, хворих на розацеа (у відсотках), що отримували лікування за різними методами та у осіб групи контролю (100%); абсолютні значення показників та їх достовірність – в тексті

В першій групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, спостерігалось в незначному ступені виразності зменшення (відносно вмісту субстанції Р) та збільшення (відносно лей-енкефаліну) у порівнянні з показниками до лікування (загалом, відповідно, $7,45 \pm 0,68$ нг/мл і $6,98 \pm 0,75$ нг/мл та $3,50 \pm 0,39$ нг/мл і $3,78 \pm 0,29$ нг/мл; $p < 0,05$), але вони у середньому не відрізнялися достовірно як від початкових (до лікування) величин і зберігалися достовірно зміненими відносно величин групи обстежених здорових осіб.

У другій групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, але із додатковим призначенням діосміну («Флебодіа»), спостерігалися більш виразні показники зменшення (відносно вмісту субстанції Р) та збільшення (відносно лей-енкефаліну) у порівнянні з показниками до лікування (загалом, відповідно, $7,45 \pm 0,69$ нг/мл і $5,80 \pm 0,41$ нг/мл та $3,49 \pm 0,32$ нг/мл і $4,50 \pm 0,38$ нг/мл; $p < 0,05$), і вони у середньому відрізнялися достовірно як від початкових (до лікування) величин і відносно величин групи обстежених здорових осіб.

У третій групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, але із додатковим призначенням дарсонвалізації ушкоджених ділянок шкіри, також спостерігалися більш виразні показники зменшення (субстанції Р) та збільшення (лей-енкефаліну) у порівнянні з показниками до лікування (загалом, відповідно, $7,54 \pm 0,51$ нг/мл і $5,37 \pm 0,45$ нг/мл та $3,45 \pm 0,31$ нг/мл і $4,53 \pm 0,32$ нг/мл; $p < 0,05$), і вони у середньому відрізнялися достовірно як від початкових (до лікування) величин і відносно величин групи обстежених здорових осіб.

У четвертій (основній) групі хворих, що отримували лікування за стандартною методикою, але із додатковим поєднаним призначенням як діосміну («Флебодіа»), так і дарсонвалізації ушкоджених ділянок шкіри, також спостерігалися більш виразні показники зменшення (субстанції Р) та збільшення (лей-енкефаліну) у порівнянні з показниками до лікування (загалом, відповідно, $7,58 \pm 0,53$ нг/мл і $4,52 \pm 0,23$ нг/мл та $3,43 \pm 0,25$ нг/мл і $5,32 \pm 0,43$ нг/мл; $p < 0,05$), і

вони у середньому відрізнялися достовірно як від початкових (до лікування) величин і відносно величин групи обстежених здорових осіб. Статистичний аналіз різниці показників клінічних та імуноферментних результатів дослідження у цих групах свідчить про те, що:

- у хворих першої групи вміст у сироватці крові субстанції Р, у порівнянні з початковими (до лікування) показниками, зменшувався в 1,06 рази, тобто – недостовірно ($p > 0,05$), у другій групі – в 1,30 рази, тобто – достовірно ($p < 0,05$), у третій групі – в більшій мірі ніж у другій (в 1,40, $p < 0,05$), але в найбільшій мірі – у четвертій групі (в 1,67 рази; $p < 0,05$);

- у хворих першої групи вміст у сироватці крові лей-енкефаліну, у порівнянні з початковими (до лікування) показниками, збільшувався в 1,05 рази, тобто – недостовірно ($p > 0,05$), у другій групі – в 1,21 рази, тобто – достовірно ($p < 0,05$), у третій групі – в більшій мірі ніж у другій (в 1,40, $p < 0,05$), але в найбільшій мірі – у четвертій групі (в 1,58 рази; $p < 0,05$).

Відносно динаміки вмісту у крові простагландинів та нейропептидів після лікування різними методами у жінок зі збереженими на час курації розацеа-приливами (20) змінені до лікування показники (у порівнянні з контрольною групою здорових осіб) відновлювалися у достовірно меншій мірі, ніж у осіб, де вони були відсутніми (32). Зокрема, відповідні показники у хворих зі збереженими розацеа-приливами при еритематозно-телеангіектатичній та папуло-пустульозній стадіях разом відносно простагландину E2 у середньому до лікування були збільшеними до $752,5 \pm 28,4$ пг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до $607,2 \pm 22,3$ пг/мл; у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були збільшеними до лікування до $575,2 \pm 20,3$ пг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до $495,7 \pm 18,6$ пг/мл. У хворих зі збереженими розацеа-приливами при еритематозно-телеангіектатичній та папуло-пустульозній стадіях разом відносно простагландину F2 α у середньому до лікування були збільшеними до $144,8 \pm 11,3$ пг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до $126,7 \pm 10,5$ пг/мл; у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були збільшеними до лікування до

118,1±10,2 пг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до 102,6±9,1 пг/мл. У хворих зі збереженими розацеа-приливами при еритематозно-телеангіектатичній та папуло-пустульозній стадіях разом відносно субстанції Р у середньому до лікування були збільшеними до 9,03±0,41 нг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до 6,89±0,30 нг/мл; у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були збільшеними до лікування до 6,55±0,29 нг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до 4,89±0,21 нг/мл. У хворих зі збереженими розацеа-приливами при еритематозно-телеангіектатичній та папуло-пустульозній стадіях разом відносно лей-енкефаліну у середньому до лікування були зменшеними до 3,06±0,38 нг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до 3,85±0,44 нг/мл; у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були зменшеними до лікування до 3,72±0,43 нг/мл, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – до 4,97±0,37 нг/мл. Ці дані свідчать про важливість урахування судинних порушень, особливо при збереженні розацеа-приливів в диференційованій тактиці терапії хворих.

Із обстежених імуноферментним методом у пацієнтів першої групи в результаті лікування яких спостерігалось клінічне одужання (у 2 із 13) відповідні показники простагландинів та нейропептидів практично не відрізнялися від значень у фактично здорових осіб, достовірно знижувалися у осіб, у яких спостерігалось значне поліпшення (у 5) і в незначній мірі змінювалися у осіб з клінічними результатами лікування, які оцінювалися лише як поліпшення (у 6).

Як і в першій групі, у хворих інших трьох груп відмічалася така ж корелятивна залежність між результатами клінічного обстеження та даними імуноферментних методів дослідження, і у пацієнтів другої групи в результаті лікування яких спостерігалось клінічне одужання (у 4 із 13) відповідні показники практично не відрізнялися від значень у фактично здорових осіб; достовірно знижувалися у осіб, у яких спостерігалось значне поліпшення (у 5) і в незначній мірі змінювалися у осіб з клінічними результатами лікування, які оцінювалися лише як поліпшення (у 4); у хворих третьої групи відмічалася також відповідна

залежність між результатами клінічного обстеження та даними імуноферментних методів дослідження, і у пацієнтів в результаті лікування спостерігалось клінічне одужання (у 4 із 13) відповідні показники практично не відрізнялися від значень у фактично здорових осіб; достовірно знижувалися у осіб, у яких спостерігалось значне поліпшення (у 5) і в незначній мірі змінювалися у осіб з клінічними результатами лікування, які оцінювалися лише як поліпшення (у 4); у хворих четвертої (основної) групи, відносно залежності між результатами клінічного обстеження та даними імуноферментних методів дослідження відмічалася вищезазначена закономірність – у пацієнтів в результаті лікування яких спостерігалось клінічне одужання (у 7 із 13), відповідні показники практично не відрізнялися від значень у фактично здорових осіб; достовірно знижувалися у осіб, у яких спостерігалось значне поліпшення (у 4) і в незначній мірі змінювалися у осіб з клінічними результатами лікування, які оцінювалися лише як поліпшення (у 2).

Така ж тенденція відмічалася і у відношенні віддалених наслідків лікування: загалом рецидиви розацеа були відсутні у 15 (62,5%) пацієнтів першої групи, у 22 (81,5%) – другої, у 20 (80,0%) – третьої та у 29 (93,5%) – четвертої (основної) групи, а спостерігалися переважно у хворих, у яких в найближчому періоді відмічалось тільки поліпшення, що диктувало необхідність проведення додаткових курсів лікування.

* * *

Отримані дані порівняльного статистичного аналізу свідчать про те, що призначення топічної дарсонвалізації сприяє в більшій мірі відновленню змінених показників нейропептидної регуляції (третья група), ніж використання діосміну («Флебодіа»), і навпаки – у другій групі призначення діосміну («Флебодіа») в більшій мірі сприяє відновленню змінених показників простаноїдної регуляції, ніж у третій; поєднання цих методів суттєво підвищує ефективність комплексної терапії в плані впливу на ці регуляторні молекулярні

сполуки (простагландини та нейропептиди), що і спостерігалось в четвертій (основній) групі хворих, де відмічалися найкращі клінічні показники як у найближчому, так і віддалених періодах спостереження.

Матеріали даного розділу опубліковано в роботах:

1. Sarayreh A. A. S. Comprehensive treatment of patients with rosacea with the use of vasocorrective therapy. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2021. Issue 1(6). P. 55-77. doi: 10.26886/2523-6938.1(6)2021.4.

2. Куц Л.В., Сарайрех А.А.С., Бочарова В.В. Ангіопротекторна терапія жінок, хворих на розацеа. The III th International scientific and practical conference: *Theory, science and practice* (October 05-08, 2020). Tokyo, Japan 2020. P. 223-225.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Розацеа – хронічне рецидивуюче захворювання з переважанням клінічних проявів в області шкіри обличчя, на яке хворіє велика кількість населення Землі (в США – біля 14 млн.). Численні аспекти етіології, патогенезу, клініки та профілактики цього дерматозу є дискутабельними, що є одним із чинників недостатньої ефективності лікування хворих. Взаємозалежність порушень забезпечення гомеостазу з боку різноманітних груп біологічно активних сполук диктує необхідність комплексного підходу до обстеження хворих та проведення їх терапії [155, 162, 186].

Ця проблема в останні роки неодноразово розглядалася як актуальна на багатьох міжнародних форумах і в публікаціях дерматовенерологів з різних точок зору. Зокрема, на 26 Конгресі Європейської академії дерматологів та венерологів (Женева, 2017), підкреслювалась поєднаність проблематики цього дерматозу із іншими захворюваннями шкіри та внутрішніх органів, нервової, судинної, ендокринної, імунної систем і наголошувалось, що на його прояви в значній мірі впливають ендогенні, а також аліментарні та інші зовнішні фактори, вік, стать, попередні процедури по догляду за шкірою та інші [57, 194, 230].

У дослідженнях минулих років та в сучасний період широко вивчаються важливі проблеми порушень гормональної, нервової, судинної, імунної регуляції у виникненні розацеа, і вкрай недостатньо приділяється уваги можливо однієї із головних причин виникнення та розвитку цього захворювання, ролі регуляторних молекул (нейропептидів, ейкозаноїдів) в еволюційно детермінованій репродуктивній мотивації функціонування жіночого організму [145]. Серед великої кількості молекулярних систем, які забезпечують як гомеостазні, так і гомеокінетичні процеси, тобто – взаємодій в фізіологічних умовах, а також – в умовах розвитку структурно-функціональних порушень (у тому числі – патологічних) одне із центральних місць займають ендогенні нейропептиди, які здатні виконувати численні ефекторні та регуляторні функції

(нейротрансмітерів, модуляторів, ноци- та антиноцицептивних медіаторів, про- та протизапальних факторів, регуляторів емоційно-поведінкових реакцій та ін.). У цьому зв'язку актуальною задачею є встановлення кореляційних зв'язків між змінами в функціональних системах за участю ендогенних нейропептидів і ейкозаноїдів різних класів та клінічними особливостями проявів та перебігу розацеа у жінок, перш за все – репродуктивного віку [36, 108].

Незважаючи на дискутабельність питання у відношенні причин розвитку розацеа [21, 33], всіма дослідниками визначається наявність підвищеної чутливості капілярів дерми хворих до тепла і те, що на початку захворювання спостерігаються так звані приливи, пізніше – телеангіектазії та інші прояви дерматозу. За даними більшості авторів інфекційний генез розацеа не підтверджується, і увага приділяється судинним, нейроендокринним та іншим патогенетичним чинникам захворювання. Серед різноманітних факторів патогенезу саме судинним порушенням надається ключове значення [104].

Приділяється увага і впливу рефлекторної реакції, при якій незважаючи на те, що безпосередній вплив алкоголю, гарячих напоїв, гострих страв, кави, цитрусових не доведено, ці продукти рекомендується виключати як такі, що провокують появу еритеми і, стимулюючи слизову оболонку шлунка, рефлекторно розширюють судини обличчя. Таким чином, дослідження механізмів нейросудинної дисрегуляції як ключової патофізіологічної мішені патогенезу розацеа є актуальною задачею, вирішення якої може надати нові можливості в лікуванні таких хворих [106].

Дані анамнезу усіх 107 обстежених жінок, хворих на розацеа, свідчили про те, що першою видимою та відчуваною ознакою, яка свідчила про зміни функціонального стану шкіри обличчя у всіх жінок була раптова поява епізоду «приливу крові» (в подальшому – розацеа-приливів) до центральної (частіше – назолабіальної) його ділянки, яка супроводжувалася почервонінням шкіри у цій зоні та відчуттям локального жару або тепла, що через кілька хвилин такого приступу безслідно зникало без усякого лікування, зв'початок такого стану хворі з провокаційною дією якогось із факторів спочатку не могли. Уніфіковано, за 4-

бальною шкалою, оцінювали (в у. б.) комплекс ознак таких розацеа-приливів на шкірі, суб'єктивні відчуття, емоційно-поведінкові реакції, їх локалізацію, тривалість, частоту, інтенсивність (помірний, середній, виразний ступінь прояву, відповідно оцінювалися як 1, 2 та 3 у. б.; при відсутності ознаки/критерію виставлявся 0 у. б.). Оціночні бали сумувалися, потім розділялися на кількість критеріїв і, таким чином, отримували середню оцінку ступеня тяжкості проявів та перебігу розацеа-приливів (легкий – до 7 у. б.; помірний – від 8 до 14 у. б.; виразний – від 15 до 21 у. б.).

Анамнестично встановлено, що у всіх жінок перший епізод появи раптового (без очевидних провокуючих причин приливу) проявлявся у обмеженій зоні обличчя (в основному – назолабіальній складці – 1 у. б.), мав вид лівідної еритеми (1 у. б.), продовжувався кілька хвилин (1 у. б.), з відчуттям легкого та локального жару або тепла (1 у. б.), не супроводжувався емоційними та/або поведінковими реакціями (0 у. б.) та безслідно (без терапії) зникав; тобто, середній ступінь тяжкості такого першого приливу оцінювалась як 4 у. б. (суб'єктивна анамнестична оцінка розацеа-приливу). Поява другого та наступних приступів подібних приливів більшість жінок пов'язували із впливом різних провокуючих факторів (аліментарних, метеорологічних, емоційних та/або розладами менструального циклу). Усього з обстежених хворих на розацеа, у яких були клінічні ознаки еритемато-телеангіектатичної або папуло-пустульозної стадій захворювання, вказували на приступи подібних приливів при їх курації у лікаря тільки 20 пацієток (з еритематозно-телеангіектатичною стадією – 12, папуло-пустульозною – 8), переважно – жінки репродуктивного віку (до 35 років); у цьому зв'язку з метою порівняльного кількісного аналізу у цих групах хворих пацієтки у свою чергу розділялися на підгрупи осіб віком до 35 років (перша підгрупа) та після 35 років (друга підгрупа).

В обох групах середня оцінка ступеня тяжкості проявів розацеа-приливів під час їх курації з приводу свого захворювання (об'єктивна оцінка розацеа-приливів) була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж «суб'єктивна анамнестична оцінка» їх першого приливу (4,0 у. б.), і складала у середньому у жінок до 35

років $10,8 \pm 0,9$ у. б., у жінок старше 35 років $7,8 \pm 0,8$ у. б. (тобто, достовірно відрізнялася і між цими підгрупами – $p < 0,05$).

Після епізодів розацеа-приливів наступала стійка персистуюча еритема та телеангіектазії (еритематозно-телеангіектатична стадія дерматозу у 43 – 40,2%). В подальшому з'являлися папули пустули (папуло-пустульозна стадія розацеа у 64 – 59,8%), кількість яких збільшувалася при рецидивах, які наступали після короткочасних ремісій.

Папули відрізнялися від таких, що спостерігаються, зазвичай, від вульгарних акне – червоні, куполоподібної напівшаровидної чи округлої форми, діаметром 2-3 мм; пустули – менше 1 мм і локалізувалися на вершині папул, телеангіектазії ставали більш виразними. Таким чином, при встановленні діагнозу розацеа до основних проявів на шкірі цього захворювання відносяться не тільки еритема, телеангіектазії, але й папуло-пустули.

Важливим клінічним аспектом розацеа є те, що локалізація процесу в так званих себорейних зонах у більшості випадків не супроводжується кількісними змінами секреції сальних залоз, у той же час. При розгляді сучасних особливостей клінічного перебігу розацеа звертає увагу на себе також те, що актуальною є і проблема синдрології, якій в дерматології в останні роки надається велика увага, в тому числі на міжнародних конгресах із описанням нових із них стосовно ушкоджень шкіри, або таких, які мають прояви на шкірі. Це також обумовлено тим, що в літературі виділяють за різними клінічними класифікаціями декілька форм розацеа (еритематозна, папульозна, пустульозна, інфільтративно-продуктивна – ринофіма, офтальморозацеа, стероїдна, гранулематозна, конглобатна, фульмінтативна, грамнегативна, розацеа із солідним персистуючим набряком – хвороба Марбігана), а диференційну його діагностику, на думку В. П. Федотова [108], необхідно проводити з багатьма іншими захворюваннями, при яких виявляється розацеаподібна висипка на шкірі (себорейний та периоральний дерматити, вульгарні та конглобатні акне; синдроми – Рандю-Ослера, Россолімо-Мелькерссона-Розенталя, карциноїдний, Хабера; дискоїдний-червоний-, туберкульозний та «озноблювальний» вовчак; дерматоміозит,

мастоцитоз телеангіектатичний, еозинофільна гранульома, ангіосаркома, ретикулосаркома Готтрона, мілкопапульозна форма саркоїдозу; бешиха, оперізуючий лишай, бромодерма, рубромікоз шкіри обличчя, червона зернистість носу).

З урахуванням того, що локалізація розацеа на візуально доступних для людей ділянках шкіри обличчя у всіх обстежених жінок викликала занепокоєння, для кількісної оцінки такого психоемоційного реагування використовувалася методика анкетного опитування, яка дозволяє визначити наявність/відсутність у них дисморфофобії, і яка передбачає 4 варіанти відповіді на 15 запитань в діапазоні від 0 до 3 у. б. стосовно реакції оточуючих людей на захворювання у пацієнток, дотримання режиму (харчування, праці та відпочинку, догляду за шкірою), сомооцінки своєї зовнішності.

Підрахування середньої кількості умовних балів у хворих на розацеа свідчило про наявність у більшості обстежених дисморфофобії. У 17 (15,9%) хворих з появою ознак дерматозу до 20 років виявлявся помірний ступінь виразності дисморфофобії (середній бал – $25,40 \pm 1,14$ у. б.). У решти жінок (з початком захворювання на цей дерматоз після 20 років) сума кількісних значень показників опитувальника відрізнялася: у 12 (11,2%) середній бал складав $6,33 \pm 0,58$ у.б. і, тобто не дозволяв встановити наявність дисморфофобії; у 16 (14,9%) – виявлялася дисморфофобія незначного ступеня (середній бал $11,50 \pm 1,29$ у. б.), у 37 (34,6%) – помірного (середній бал – $16,11 \pm 0,78$ у. б.), у 25 (23,4%) – виразного (середній бал – $32,30 \pm 1,57$ у. б.).

Таким чином, ступені виразності дисморфофобії у жінок, хворих на розацеа, у разі появи у них захворювання у віці до 20 років і після цього віку у середньому достовірно відрізнявся ($p < 0,05$). Це можна пояснити менш виразним реагуванням жінок більш старшого віку на реакцію батьків у відношенні їх захворювання, крім того, незважаючи на те, що вони емоційно реагували на появу у них «приливів крові» до шкіри обличчя, все ж таки на початкових стадіях захворювання це проявлялося в незначній мірі, а за сумарною кількістю умовних балів у частини із них навіть не досягало рівня дисморфофобії.

У відношенні до виявлених у хворих жінок розацеа дисморфофобій – їх можна розглядати як вид емоційного реагування на прояви розацеа (перші та наступні), і як одну із форм регуляції функціонального стану головного мозку (реагування на зміни умов життєдіяльності, зокрема – наявності змін на шкірі обличчя, які стають видимі не тільки хворому, але й оточуючим людям), і яке при цьому захворюванні проявляється у вигляді негативних переживань певного типу, що легко запам'ятовуються. Завдяки цьому еволюційно найбільш древньому і універсальному механізму функціонування нервової системи оцінюються якісні характеристики впливу на організм подразнювальних факторів і мобілізуються гормональні, нервові, метаболічні ресурси організму для відповіді на нього.

Виникнення емоційної стурбованості спричиняє розвиток певної поведінкової реакції, але емоції, які спостерігаються у хворих на розацеа, за їх біологічними характеристиками відносяться як до типу нижчих (гомеостатичні – стурбованість; інстинктивні – поведінкові реакції), так і до вищих (необхідність задоволення соціальних потреб).

Раптова поява перших приливів із почервонінням мікрозон шкіри обличчя є незвичною для хворих ситуацією, що потребує прийняття адекватного рішення для виконання поведінкового акту, а те, що відчуття «жару» було локальним (тобто, відрізнялося від «клімактеричного») може бути «сенсорним» поштовхом для виникнення емоцій (в доповнення до «косметологічного дефекту шкіри»).

У відношенні сенсорної інформації, що надходить від уражених ділянок шкіри обличчя, відіграє роль скронево-амигдалярний зв'язок, а раптова поява локального приливу крові до шкіри обличчя з формуванням певного емоційного стану залежить від таламо-кортикальних зв'язків із відділами як старої, так і нової кори головного мозку; в процесах збудження, його циркуляції, емоційного супроводження психічних процесів приймають участь гіпокамп, поясна звивина та коло Пейпеца, цілісність ланцюга якого забезпечують такі характеристики емоцій як переживання (суб'єктивний компонент) та супутні зміни в соматичній

і вісцеральній сферах, що також виявляються у більшості хворих на розацеа (об'єктивний компонент).

У той же час, у хворих практично відсутні вегетативні реакції (тахі- чи брадікардія, коливання артеріального тиску, загальні порушення потовиділення та ін.). У цьому зв'язку з урахуванням того, що за вегетативні компоненти реакції відповідальні центри гіпоталамуса, скоріше за все на події, що відбуваються при розацеа-приливах перш за все реагують відповідальні за емоції утворення лімбічної системи (поясна і гіпокампова звивини; підкіркові ядра – мигдалини, септальні; переднє таламічне ядро). При цьому відіграє значну роль і ретикулярна формація стовбуру мозку, яка багаторазово перемикає імпульси на інші нервові клітини (не тільки вищезазначених структур, але й – таламусу і кори великих півкуль головного мозку).

І все ж, саме в утвореннях лімбічної системи можлива тривала циркуляція (ревербація) збудження в численних замкнених нейронних ланцюгах цієї системи (наприклад, коло Пейпеца), що сприяє як формуванню емоцій, так і процесам їх запам'ятовування та згадування. Структури лімбічної системи мають багаточисленні аферентні та еферентні зв'язки з корковими та підкорковими утвореннями, а через них – і з периферичними органами (у тому числі – з шкірою та яєчниками у жінок). Із таких зв'язків найбільш потужними є зв'язки з гіпоталамусом, і як наслідок – створюються передумови для підключення гормональних механізмів (порушення яких відмічаються у більшості жінок, хворих на розацеа). Не менш важливим у відношенні патогенезу та клінічних проявів розацеа є і зв'язки лімбічної системи з новою корою, які регулюють діяльність самої цієї системи, що дозволяє свідомо керувати виникненням та проявами емоцій і має важливе значення при лікуванні та реабілітації хворих.

Інтенсивність проявів емоцій у жінок, хворих на розацеа, залежить як від вроджених, так і набутих властивостей центральної нервової системи, а також від екзогенних впливів; у залежності від ситуації їх сила може змінюватися – від станів напруження, стеноїсної негативної емоції (зростання напруження),

астенічної негативної емоції (неможливість рішення проблеми при максимальній мобілізації систем організму) до зберігання безвихідності положення аж до розвитку неврозу і, як наслідок – стресорної відповіді організму (емоційний стрес), сила якого зростає паралельно прогресуванню змін на шкірі обличчя видимих не тільки самим пацієнткам, але й оточуючим людям (косметологічний компонент емоційного стресу).

У відношенні вмісту у крові субстанції Р у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією (при якій частіше зберігалися приливи і була більша кількість жінок репродуктивного віку, тобто, до 35 років) її рівні були підвищеними у середньому в 1,9 рази у порівнянні з контрольною групою здорових осіб (відповідно, $8,30 \pm 0,92$ та $4,39 \pm 0,06$ нг/мл; $p < 0,05$); при папуло-пустульозній стадії – у середньому, в 1,6 рази ($6,71 \pm 0,86$ нг/мл; $p < 0,05$). Зміни рівнів вмісту у крові лей-енкефаліну мали зворотну спрямованість і були зниженими в групі з еритематозно-телеангіектатичною стадією (у порівнянні з групою контролю) у середньому в 1,8 рази (відповідно, $3,24 \pm 0,42$ та $5,69 \pm 0,07$ нг/мл; $p < 0,05$), з папуло-пустульозною – в 1,6 рази ($3,69 \pm 0,26$ нг/мл; $p < 0,05$). Різниця показників цих нейропептидів між цими двома підгрупами хворих на розацеа також була достовірною ($p < 0,05$).

На таку різницю показників у цих підгрупах хворих впливали різноманітні анамнестичні та об'єктивні фактори. Більш виразні реакції приливів спостерігалися у жінок, у яких в анамнезі відмічалися офтальмологічні феномени прояву цього захворювання (тому наявність таких ознак при об'єктивному обстеженні стала одним із критеріїв виключення для лікування для цієї категорії обстежених жінок); більший ступінь тяжкості приливів відмічався також у хворих, які раніше лікувалися кортикостероїдними кремами. Зміни рівнів вмісту у крові субстанції Р та лей-енкефаліну у цих хворих, як маркерів ендогенних нейропептидів протилежного (взаємокомпенсуючого) механізмів дії у відношенні виникнення/регуляції ноцицептивних відчуттів та емоційно-поведінкових реакцій впливали на відповідні вищеперераховані клінічні

показники, які враховувалися в кількісній оцінці ступенів тяжкості захворювання (в у. б.).

Імуноферментними дослідженнями встановлено підвищені рівні вмісту у сироватці крові простагландинів з протилежними механізмами кінцевих ефектів (E2 та F2 α), що свідчить про дисбаланс в системі простаноїдів хворих, що може залежати у тому числі від пошкодження біомембран клітин структур як шкіри обличчя, так і дисрегуляторних змін в роботі гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та впливає на вазомоторні розлади як у шкірі так і на різних штабелях центральних структур регуляції функцій гемодинаміки. На зміни збалансованого співвідношення секретуємих у кров гормонів та гормонів окремі ділянки ієрархічної системи гемодинамічних центрів головного мозку можуть здійснювати топічні зміни, у тому числі в системі локального мікрокровотоку шкіри, і це впливає на подальші різноманітні патофізіологічні реакції в ній (стадії запалення та репарації). Окрім функцій потужного вазоділятатора та медіатора запально-репаративного процесу в шкірі простагландини (як і лейкотрієни) виконують і модуляторну роль у відношенні чисельних біологічно активних сполук, які мають важливе значення у патогенезі цього дерматозу (кінінів, статевих гормонів, нейропептидів та ін.) і, таким чином є задіяними у детермінації різноманітних клінічних проявів розацеа як місцевих (почервоніння шкіри, еритеми, телеангіектазії, папуло-пустульозна висипка, локальні відчуття жару чи тепла в певних ділянках обличчя), так і загальних (приливи). У цьому зв'язку необхідність індивідуального підходу до плану обстеження та призначення лікування хворих на розацеа з використанням вазокорегуючої терапії є актуальною задачею сьогодення.

Вміст простагландинів в сироватці крові (як E2 так і F2 α), був достовірно підвищеним у всіх хворих (у порівнянні з контрольною групою здорових осіб: 446,7 \pm 10,2 та 99,4 \pm 4,2 пг/мл, відповідно), але вони відрізнялися у жінок зі збереженими приступами приливів під час курації і при їх відсутності.

При еритематозно-телеангіектатичній стадії розацеа рівні простагландинів E2 у середньому були достовірно підвищеними (у середньому, 707,9 \pm 49,9 пг/мл),

але відрізнялися у хворих із наявністю або з відсутністю приливів при їх курації (відповідно, $804,1 \pm 32,0$ та $625,4 \pm 35,1$ пг/мл; $p < 0,05$). Рівні $PGF2\alpha$ у середньому також були достовірно підвищеними у порівнянні з показниками контрольної групи здорових осіб (у середньому $143,1 \pm 15,2$ пг/мл); у хворих із наявністю приливів – $159,1 \pm 10,3$ пг/мл, а при їх відсутності – $129,3 \pm 10,1$ пг/мл.

При папуло-пустульозній стадії розацеа відмічалася така ж тенденція достовірності показників цих простагландинів: рівні простагландинів E2 у середньому були достовірно підвищеними (у середньому, $577,3 \pm 15,2$ пг/мл), але відрізнялися у хворих із наявністю або з відсутністю приливів при їх курації (відповідно, $670,1 \pm 18,8$ та $536,1 \pm 16,6$ пг/мл; $p < 0,05$); рівні $PGF2\alpha$ у середньому також були достовірно підвищеними у порівнянні з показниками контрольної групи здорових осіб (у середньому $115,4 \pm 9,4$ пг/мл); у хворих із наявністю приливів – $129,3 \pm 13,1$ пг/мл, а при їх відсутності – $109,3 \pm 10,8$ пг/мл.

У відношенні чинників виникнення розацеа-приливів у жінок мають значення і чіткі біоритми в утворенні та секреції як статевих гормонів (у залежності від віку та фізіологічних циклів – менструальний біоритм, біоритм вагітність-пологи), так й інших гормонів [187], а також функціональні зміни їх активності: короткочасні/фізіологічні або тривалі, і навіть постійні – патологічні. У цьому зв'язку у багатьох жінок в пременструальний період першою патофізіологічною мішенню для простагландинів напередодні першого приступу приливу можуть стати судини центрів головного мозку (гемодинаміки), і в такий вид реагування включаються не тільки статеві гормони, але й підвищена функціональна активність симпато-адреналової системи, що й супроводжується проявами вегето-судинної дисфункції у вигляді відчуття приливу крові до обличчя, локального жару та гіперемії. У той же час розацеа-приливи відрізняються від клімаксоподібних тим, що є відсутнім відчуття ознобу, стійких коливань артеріального тиску, тахікардії, головний біль; при «мігреноподібних» приливах характерними є надмірна емоційна лабільність, порушення сну, почервоніння шкіри обличчя виникає ще до появи власне приливів, і причиною останніх у хворих, що страждають на мігрень, нерідко є

вроджена недостатність метаболізму моноамінів та ендогенних опіоїдів головного мозку.

Таким чином, дані клінічних та спеціальних лабораторних досліджень жінок, хворих на розацеа, дають підстави для виділення важливих патогенетичних (патофізіологічних) декількох «мішеней» цього дерматозу, в яких є залученими структурно-функціональні комплекси організму за участю судин на центральному та периферичному рівнях.

Зокрема, генетична детермінація розташування термінальних судин (за Фітцпатриком [36]) відноситься до вагомих чинників найбільш важливого механізму розвитку розацеа – судинного, який впливає на такі показники мікроциркуляторного русла шкіри, як судинна реактивність, регуляція судинного тонуусу, рефлекторні розлади судин обличчя, їх посилену проникність та вазоділятацію, що й призводить до розвитку еритеми, відчуттів печії, поколювання, сверблячки, реакції приливів. Значущість судинних мішеней стосується і міжклітинних відносин в процесі ангиогенезу, так як мононуклеари периферичної крові можуть трансформуватися в ендотеліоцити (феномен трансдиференціювання), а завдяки такій специфічній популяції як поліпотентні прогеніторні стовбурові клітини, які циркулюють у кровотоці та можуть вбудовуватися в ушкоджені ділянки судинного ендотелію і стимулювати проліферацію ендотеліоцитів, ініціюється утворення нових мікросудин. При цьому ріст судин здійснюється або завдяки розвитку капілярів (ангіогенез), або – шляхом ремоделювання предіснуючих артеріолярних з'єднань в колатеральні судини (артеріогенез), що в певній мірі відмічається і при розацеа (зокрема, телеангіектазії). Імпульси про нейрогуморальні та нейрогормональні розлади в гіпоталамо-гіпофізійно-гонадній системі жінок насамперед передаються в судинний центр головного мозку, а вже низхідні імпульси від нього надходять до головного місця перших проявів захворювання – нейросудинний комплекс обличчя. Функціональні розлади нервової системи (перш за все – негативні емоції) провокують такий симптом розацеа як почервоніння обличчя – клінічний прояв судинної гіперреактивності. Важливим є також те, що вегето-судинна

дистонія судин шкіри спостерігається саме в ділянці іннервації трійчатого нерва, що має особливе значення, як свідчення того, що порушення мозкового впливу на тонус судин обличчя перш за все впливає на лицьову вену, що призводить до перерозподілу кровотоку та венозного стазу в області відтоку *venaе асіалісісіве fangularis*, і саме вона відповідає найбільш типовій топографії розацеа [108]. Це залежить також від реакції великих судин (вена – *jugularis interna*, артерія *carotis communis*), діяльності структур головного мозку, вазоактивних пептидів, у тому числі шлункового тракту, медіаторних біологічно активних сполук, які відіграють значну роль в патогенезі дерматозу (простагландини, нейропептиди), активації калікреїнкінінової системи (брадикінін). Припускається, що активація цієї системи в слинних залозах також у певній мірі може пояснити обмежену локалізацію приливів в області обличчя. Важливим у відношенні цієї системи є те, що кініни в надзвичайно малих концентраціях змінюють тонус судин та підвищують проникливість капілярів, а калікреїн приймає участь в утворенні значної кількості брадикініну, який володіє вазоактивною дією. Під впливом алкоголю, емоційних стресів калікреїн виділяється слизовою оболонкою шлунка та/або осередками хромафінної тканини і, таким чином, замикається своєрідне «брадикінінове порочне коло». У цьому зв'язку багато авторів розглядають брадикінін як ефектор розацеа через підвищену чутливість брадикінінових рецепторів на обличчі, чим пояснюють у тому числі переважну локалізацію висипки в цій області.

Комплекси (нейрон-судинний та сально-волосяний) є тісно зв'язаними, так як у останньому потужною рефлексогенною зоною є сітка капілярів, і через регуляцію стану цих судин нервовою системою координується обмін різноманітних медіаторів не тільки в крові, але й структурах шкіри.

Порушення вегетативної іннервації судин шкіри є також важливим моментом патогенезу розацеа і, зокрема, хронічний перебіг захворювання залежить від локального порушення вегетативного тонусу судин різного функціонального призначення – на тлі домінування тонусу симпатичної нервової системи відмічається спазм артеріол, зниження тонусу вен, несистемне ураження

капілярів (що повинно враховуватися при лікуванні хворих за допомогою вазокорегуючих препаратів). Власне ураження судин обличчя розглядається як ангіоневроз, що є проявом одного із видів вегето-судинної дистонії. Окрім локальних змін у хворих розацеа виявляються і системні порушення мікрогемодинамічного русла, бо в процесі розвитку нейроциркуляторної дистонії активується кініногенез.

Дослідження цих аспектів можуть сприяти новій трактовці як реактивних змін судинного русла шкіри та механізмів регуляції гемодинаміки в артеріальних і венозних судинах її шарів з верифікацією порушень кровопостачання похідних шкіри, так і механізмів розвитку сенсорних та автономних нейропатій, які супроводжують розвиток багатьох дерматозів (у тому числі й розацеа). Врахування механізмів вазорегуляції може дозволити обґрунтувати методи корекції захворювань, пов'язаних із ангіопатіями різного генезу.

Нейросудинною «мішенню» при розацеа може бути і процес взаємовідносин між клітинами епідермісу і капілярами сосочків дерми за участю базальної мембрани, що їх розділяє, тому що однією із найбільш вразливих ділянок і при цьому дерматозі та розладів міжклітинних кооперацій є епідермально-дермальний бар'єр. А стан цього бар'єру модулюють паракринні фактори, до яких відносяться і ейкозаноїди (особливо – простагландини), що також необхідно враховувати при дослідженнях хворих на розацеа, у зв'язку із великим значенням цих сполук в регуляції функціональних властивостей судин шкіри.

Телеангіектазії, за класифікацією CEAP (Clinical Etiologic Anatomic Pathophysiologic) включають до категорії «С», тобто таких ушкоджень поверхневих вен шкіри, які не зумовлюють не тільки суб'єктивної симптоматики, але й трофічних порушень (що й спостерігається при розацеа). Це також одна із судинних мішеней, тому що згідно розподілу первинних морфологічних елементів висипки, відносяться до плям (зміни кольору шкіри без змін її рельєфу), зокрема – до незапальних набутих судинних плям, поява яких може бути пов'язана з невірним розвитком шкіри, стійким розширенням

поверхневих кровоносних судин. У той же час, за класифікаціями патофізіологів їх відносять до таких гемостазопатій (діатезів) як вазопатії, які за механізмом розвитку бувають запальними (як при васкулітах), так і диспластичними. Ці останні розвиваються внаслідок пошкодження стінок мікросудин, зв'язаними з порушеннями сполучної тканини судинної стінки (неповноцінність стінки), і вони можуть бути як спадковими, так і набутими. Це локальні дефекти такої тканини, і в їх патогенезі мають значення як мінімум три групи факторів: потоншення стінок судин та розширення їх просвіту; неповноцінність локального гемостазу, зумовлена недостатньою кількістю та неповноцінністю колагену, яка порушує адгезію тромбоцитів (тобто, має значення так званий актинічний еластоз, характерний для цього захворювання).

Актинічний еластоз структур обличчя також може бути пов'язаний із низкою судинних особливостей: будова судин шкіри в цій зоні залежить від ступеня її рухомості, а більшість артерій та їх петель відповідають ходу сполучнотканинних волокон і мають звільясту форму; капіляри шкіри цієї області як за походженням, так і за своєю функцією є тісно пов'язаними з пухкою сполучною тканиною. Передбачається, що кровоносні та лімфатичні судини первинно не залучаються до запального процесу, а їх ділятація відбувається опосередковано і обумовлена саме актинічним еластозом. Можливим механізмом розвитку такого функціонального стану як ангіостаз, розглядають парез іннервації дрібних судин. З урахуванням того, що стаз – це зупинка руху крові в мілких артеріях, венах чи капілярах у відношенні розацеа мова йде про такий його різновид як справжній (капілярний) стаз, чинниками якого як раз і є найбільш часто впливи екзогенних ірритантів (надмірне місцеве тепло і т. п.).

Безумовно, зазначення вказаних вище патофізіологічних «мішеней» порушень нейросудинного комплексу при розацеа носить умовний характер, їх набагато більше, але кожна з них може стати «пусковою» для розвитку захворювання і індивідуально розрізнятися у окремих пацієнтів, що й диктує необхідність індивідуального підходу до лікування хворих, у тому числі і вибору патогенетично обґрунтованих вазокорегуючих методів загальної та топічної

терапії, які б впливали на вазорегуляторні системи організму.

Приведені дані свідчать про актуальність розробки нових методів лікування хворих на розацеа на підставі аналізу чинників, які сприяють недостатній ефективності стандартних методів лікування цього захворювання та пошуку нових засобів, у тому числі – вазокорегуючої терапії. Саме до таких методів і відноситься використане в даній роботі одночасне призначення жінкам, хворим на розацеа в системі їх комплексного лікування вазокорегуючого препарату діосміну («Флебодія») та топічної дарсонвалізації шкіри ушкоджених ділянок обличчя, який і забезпечує найбільш добрі клінічні результати і відновлення до фізіологічних значень змінених показників простаноїдної та нейропептидної регуляції на відміну від методів, коли ці засоби використовуються окремо, і від стандартної терапії розацеа.

Зокрема, підвищені практично однаково (у середньому в 1,44 рази) до лікування (у порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб – $446,7 \pm 10,2$ пг/мл) у всіх обстежених хворих чотирьох груп рівні вмісту у крові простагландину E2 зменшувалися після лікування, але неоднаково, і в першій групі (після використання стандартної терапії) вони практично не змінювалися (залишалися достовірно підвищеними у середньому в 1,42 рази); у другій (після комплексного лікування з додатковим призначенням діосміну – Флебодія) зменшувалися достовірно (в 1,2 рази; $p < 0,05$), але залишалися підвищеними (у середньому в 1,19 рази); у третій (після проведення комплексного лікування із додатковим призначенням топічної дарсонвалізації розацеа-зон) – також зменшувалися достовірно (у середньому у 1,19 рази; $p < 0,05$), але залишалися підвищеними в дещо більшій мірі, ніж у другій (у середньому в 1,91 рази); у четвертій (основній) групі хворих (що отримували комплексне лікування із одночасним використанням діосміну та топічної дарсонвалізації) практично відновлювалися до фізіологічних значень (у середньому залишався зміненим не достовірно – у 1,01 рази).

Відносно динаміки вмісту у крові простагландину F2 α спостерігалася подібна закономірність і, зокрема: підвищені практично однаково (у середньому

в 1,3 рази до лікування, у порівнянні з показниками групи контролю здорових осіб – $99,4 \pm 4,2$ пг/мл) величини цього показника зменшувалися у середньому в першій групі лише у 1,03 рази і залишалися достовірно підвищеними в 1,25 рази; у другій – зменшувалися достовірно (у 1,21 рази; $p < 0,05$) і залишалися незначно підвищеними (у 1,07 рази); у третій – зменшувалися, але недостовірно (у 1,08) і залишалися суттєво підвищеними (у 1,21 рази); у четвертій – практично відновлювалися до фізіологічних значень (у середньому залишалися зміненими не достовірно – у 1,01 рази).

Відносно динаміки вмісту у крові субстанції Р спостерігалася подібна закономірність і, зокрема: підвищені практично однаково (у середньому в 1,7 рази до лікування, у порівнянні з показниками групи контролю здорових осіб – $7,68 \pm 0,06$ нг/мл); величини цього показника зменшувалися у середньому в 1,07 рази в першій групі, і вони залишалися достовірно підвищеними в 1,5 рази; у другій – зменшувалися достовірно (1,28 рази; $p < 0,05$), але залишалися достовірно підвищеними у 1,32 рази; у третій – зменшувалися в більшій мірі ніж у другій (у 1,4 рази), але також залишалися підвищеними (у 1,22 рази); у четвертій – практично відновлювалися до фізіологічних значень (у середньому залишалися зміненими не достовірно – у 1,03 рази).

Відносно динаміки вмісту у крові лей-енкефаліну також спостерігалася подібна закономірність і, зокрема: знижені практично однаково (у середньому в 1,65 рази до лікування, у порівнянні з показниками групи контролю здорових осіб $5,69 \pm 0,67$ нг/мл); величини цього показника збільшувалися у середньому в першій групі у 1,08 рази і вони залишалися достовірно зменшеними в 1,51 рази; у другій – збільшувалися достовірно (у 1,29 рази; $p < 0,05$), але залишалися достовірно зниженими (у 1,26 рази); у третій – збільшувалися в більшій мірі ніж у другій (у 1,31 рази), але також залишалися достовірно зниженими (у 1,26 рази); у четвертій – практично відновлювалися до фізіологічних значень (у середньому залишалися зміненими не достовірно – у 1,07 рази).

Динаміка вмісту у крові простагландинів та нейропептидів після лікування різними методами у обстежених імуноферментним методом жінок зі

збереженими на час курації розацеа-приливами (20) та відсутніми розацеа-приливами (32) відрізнялася.

Підвищений до лікування вміст у крові рівень простагландину E2 (у порівнянні з контрольною групою здорових осіб) у хворих зі збереженими розацеа-приливами при еритематозно-телеангіектатичній та папуло-пустульозній стадіях разом (у 1,68 рази), після лікування у середньому (сумарно по всім групам) загалом зменшувався у порівнянні з початковими значеннями у 1,24 рази ($p < 0,05$) і залишався підвищеним у порівнянні з фізіологічними значеннями у 1,36 рази; у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були збільшеними до лікування у 1,29 рази, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) загалом зменшувався у порівнянні з початковими значеннями у 1,16 рази і відмічалася суттєва тенденція до його відновлення (його рівні залишалися підвищеними у порівнянні з фізіологічними значеннями лише у 1,10 рази, тобто – достовірно не відрізнялися).

У хворих зі збереженими розацеа-приливами при еритематозно-телеангіектатичній та папуло-пустульозній стадіях разом відносно простагландину F2 α у середньому до лікування були збільшеними у 1,46 рази, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) – зменшувалися у 1,14 рази, але залишалися достовірно підвищеними відносно фізіологічних значень (у 1,27 рази, $p < 0,05$); у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були збільшеними до лікування у 1,19 рази, після лікування у середньому (сумарно по всім групам) зменшувалися у середньому у порівнянні з початковими значеннями у 1,16 рази і залишалися підвищеними у порівнянні з контрольною групою здорових осіб лише у 1,03 рази (тобто, не відрізнялися достовірно - $p > 0,05$).

Відносно субстанції P, рівні вмісту у крові якої у середньому до лікування були збільшеними у 2,05 рази ($p < 0,01$), після лікування у середньому (сумарно по всім групам) знижувалися у 1,31 рази ($p < 0,05$) і залишалися підвищеними у 1,57 рази у порівнянні з фізіологічними значеннями осіб контрольної групи ($p < 0,05$); у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були

збільшеними до лікування у 1,49 рази, після лікування у середньому (сумарно по всіх групах) зменшувалися у 1,34 рази ($p < 0,05$) і залишалися недостовірно підвищеними (у 1,11 рази) по відношенню до фізіологічних значень ($p > 0,05$). Відносно лей-енкефаліну, рівні вмісту у крові якого у середньому до лікування були зменшеними у 1,86 рази ($p < 0,05$), після лікування у середньому (сумарно по всіх групах) збільшувалися у 1,26 рази ($p < 0,05$) і залишалися зниженими у 1,63 рази у порівнянні з фізіологічними значеннями осіб контрольної групи ($p < 0,05$); у хворих з відсутніми розацеа-приливами, відповідно, були зниженими до лікування у 1,53 рази ($p < 0,05$), після лікування у середньому (сумарно по всіх групах) збільшувалися у 1,34 рази ($p < 0,05$) і залишалися недостовірно підвищеними (у 1,14 рази) по відношенню до фізіологічних значень ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що на позитивну динаміку простагландинів в більшій мірі впливало додаткове призначення діосміну («Флебодіа»), ніж топічної дарсонвалізації, а нейропептидів – навпаки; відновлення до фізіологічних значень обох класів регуляторних молекулярних сполук (простагландини та нейропептиди) забезпечувало у разі одночасного використання цих вазокорегуючих методик.

Між показниками простагландину E2 після лікування хворих першої та наступних трьох груп (а також четвертої та попередніх трьох груп) різниця була достовірною ($p < 0,05$); хоча показники простагландину E2 після лікування у другій групі зменшувалися в більшій мірі, ніж у третій, але достовірної різниці між ними не було ($p > 0,05$). Така ж тенденція достовірності різниці показників після лікування між групами відмічалася і відносно нейропептидів, але між другою та третьою групами більш суттєві зміни спостерігалися в останній. Відносно різниці результатів лікування обстежених хворих зі збереженими (20) і відсутніми (32) розацеа-приливами під час їх курації змінені рівні усіх досліджених простагландинів та нейропептидів достовірно частіше мали тенденцію до відновлення у пацієток, коли такі приливи не спостерігалися (причому частіше – при папуло-пустульозній стадії розацеа), що може свідчити про більш суттєве значення судинних порушень у жінок у разі збереження

розацеа-приливів, причому – як на місцевому (в шкірі), так і центральному рівнях (центри регуляції гемодинаміки, емоційно-поведінкових реакцій). Загалом приблизно однаково ступінь тяжкості перебігу захворювання при оцінці в умовних балах до їх лікування в порівняльних групах хворих (у середньому від 12,29 до 12,65 у. б.) зменшувався після лікування стандартним методом (перша група) у середньому в 1,56 рази, з додатковим використанням діосміну – Флебодіа (друга група) – у 2,15 рази, з додатковим використанням топічної дарсонвалізації (третья група) – у 2,03 рази, з одночасним використанням цих методів (четверта група) – у 2,49 рази; між показниками першої та наступних трьох груп четвертої та попередніх трьох груп різниця була достовірною ($p < 0,05 - 0,01$), між другою та третьою – недостовірною (хоча більш виразна клінічна ефективність відмічалася у другій групі). Така динаміка відповідала результатам оцінки і за традиційною системою: у найближчому періоді спостереження клінічне одужання відмічалася у 6 (25,0%) хворих першої групи, у 9 (33,3%) – другої, у 8 (32,0%) – третьої, у 18 (58,1%) – четвертої (основної) групи; значне поліпшення відмічалася у 7 (29,2%) хворих першої групи, у 10 (37,1%) – другої, у 9 (36,0%) – третьої, у 9 (29,0%) – четвертої (основної) групи; поліпшення відмічалася у 11 (45,8%) хворих першої групи, у 8 (29,6%) – другої, у 8 (32,0%) – третьої, у 4 (12,9%) – четвертої (основної) групи.

У віддалених періодах спостереження за хворими рецидиви розацеа відмічалися у 9 (37,5%) хворих першої групи, у 5 (18,5%) хворих другої; у 5 (20,0%) хворих третьої і лише у 2 (6,5%) хворих четвертої (основної) групи, що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від попередніх трьох порівняльних груп.

Таким чином, слід відзначити, що:

1) у жінок, хворих на розацеа, сучасними особливостями перебігу захворювання є його поява в більш ранньому віці та поєднаність дерматозу з певними синдромами (переважно пов'язаними із порушеннями гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи), що потребує подальшого вивчення ролі регуляторних сигнальних сполук в патогенезі дерматозу, які можуть

обумовлювати клінічні ознаки захворювання і розацеаподібні прояви при різноманітних синдромах;

2) поява приливів та в наступному локалізація висипки на обличчі у жінок, хворих на розацеа, призводить до розвитку емоційно-поведінкових розладів у них, у зв'язку з видимими для оточуючих людей косметичними дефектами шкіри; на початкових етапах захворювання ступінь виразності таких розладів за шкалою оцінювання дисморфофобії у частини з них є незначною;

3) клінічні прояви розацеа (відчуття приливів, еритема, телеангіектазії в регіонах шкіри, де найбільш часто локалізується висипка при цьому захворюванні – обличчя, декольте) мають тісний зв'язок із гемодинамічними розладами, вони в значній мірі обумовлені регіональними (мікроциркуляторними) порушеннями, а також центральними регуляторними механізмами, що диктує необхідність враховувати всі можливі патофізіологічні «мішені» ушкодження нейросудинного комплексу в системі комплексного (загального та топічного) лікування хворих;

4) проведені власні дослідження ефективності лікування хворих на розацеа стандартним методом та аналіз його ефективності і порівняння такої терапії з опублікованими сучасними даними в літературних джерелах, свідчить про її недостатність і обґрунтовує необхідність більш широкого використання немедикаментозних методів з метою комплексної корекції порушень вазорегулюючих механізмів на різних рівнях їх організації.

5) одним із ключових причинних та патогенетичних факторів появи клінічних проявів розацеа у жінок на шкірі обличчя є розлади репродуктивних ендокринологічних процесів на різних етапах їх формування, реалізації та контролю; крім впливу таких біологічно активних сполук як стероїдні та нестероїдні статеві гормони яєчників і всієї гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи жінок;

б) виявлене підвищення рівнів простагландинів E2 та F2 α в сироватці крові жінок, хворих на розацеа, свідчить про їх комплексний вплив (як прозапального фактору та модулятора вазомоторних реакцій, які відбуваються як в

мікроциркуляторному руслі шкіри обличчя, так і центральних регуляторних структур гемодинаміки і не супроводжуються загальноорганізменними порушеннями), що також необхідно враховувати при лікуванні хворих; на розвиток розацеа у них відіграють і ендогенні нейропептиди, які володіють широким спектром фізіологічних та патофізіологічних впливів ефекторного та регуляторного рівнів; виявлений у обстежених жінок репродуктивного віку, хворих на розацеа, дисбаланс провідних маркерів протилежно спрямованих ефектів нейропептидів різних груп (субстанція Р, лей-енкефалін) свідчить про необхідність комплексного їх обстеження для виключення діагностичних помилок на різних стадіях виникнення дерматозу та своєчасного внесення патогенетично обумовлених коректив в систему комплексного лікування, профілактики та реабілітації таких пацієнток;

7) використання комплексної терапії з одночасним застосуванням засобів загальної вазокорегуючої терапії (діосмін – «Флебодіа») та топічної дарсонвалізації шкіри розацеа-зон в найбільшій мірі забезпечує добрі клінічні найближчі та віддалені результати лікування і відновлює до фізіологічних значень змінені показники простаноїдної та нейропептидної регуляції.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі сучасної дерматології, що полягає у підвищенні лікування жінок, хворих на розацеа, шляхом удосконалення комплексної терапії на підставі вивчення клінічних проявів та показників вазорегуляторних систем організму.

1. У зв'язку із високою розповсюдженістю захворюваності на розацеа, збільшення частоти дерматозу у жінок репродуктивного віку, не до кінця з'ясованими етіопатогенетичними механізмами розвитку патологічного процесу на шкірі обличчя та області декольте, зростання випадків недостатньої ефективності стандартної терапії, актуальним є поглиблення досліджень патогенезу та розробка диференційованих методів лікування хворих з урахуванням стану вазорегуляторних систем організму.

2. У всіх обстежених 107 жінок, хворих на розацеа, першим і найбільш раннім клінічним проявом дерматозу була поява епізодів приливів з локальним почервонінням шкіри обличчя і відчуттям помірно виразного жару в цій зоні, що при подальшому прогресуванні захворювання у 95 (88,8%) супроводжувалось розвитком дисморфофобії; у жінок до 35 років частіше спостерігалась еритематозно-сквамозна стадія захворювання (у 41 із 43 – 95,3%), після 35 – папуло-пустульозна (у 40 із 64 – 62,5%).

3. Виявлено, що у жінок з різними стадіями розацеа достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися змінені рівні вмісту у крові нейропептидів та простагландинів: при еритематозно-телеангіектатичній стадії показники субстанції Р збільшувалися у середньому у 1,9 рази, лей-енкефаліну – зменшувалися у 1,8 рази (при папуло-пустульозній, відповідно, у 1,6 та 1,6 рази в такій же спрямованості); показники простагландину E2 при еритематозно-телеангіектатичній стадії збільшувалися у середньому у 1,6 рази, простагландину F2 α – у 1,4 рази, при папуло-пустульозній – відповідно, у 1,3 та 1,2 рази.

4. Відмічено наявність кореляційної залежності між особливостями клінічного перебігу розацеа у жінок і змінами показників молекулярних сполук

вазорегуляторних систем у крові при збереженні приливів: вміст (в пг/мл) простагландину E2 у таких хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією дерматозу становив $804,1 \pm 32,0$, з папуло-пустульозною – $670,1 \pm 18,8$, у здорових осіб – $446,7 \pm 10,2$; простагландину F2 α , відповідно, $159,1 \pm 10,3$, $129,3 \pm 13,1$, $99,4 \pm 4,2$; вміст (в нг/мл) субстанції P, відповідно: $9,78 \pm 0,46$, $7,90 \pm 0,30$, $4,35 \pm 0,06$, лей-енкефаліну, відповідно, $2,83 \pm 0,11$, $3,40 \pm 0,15$, $5,69 \pm 0,07$, що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від таких показників у осіб з відсутністю приливів під час курації.

5. Розроблено, патогенетично обґрунтовано та впроваджено комплексний диференційований метод лікування жінок, хворих на розацеа, що полягає у комбінованому призначенні діосміну (Флебодія) та місцевої дарсонвалізації обличчя (загальна та топічна вазокорегуюча терапія), який забезпечує клінічне одужання та значне поліпшення у 87,1% хворих, що у 1,6 рази ($p < 0,05$) частіше за стандартну терапію (54,2%), а також за використання цих видів вазокорегуючої терапії (діосміну / Флебодія та дарсонвалізації) окремо у поєднанні зі стандартною терапією (відповідні показники клінічного одужання та значного поліпшення склали 70,4% та 68,0%).

6. Відновлення до фізіологічних значень вмісту у крові досліджених нейропептидів (субстанції P, лей-енкефаліну) та ейкозаноїдів (простагландинів E2 та F2 α) відмічено в групі хворих, що отримували лікування розробленим комбінованим методом вазокорегуючої терапії (загальної та топічної).

7. У віддалених періодах спостереження рецидиви відмічалися у 2 (6,5%) пацієнток, лікованих за розробленою методикою, після стандартної терапії – у 9 (37,5%), що свідчить про патогенетичну обґрунтованість вазокорегуючої складової в системі комплексного лікування хворих на розацеа.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано додатково до діагностичних методик визначати ступені проявів дисморфобії, приливів та вміст у крові нейропептидів і простагландинів у жінок хворих на розацеа.

2. У системі комплексного лікування жінок, хворих на розацеа, рекомендовано призначення діосміну (Флебодіа) перорально по 1 таблетці на день вранці перед сніданком (тривалість курсу залежить від ефективності терапії, у середньому не перевищуючи 2 місяці); одночасно з такою загальною ангіокорегуючою терапією призначається й топічна (місцева дарсонвалізація за допомогою апарату «КОРОНА: апарат для місцевої дарсонвалізації»), процедури тривалістю від 5 до 10 хвилин (на курс від 10 до 15 сеансів щоденно з використанням дистанційної чи контактної методики у залежності від індивідуальних особливостей шкіри обличчя пацієнток та характеру змін на ній).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айзятупов Р. Ф., Полях Я. О., Дудченко М. О. Клініко-анамнестичні зіставлення перебігу папуло-пустульозної стадії рожевих вугрів у пацієнтів з різними ступенями тяжкості захворювання. *Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Горсуєва*. 2017. № 2(38). С. 7-14.
2. Анас Сарайрех Аталла Салем. Нейросудинні патофізіологічні мішені розацеа. *Науковий огляд*. 2020. № 5 (68). С. 19-36.
3. Андрашко Ю. В., Андрашко И. А., Яремкевич Р. Р. Новый взгляд на возможности микронидлинга: микроигольчатая редермализация кожи различных участков тела. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 1. С. 54-58.
4. Бардова К. О. Корекція порушень епідермального бар'єру. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 1 (64). С. 87-91.
5. Барінов Э. Ф., Айзятупов Р. Ф., Барінова М. Э., Сулаева О. Н. Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 1 (44). С. 48-52.
6. Барінова А. Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей: современный взгляд на проблему. *Российский семейный врач*. 2018. Т. 22, № 3. С. 14-22.
7. Баркалова Е. Л., Хамуді І., Зябліцев С. В., Центіло С. В. Стан мікробіоценозу піхви при урогенітальних захворюваннях, асоційованих із *Ureaplasma spp.* *Дерматологія та венерологія*. 2014. № 2 (64). С. 17-25
8. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика. Пер. с англ.; ред. докт. мед. наук, проф. Н. Н. Потекаева. 2-е изд. М.: МЕДпресс-мнформ, 2013. 688 с.
9. Белозоров А. П. Аутовоспалительные механизмы, связанные с инфламмасомапатиями, в патогенезе некоторых заболеваний кожи. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 2 (76). С. 8-11.

10. Беляев Г. М. Современное представление о патогенезе псориатической артропатии и лечение этих больных. *Дерматология и венерология*. 2010. №1 (47). С. 7-30.
11. Бієпова М., Кучерові Р. Оцінка ефективності вакцинотерапії («Аспевас») у лікуванні аспе раpulorustilosa. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 1 (72). С. 75-77.
12. Богомолів А. Є. Клименко Т. І. Використання антигістамінних препаратів у пацієнтів зі сверблячими дерматозами в практиці дерматолога (огляд літератури та результати власних досліджень). *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 4 (75). С. 95-101.
13. Болотная Л. А. Сухость кожи: средства лечебной косметики. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 4 (7). С. 98-101.
14. Болотная Л. А. Дифференцированный подход к наружной терапии стероидчувствительных дерматозов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3 (66). С. 69-76.
15. Болотная Л. А. Топический метронидазол в лечении розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 4 (67). С. 34-41.
16. Болотная Л. А., Сариян Е. И. Препараты метаболической терапии в лечении акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 1. С. 97-102.
17. Бондар С. А. Використання комплексного методу ендоекологічної реабілітації у хворих на хронічні поширені дерматози. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 4(63). С. 101-102.
18. Бочарова-Мараховська Г. В., Свистунов І. В., Онищенко О. М. та ін. Дисморфофобії в косметологічній практиці. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Випуск XXIII. № 2. С. 65-68.

19. Брибеш М. Р. Оценка психологического статуса и качества жизни больных розацеа и периоральным дерматитом. *Научно-практический журнал дерматовенерологии, косметологии, сексопатологии*. 2012. № __. С. 78-82.

20. Буянова І. О. Сучасний погляд на патогенетичні аспекти андроген залежних дерматозів. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2012. № 14. С. 260-264.

21. Возианова С. В. Розацеа. *Дерматолог*. 2013. Т. 4 (№ 1). С. 46-53.

22. Волкова Е. М., Есимбиева М. А., Ландышева К. А. и др. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 4 (47). С. 92-97.

23. Волкославська В. М. Про динаміку деяких показників стану шкірно-венерологічної допомоги за 2000 – 2015 рр. в Україні. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 3(73). С. 61-68.

24. Волошина Н. О., Денисенко О. І. Комплексне лікування хворих на вульгарні вугрі із супутньою гелікобактерною інфекцією гастродуоденальної локалізації. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 4 (51). С. 39-45.

25. Волошина Н. О., Денисенко О. І. Цитокіновий профіль в динаміці лікування у хворих на вугри вульгарні на тлі інфекції вірусів простого герпесу І та ІІ типів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. № 4 (50). С. 13-17.

26. Волошина-Андрашко І. О., Калмикова А. В., Яремкевич Р. Р. Дослідження впливу препарату Prostrolane Natural-B на основі патогенетичної ланки запального старіння шкіри. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 1 (72). С. 21-27.

27. Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Современные представления о патогенезе, клинике, терапии акне у женщин. *Российский медицинский журнал*. 2012. № 22. С. 1153.

28. Гродницкая Е. Э., Курпер М. А. Патогенез и лечение акне при синдроме гиперандрогении у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. № 3. С. 100-103.

29. Груздев Д. А. Применение богатой тромбоцитарной аутоплазмы в косметологии: некоторые вопросы, актуальные с точки зрения практикующего врача. *Вестник эстетической медицины*. 2013. Т. 2, № 4. С. 84-90.

30. Головченко Д. Я., Пурьшкина О. Д., Сологуб Л. В. К вопросу комплексного лечения розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 1 (60). С. 115.

31. Горбунцов В. В., Горбунцова В.И. Одновременное наличие малассезийной инфекции на коже, в мочеполовом и желудочнокишечном тракте – сочетание отдельных форм малассезиоза или проявление системной инфекции. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2019. № 1-2ю С. 43-49.

32. Дашко М. О., Сизон О. О. Роль хронічного стресу, реактивної та особистісної тривожності і деяких нейроендокринних, метаболічних та імунологічних порушень у патогенезі акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2 (73). С. 7-17.

33. Дащук А. М., Куцевляк Л. О., Карабан О. М. Клиническая дерматология. Харьков: САМ, 2015. 769 с.

34. Денис Е. О., Пакурина Т. Б., Коляда А. К., Тестер Э. Влияние полипептида WhartonJelly Peptide P199 на функциональное состояние фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток кожи. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 1 (68). С. 48-52.

35. Денисенко О. И., Сторожук М. В. Комплексное лечение больных розацеа с учетом показателей медиаторов воспаления и состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2019. № 3-4. С. 26-37. doi: 10.37321/dermatology.2019.3-4-05

36. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*: в 3 т. К. Вольф, Л. А. Голсмит, С. И. Кац и др.; пер. с англ.; Под общ. ред. акад. А. А. Кубановой. Т. 2. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2012. 842 с.

37. Дмитренко С. В., Степаненко В. І. Роль порушень клітинного циклу кератиноцитів у патогенезі іхтіозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45). С. 78-81.

38. Драговоз С. М., Шпрыгаль С. Ю., Иванцык Л. Б. Фармакологическое обоснование карбокситерапии в дерматологии. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 2 (61). С. 105-108.

39. Дудченко М. О., Васильєва К. В., Попова І. Б., Ємченко Я. О. Досвід застосування гіпоалергенного крему Physiogel у фанатів сонячного та штучного загару. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011. № 1-4. С. 171-172.

40. Дюдюн А. Д., Резніченко Н. Ю. Вплив частого вживання алкоголю на стан шкіри та загального стану здоров'я чоловіків. *Медичні перспективи*. 2015. Т. 20, № 1. С. 98-103.

41. Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Горбунцов В. В. Эффективность применения секмидазола в комплексном лечении больных с акнеподобными поражениями кожи лица. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 2 (53). С. 96-101.

42. Запольский М. Э., Лебедюк М. Н., Прокофьева Н. Б. Анализ факторов, влияющих на развитие тяжелых форм акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3 (66). С. 21-27.

43. Запольский М. Э., Лебедюк М. Н., Прокофьева Н. Б., Добровольская А. В., Запольская Д. М. Технологии дермального ремоделирования при акне и постакне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2 (73). С. 55-60.

44. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Касьянова А. Н., Ягупова А. В., Курьянинова В. А., Долбня С. В., Батулин В. А., Бобрышев Д. В., Анисимов Г. С., Масальский С. С., Болатчиев А. Д. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинойфекционной защиты. *Педиатрия*. 2017. № 4. С. 171-179.

45. Зеленкова Г. Карбокситерапия – неинвазивный метод эстетической

- медицины и дерматологии. *Дерматология для практики*. 2014. № 8 (2). С. 72-74.
46. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. *Эстетическая медицина*. 2012. Т. 11, № 1. С. 15-31.
47. Іваніщева І. А., Свирид С. Г. Етіологія, патогенез та клінічний перебіг мікозу стоп у осіб юнацького та зрілого віку. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 4 (51). С. 25-29.
48. Ионеску М. А., Фейолей М., Эно Д., Волькенштейн П., Роберт Ж., Лефёвр Л. Акне, микробиом и врожденный иммунитет. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; Т. 19. № 5. 279-282. doi:10.18821/1560-9588-2016-19-5-279-282
49. Калюжна Л. Д., Бардова К. О. Можливість застосування препаратів метронідазолу в лікуванні розацеа та періорального дерматиту, поєднаних з демодекозом. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 4 (47). С. 42-46.
50. Калюжная Л. Д. Препарат метронідазолу в топічному лікуванні шкіри обличчя. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 2 (57). С. 71-73.
51. Калюжна Л. Д., Петренко А. В. Тяжкі форми акне: можливості лікування. *Український медичний часопис*. 2014. № 6. С. 67-69.
52. Камінський В. В., Татарчук Т. Ф., Дубоссарський Ю. О. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 4 (30). С. 19-31.
53. Карпасова Е. А., Дятлова А. С., Линькова Н. С., Бунин В. А., Полякова В. О., Крылова Ю. С., Кветной И. М. Тропонины, молекулы адгезии и интерлейкины как диагностические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний: экспрессия в периферических тканях. *Успехи современной биологии*. 2020. Т. 140. № 1. С. 30-42.
54. Кветной И., Смирнова И. MESO-WHARTON: Исследование экспрессии сигнальных молекул пептида P199. *Нувель Эстетик*. 2014. № 3 (58).

С. 1-4.

55. Клименкова Н. В., Шиманская И. Г. Современные подходы к лечению акне и постакне. *Клиническая практика и здоровье*. 2017. № 3. С. 59-70.

56. Коган Б. Г., Свирид-Дзядикевич О. С. Досвід системного застосування комплексу натуральних рослинних засобів у лікуванні жінок, хворих на акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 2. С. 51-58.

57. Коляденко К. В., Ткачишина К. С. 28^й конгрес Європейської академії дерматології та венерології. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 4 (75). С. 107-108.

58. Компендиум 2014 – лекарственные препараты. Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. К.: МОРИОН, 2014. 2270 с.

59. Кормилицына А. В., Калинина Н. М. Роль провоспалительных цитокинов в инициации и течении угревой болезни: современный взгляд. *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7. № (1). С. 21-26.

60. Короленко В. В. Сортувальні протоколи у дерматології клініки «Альфред» (Австралія): приклад надання дерматологічної допомоги за британською моделлю. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45). С. 142-143.

61. Корольева Ж. В., Боровиков В. М. Опыт применения препарата «Акнетин» у больных розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 1 (60). С. 36-39.

62. Корольова Х. О. Роль компресійного трикотажу у комплексному лікуванні ретикулярного варикозу та телеангіектазій. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 1 (68). С. 55-60.

63. Кочергин Н. Г., Петрунин Д. Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 4 (47). С. 59-67.

64. Кубанов А. А., Галлянова А. С., Гревцова А. С. Демодекоз. *Лечащий врач*. 2014. № 11. С. 7-11.

65. Кубанов А. А., Галлянова А. С., Гревцова А. С., Грибанов Н. В. Современные методы диагностики демодекоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 1. С. 47-54.
66. Кулешов И. В., Лин В. Н., Цабак Н. Н. и др. Дерматологические аспекты ВИЧ-инфекции: собственные наблюдения. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 1 (72). С. 98-103.
67. Кутасевич Я. Ф., Бронова И. М. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 2 (57). С. 74-79.
68. Кутасевич Я. Ф., Маштакова И. А. Опыт топического применения метронидазола для комплексного лечения больных розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 3 (58). С. 59-61.
69. Кутасевич Я. Ф., Маштакова И. А., Олейник И. А. Опыт применения препарата «Акнетин» у больных с розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 1 (48). С. 113-117.
70. Кутасевич Я. Ф., Джораєва С. К., Олійник І. О. Нові можливості зовнішньої антибактеріальної терапії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2 (73). С. 63-69.
71. Куц Л.В., Сарайрех А.А.С., Бочарова В.В. Ангіопротекторна терапія жінок, хворих на розацеа. The III th International scientific and practical conference: *Theory, science and practice* (October 05-08, 2020). Tokyo, Japan 2020. P. 223-225.
72. Литинська Т. О. Роль і місце макролідів у комплексній терапії хворих із гнійничковими ураженнями шкіри та її придатків. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 4 (75). С. 49-54.
73. Літус О. І., Литвиненко Б. В., Овчаренко Ю. С. Старіння волосистої частини голови і асоційовані стани. *Дерматолог*. 2016. № 2. С.
74. Мавров Г. І., Волкославська В. М., Гутнев О. Л. Діагностика та лікування в дерматовенерології. К., 2011. – 278 с.
75. Макурина Г. И. Изучение механизмов активации васкулярного эндотелия у больных псориазом и артериальной гипертензией. *Запорожский*

медицинский журнал. 2016. № 1 (94). С. 19-24.

76. Макурина Г. И. Клиническое значение нарушений обмена серотонина у пациентов с псориатической болезнью. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 1 (71). С. 34-42.

77. Михайлюк К. А., Сарайрех Анас Аталла Салем. Ноцицептивні реакції при ознаках старіння шкіри. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна, 9-10 квітня 2020 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 76.*

78. Наумова Л. О. Гормональні порушення як вагомий патогенетичний чинник виникнення вугрової хвороби в жінок. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 5 (61). С. 48-51.

79. Наумова Л. О., Степаненко В. І. Комплексна диференційована терапія вугрової хвороби в жінок із встановленим синдромом гіперандрогенії різного генезу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 3 (58). С. 44-49.

80. Наумова Л. О., Сулік Я. О. Диференційована терапія вугрової хвороби у жінок молодого і зрілого віку з урахуванням гормональних порушень. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 1 (60). С. 17-25.

81. Назаренко Л. Г., Соловьева Н. П. Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 4 (51). С. 147-154.

82. Олейник И. А., Стулий О. Н. Случай болезни Дарье. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 1. С. 42-45.

83. Особливості клінічного перебігу розацеа та атопічного дерматиту в південній та північній областях України. В. А. Бочаров, К. А. Михайлюк, М. О. Іванова, Л. В. Куц, Салем Сарайрех А. А. *Твій дерматологічний ребус: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною*

участю, м. Дніпро, 4-5 квітня 2019 р. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2019. № 1-2. С. 39-40.

84. Особливості клінічних проявів, перебігу, лікування та профілактики акнеформних дерматозів і демодекозу у мешканців різних кліматичних зон України. М. М. Лебедюк, В. А. Бочаров, В. В. Бочарова, Л. В. Куц, Сарайрех Анас Аталла Салем. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Одеса, 12-13 березня 2020 р. Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 1. С. 107-108.

85. Петренко А. В. Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 2 (65). С. 44-48.

86. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 168 с.

87. Поліщук Д. С., Поліщук С. Й., Комарніцька В. С. Клінічний випадок еритеми природженої телеангієктатичної – синдром Блума. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3 (66). С. 97-99.

88. Поліщук Д. С., Поліщук С. Й., Поліщук В. С., Поліщук О. В. Акаріази. Клінічні випадки із практики. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 1 (72). С. 109-116.

89. Проценко Т. В., Проценко О. А. Пищевые волокна в терапии больных акне и розацеа. *Семейная медицина*. 2014. № 4 (54). С. 72-76.

90. Резніченко Н. Ю., Дюдюк А. Д. Особливості клінічного перебігу та лікування чоловіків, хворих на хронічні дерматози, з урахуванням вікових розладів гомеостазу та інволютивних змін шкіри. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015. № 3-4. С. 6-22.

91. Рыжко П. П., Рощенюк Л. В., Штыров И. Н. К вопросу эволюции кожи. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 3 (66). С. 117.

92. Савоськіна В. А. Оцінка клінічної ефективності мазі «Вундехіл» у

дерматології. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2 (73). С. 75-80.

93. Сарайрех Анас Аталла Салем Структурно функціональні паттерни розацеа. *XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р., м. Тернопіль, Україна, 2020. С. 121.

94. Сарайрех Анас Аталла Салем. Синдромологічні аспекти розацеа. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 3 (89). С. 16-20. doi: 1033743/2308-1066-2020-3-16-20

95. Свиридова А. Акне в практиці косметолога. *Косметолог*. 2017 № 1 (81). С. 84-85.

96. Свирид-Дзядикевич О.С., Корниєнко В. В., Свирид С. Г. Ад'ювантна терапія пацієнтів з вугровою хворобою. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2017. № 1-4. С. 191-194.

97. Свирид-Дзядикевич О. С., Сулік Я. О., Степаненко В. І. Енергетична спроможність клітин периферичної крові та її корекція автоплазмою, збагаченою тромбоцитами, у хворих на вугрову хворобу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 1 (68). С. 61-66.

98. Свистунов И. В. Патология кожи при сахарном диабете: клинико-патогенетические корреляции (обзор). *Georgian Medical News*. 2017. № 12 (273).

99. Святенко Т. В., Старостіна О. А., Башмаков Д. Г. Порівняльна оцінка ефективності комплексної методики лікування розацеа із застосуванням IPL-установок. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 1. С. 26-31.

100. Сизон О. О., Бабак І. Д., Дашко М. О. Нові можливості зовнішнього лікування та косметологічного догляду хворих з акне і акнеформними дерматозами. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 1 (64). С. 77-84.

101. Сирмайс Н. С., Устинов М. В., Киселева Л. Ф. Сравнительная клиническая эффективность методов терапии при торпидно протекающих формах розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 4 (51). С. 155-160.

102. Солошенко Е. М., Кондакова Г.К., Шаповалова О. В. Щодо можливої участі еритроцитів у розвитку імунних реакцій. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 3. С. 8-12.
103. Степаненко В. І., Іванов С. В. Крем «Розамет» у лікуванні розацеа, баланопоститу та вульвовагініту. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 2 (53). С. 119-125.
104. Степаненко В. И., Шупенько Н. М., Сызон О. О., Коган Б. Г., Клименко А. В., Федорич Л. Я. Себорея, угревая болезнь (акне) и акнеформные заболевания. *Дерматология, венерология*. Ред. проф. В. И. Степаненко. К.: КИМ, 2012. С. 370-382.
105. Сторожук М. В. Динаміка показників прооксидантно-оксидантного гомеостазу у хворих на розацеа у процесі комплексного лікування. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 1 (68). С. 35-41.
106. Теплий В. В., Корольова Х. О. Оптимізація підходу до лікування ретикулярного варикозу та телеангіектазій. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 2 (61). С. 41-44.
107. Торган В. С., Ковальонок А. Е., Анас Сарайрех А.С. Патолофізіологічні чинники розвитку телеангіектазій при розацеа. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького, 22-23 квітня 2021 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 124.*
108. Федотов В. П. Розацеа и амикробные пустулезы. *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. / под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 138-160.
109. Феномен розацеа-приливів. В. А. Бочаров, В.В. Бочарова, М.М. Лебедюк, А.А.С. Сарайрех, Л.В. Куц. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 2. С. 33-39. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.

110. Хайрутдинов В. Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2014. № 3. С. 32-37.
111. Шавловская О. А. Психодерматология: взгляд на проблему. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015. № 4. С. 27-32.
112. Шахбатян А. Комплексная коррекция постакне: фракционный RF термолиз и введение ТАП с предварительной инцизией рубца. *Эстетическая медицина*. 2017. № 1. С. 31-36.
113. Шнайдер Д. А., Утц С. Р., Заярский Д. А., Нечаева О. В., Гуськова О. П. Оценка влияния косметического средства «Меллисол» на течение акне легкой и средней степени тяжести. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. Т. 13. № (3). С. 612-616.
114. Шупенько О. М., Степаненко В. І., Короленко В. В. Перспективи ведення пацієнтів з акне з використанням системних ретиноїдів. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45). С. 92-96.
115. Щербакова Ю. В., Мавров Г. І., Джораєва С. К., Гончаренко В. В. Чутливість збудників захворювань урогенітального тракту до антибактеріальних препаратів та склад біотопу у пацієнтів з інфекціями, що передаються статевим шляхом. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 1(71). С. 49-56.
116. Яремкевич Р. Р., Андрашко Ю. В. Ретинофобія – основні аспекти проблеми та факти доказової медицини як інструмент для їх вирішення. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 4 (71). С. 57-61.
117. Ahire J. J., Mokashe N. U., Patil H. J. et al. Anti oxidative potential of folate production probiotic *Lactobacillus helvetica* CD6. *J. Food Sci. Technol.* 2013. V. 50. P. 26-34.
118. Alemán A., Martínez-Alvarez O. Marine collagen as a source a of bioactive molecules. A review. *Nat. Prod. J.* 2013. V. 3 (2). P. 105-114.

119. Anas Sarayreh Atalla Salem. Comprehensive treatment of patients with rosacea with the use of vasocorrective therapy. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2021. Issue 1(6). P. 55-77. doi: 10.26886/2523-6938.1(6)2021.4.
120. Anas Sarayreh Atalla Salem. The clinical significance of the kinetics of cell populations of the polysebation complex in rosacea. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 2 (3). P. 112-127. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.7
121. Anas Sarayreh Atalla Salem, Larisa V. Kuts. The role of endogenous neuropeptides in the pathogenesis and clinical manifestations of rosacea-tides in women. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2020. Issue 1(4). P. 56-72. doi: 10.26886/2523-6938.1(4)2020.4
122. Bahadran P. Reflectance confocal microscopy: a new key for assessing the role of Demodex in rosacea? *Brit. J. Dermatol*. 2015. V. 173 (1). P. 8-9.
123. Banga G., Patel K. Glycolic Acid peels for nail rejuvenation. *J. Cutan. Aesthet. Surg*. 2014. V. 7 (4). P. 198-201.
124. Baquerizo Nole K. L., Yim E., Keri J. E. Probiotics and Prebiotics in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatology*. 2014. V. 71 (4). P. 814-821.
125. Barbara M. Rainer, Sewon Kang, Anna L. Chien. Rosacea: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Dermato-Endocrinology*. 2017. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574.
126. Benhadou F., Mintoff D., Schnebert B. et al. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Dis*. 2018. V. 6 (2). P. 47.
127. Benyacoub J., Bosco N., Blanchard C. et al. Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defenses. *Benef. Microbes*. 2014. V. 5. P. 129-136.
128. Bocharova V. V. Steroid hormone dysregulatory of rosacea: Part I *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 1 (4). P. 3-17. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.1
129. Borumand M., Sibilla S. Effects of a nutritional supplement containing collagen peptides on skin elasticity, hydration and wrinkles. *J. Med. Nutr. Nutraceut*. 2015. V. 4. P. 47-53.

130. Chen Y. H., Wu C. S., Chao Y. H. et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J. Food Drug Anal.* 2017. V. 25. P. 559-566.
131. Choi S. Y., Ko E. J., Lee Y. H. et al. Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: A prospective, randomized, controlled study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2014. V. 16 (3). P. 132-137.
132. Chowta N. K., Chowta M. N., Ramapuram J. et al. Ara Carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2011. V. 15 (2). P. 123-125.
133. Committee for Guidelines of Care for Chemical Peeling. Guidelines for chemical peeling in Japan (3rd edition). *J. Dermatol.* 2012. V. 39. P. 321-325.
134. Delost G. R., Delost M. E., Lloyd J. The impact of chocolate consumption on acne vulgaris in college students: A randomized crossover study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. V. 75 (1). P. 220-222.
135. Diehl C. Chemical peeling in dermatology. Part i. History, definition, classification, description, indications with proofs of efficacy. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2017. № 1 (64). С. 34-35.
136. Diehl C. Cutaneous side effects of oncology treatments . Part I. Chemotherapy. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2018. № 3 (70). С. 62-70.
137. Diehl C. Peptides in cosmeceuticals. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2019. № 1 (72). С. 28-35.
138. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C. et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood - a meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2012. V. 107. P. 1-6.
139. Drago L., Toscano M., De Vecchi E. et al. Changing of fecal flora and clinical effect of L. salivarius LS01 in adults with atopic dermatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. V. 46, Suppl. 1. P. 56-63.

140. Dreno B., Araviiskaia E. Berardesca E. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. V. 30 (12). P. 2038-2047. doi: 10.1111/jdv.13965
141. Duteil L., Queille-Roussel C., Maubert Y. et al. Specific natural bioactive type-1 collagen peptides oral intake reverse skin aging signs in mature women. *J. Aging Res. Clinical Practice.* 2016. V. 5 (2). P. 84-92.
142. Edge R., Argaez C. *Topical antibiotics for impetigo: a review of the clinical effectiveness and guidelines.* Ottawa: CADTH, 2017. 21 p.
143. Fiedler F, Stangl G. I., Fiedler E., Taube K. M. Acne and Nutrition: A Systematic Review. *Acta Dermatol. Venereol.* 2017. V. 97 (1). P. 7-9.
144. Figueiredo Yokomizo V. M., Henneberg Benemond T. M, Chisaki C., Henneberg Benemond P. Chemical peels: review and practical applications. *Surg. Cosmet. Dermatol.* 2013. V. 5 (1). P. 5868.
145. Filatova L. Yu., Bocharov V. A., Kovalenok A. E. Motivational mechanisms of rosacea tides. Part 1. *Dermatovenerology and Cosmetology.* 2020. Issue 1 (4). P. 36-61. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.3
146. Foti C., Romita P., Ettorre G. et al. Allergic contact dermatitis caused by resorcinol and sodium dehydroacetate in a patient with leg ulcers. *Contact. Dermatitis.* 2016. V. 74 (6). P. 383-384.
147. Friedmann D. P., Liolios A. M. Wu D. C. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the effect of a High-Potency Topical Corticosteroid After Sclerotherapy for Reticular and Teleangiectatic Veins of the Lower Extremities. *Dermatol. Surg.* 2015. V. 41 (10). P. 1158-1163.
148. Ganzel C., Gatt M. E., Maly A. et al. High incidence of skin rash in patients with hairy cell leukemia treated with cladribine. *Leuk Lymphoma.* 2012. V. 53. P. 1169-1173.
149. Gao D., Gao Z., Zhu G. Antioxidant effects of *Lactobacillus planetarium* via activation of transcription factor Nrf2. *Food Funct.* 2013. V. 4. P. 982-989.
150. Georgia F., Ernest T. The use of oral antibiotics in treating acne

vulgaris: a new approach. *Dermatologic Therapy*. 2016. V. 29, N. 5. P. 377-384.

151. Gómez-Guillén M. C., Giménez B., López-Caballero M. E. et al. Functional and bioactive properties of collagen and gelatine from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids*. 2011. V. 25. P. 1813-1827.

152. Gomez-Gusman M., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive affects of probiotics Lactobacillus strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol. Nutr. Food Res*. 2015. V. 59. P. 2326-2336.

153. Grossi E., Cazzaniga S., Crotti S. et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2016. V. 30 (1). P. 96-100.

154. Gueniche A., Philippe D., Bastien P. et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of Lactobacillus paracasei NCC2461 on skin reactivity. *Benef. Microbes*. 2013. V. 5. P. 137-145.

155. Habif Thomas P. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Sixth edition. St. Louis. Missouri: Elsevier, 2016. – 1008 p.

156. Han Y., Kim B., Ban J. et al. A randomized trial of Lactobacillus plantarum CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2012. V. 23. P. 667-673.

157. Hayashi N., Miyachi Y., Kawashima M. Prevalence of scars and «mini-scars, and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. *J. Dermatol*. 2015. V. 42 (7). P. 690-696.

158. Hexsel D., Zague V., Schunck M. et al. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail - growth and reduces symptoms of brittle nails. *J. Cosmet. Dermatol*. 2017. P. 1-7.

159. Hiroki Ohara S. I. Improvement of Extracellular Matrix (ECM) in the Skin by Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate. *Foods & Food Ingredients J. Jpn*. 2014. V. 219. P. 216-223.

160. Hofmann M. A., Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2016. V. 14, Suppl. 6. P. 38-43.

161. Im A. R., Lee B., Kang D. J. et al. Moisturizing and Antiphotodamage Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC3302. *J. Med. Food*. 2018. V. 21 (10). P. 1-8.
162. Isoda K., Seki T., Inoue Y. et al. Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin. *J. Dermatol*. 2015. V. 42 (2). P. 181-188.
163. Jaskson S., Nesbitt L. T. *Differential diagnosis for the dermatologist*. Pringer science business media. 2012. 1524 p.
164. Kawaguchi T., Nanbu P. N., Kurokawa M. Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. *Biol. Pharm. Bull*. 2012. V. 35. P. 422-427.
165. Kern P. Sclerotherapy of telangiectasias a painless two-step technique. *Dermatol. Surg*. 2012. V. 38 (6). P. 860-864.
166. Kim H. M., Lee De, Park S. D. et al. Oral Administration of *Lactobacillus plantarum* H.Y7714 Protects Hairless Mouse Against Ultraviolet B-Induced Photoaging. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2014. V. 24 (11). P. 1583-1591.
167. Kimura A., Kanazawa N., Li H. J. et al. Influence of chemical peeling on the skin stress response system. *Exp. Dermatol*. 2012. V. 21, Suppl. 1. P. 8-10.
168. Kuts L. V., Lebedyuk M. N., Ashanina I. V. Rosaceoses and demodicosis – combined (clinically associated) dermatoses? *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 1 (4). P. 97-111. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.6
169. Kwon H., Lee Y. S., Kim M. O. et al. Smad-induced alterations of matrix metabolism by a myristoyl tetra peptide. *Cell Biochem. Funct*. 2014. V. 32 (8). P. 665-674.
170. Lau C. P., Hui P., Chan T. C. Docetaxel-induced nail toxicity: a case of severe onycholysis and topic review. *Chin. Med. J. Engl*. 2011. V. 124. P. 2559-2560.
171. Lebedyuk M. N., Bocharov V. A., Bocharova V.V., Zarychniak I. I., Kovalenok A. E. Problematic aspects of the formation of telangiectasias in rosacea (demonstration materials of the scientific society of students and young scientists).

Bioenergetics in Medicine and Biology. 2021 1(6). P. 38-54. doi: 10.26886/2523-6938.1(6)2021.3

172. Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol.* 2016. V. 16. P. 69.

173. Lemoli E., Trabattoni D., Parisotto S. et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. V. 46, Suppl. 1. P. 33-40.

174. Levy L. L., Emer J. J. Emotional benefit of cosmetic camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2012. V. 5. P. 173-182.

175. «Life quality» indicators in patients with chronic dermatosis. L. V. Kuts, Anas Atalla Salem Sarayreh, I. V. Ashanina, O. S. Sovirda, K. A. Mykhaylyuk, L. A. Dzygal. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 72-84. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.5

176. Lima T., Pedriali Moraes C. A. Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals. *Cosmetics*. 2018. V. 5 (1). P. 21.

177. Lin J., Nishino K., Roberts M. C. Mechanisms of antibiotic resistance. *Front. Microbiol.* 2015. V. 6. P. 34. doi: 10.3389/fmicb.2015.00034

178. Liu H., Katchemoune A., Rashid R. M. Chemical burn following 50% trichloroacetic acid for acne: Presentation of a case and a focused review. *J. Derm. Dermatol. Surg.* 2016. V. 20 (1). P. 71-74.

179. Lynn D. D., Umari T., Dunnick C. A., Dellavalle R. P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc. Health Med. Ther.* 2016. V. 7. P. 13-25.

180. Mann E. R., You J., Horneffervan der Sluis V. et al. Dysregulated circulation dendritic cell function in ulcerative colitis is partially restored by probiotic strain *Lactobacillus casei* Shirota. *Mediators Inflamm.* 2013. V. 2013. P. 573-576. doi: 10.1155/2013/573576.

181. Manousaridis I., Mavridou S., Goerdts S et al. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. V. 27. P. 11-18.
182. Marson J. W. Baldwin H. E. An Overview of Acne Therapy. Part 2: Hormonal Therapy and Isotretinoin. *Dermatol. Clin.* 2019. V. 37 (2). P.195-203.
183. Melnik B. C. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammatory pathology acne vulgaris. *Exp. Dermatol.* 2016 V. 25. P. 103-104.
184. Muizzuddin N., Maher W., Sullivan M. et al. Physiological effect of a probiotic on skin. *J. Cosmet. Sci.* 2015. V. 63. P. 385-395.
185. Murillo N., Raouf D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol.* 2013. V. 8 (2). P. 209-222.
186. Nast A , Dreno B., Bettoli V. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. V. 30 (8). P. 1261-1268. doi: 10.1111/jdv.13776
187. Naumova L. Hormonal disorders in adult women with acne. *Endocrine Abstracts.* 2015. V. 37. P. 161.
188. Nikalji N., Godse K, Sakhiya J. et al. Complications of medium depth and deep chemical peels. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2012. V. 5. P. 254-260.
189. Oshimori N., Fuchs E. Paracrine TGF- β signaling counter balances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation. *Cell. Stem.* 2012. V. 10 (1). P. 63-75.
190. Parlar B., Blazek C., Cazzaniga S. Treatment of lower extremity telangiectasias in women by foam sclerotherapy VS Nd: YAG Laser: a prospective, comparative, randomized. Open label trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. V. 29 (3). P. 549-554.
191. Panduru M., Panduru N. M., Salavastru C. M. et al. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. V. 29 (2). P. 232-242.

192. Patel B., Kumar P., Banerjee R. et al. Lactobacillus acidophilus attenuated Aeromonas hydrophilic induced cytotoxicity in cattle thymus macrophages by modulating oxidative stress and inflammation. *Mol. Immunol.* 2016. V. 75. P. 69-83.
193. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati E. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol.* 2012. V. 23. P. 402-414.
194. Powell E. C. Understanding rosacea. *Brit. J. Dermatol.* 2015. V. 1 (173). P. 635-637.
195. Prisciandaro L. D., Geier M. S., Chua A. E. et al. Probiotic factors partially prevent changes to caspase 3 and 7 activation and trans epithelial electrical resistance in a model of 5-fluorouracil-induced epithelial cell damage. *Support Care Cancer.* 2012. V. 20. P. 3205-3210.
196. Prostanoid Modulation of Vasomotor Reactions in Rosacea. A.A.S. Sarayreh, L. V. Kuts, V. A. Bocharov, M. M. Lebediuk, N. B. Prokofyeva. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2021. Issue 12 (2). P. 97-102. doi: 10.33887/ripbcs/2021.12.2.14
197. Ramasamy S., Barnard E. Dawson T. L., Li Jr. H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br. J. Dermatol.* 2019. V. 181 (4). P. 691-699. doi: 10.1111/bjd.18230
198. Ramelet A. A. Sclerotherapy in tumescent anesthesia of reticular veins and teleangiectasias. *Dermatol. Surg.* 2012. V. 38 (5). P. 748-751.
199. Rayahin J. E., Buhrman J. S., Zhang Y. et al. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2015. V. 1 (7). P. 481-493. doi: 10.1021/acsbiomaterials. Bb00181
200. Reddy B. Y., Jow T., Antash B. M. Bioactive oligopeptides in dermatology: Part II. *Exp. Dermatol.* 2012. V. 21. P. 569-575.
201. Revol O., Milliez N., Gerard D. Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care. *Br. J. Dermatol.* 2015. V. 172, Suppl. 1. P. 52-58.

202. Risk of psychiatric disorders in rosacea: A nationwide, population based, cohort study in Taiwan. C. T. Hung, C. P. Chiang, C. H. Chung, C. H. Tsao, W. C. Chien, W. M. Wang. *J. Dermatol.* 2019. V. 46 (2). P. 110-116.
203. Sakuma T. H., Maibach H. I. Oily skin: an overview. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2012. V. 25 (5). P. 227-235.
204. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging.* 2012. V. 4 (3). P. 166-175.
205. Sarayreh Anas Atalla Salem. The role of embryonic genetic factors in the development of manifestations of rosacea. *Paradigm of Knowledge.* 2020. № 3 (41). P. 32-45. doi: 10.26886/2520-7474.3(41)2020.2
206. Sarayrech Anas Atalla Salem. Problematic aspects of rosacea treatment and methods for overcoming them. *Innovative Solutions in Modern Science.* 2020. № 5 (41). P. 5-25. doi: 10.26886/2414-634X.5(41)2020.1
207. Satoh T., Murata M., Iwabuchi N. et al. Effect of Bifidobacterium breve B-3 on skin photoaging induced by chronic UV irradiation in mice. *Beneficial. Microbes.* 2015. V. 6 (4). P. 497-504.
208. Schwartz S. R., Park J. Ingestion of BioCell Collagen((R)), a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clin. Interv. Aging.* 2012. V. 7. P. 267-273.
209. Schweinzer K., Kofler L., Spott C., Krug M., Schulz C., Schnabl S. M., Breuninger H., Häfner H. M., Eberle F. C. Surgical treatment of rhinophyma: experience from a German cohort of 70 patients. *Eur. J. Dermatol.* 2017. V. 27. P. 281-285.
210. Seité S., Deshayes P., Dréno B. et al. Interest of corrective makeup in management of patients I dermatology. *Clin. Cosmetic. Investigators. Dermatol.* 2012. V. 5. P.123-128.
211. Shekhvatova A. S., Durnova A. O. Kvetnoi L. M. The expression of signaling molecules under the influence of P199 peptide in Meso-Wharton preparation, injects. *Metody Kosmetol.* 2013. V.4. P. 38-46.

212. Shibuya S., Ozawa Y., Toda T. et al. Collagen peptide and e vitamin C additively attenuate age-related skin atrophy in Sod1-deficient mice. *Biosci. Biotech. Biochem.* 2014. V. 78. P. 1212-1220.
213. Shin V. K., Lee J. H., Lee S. Y. Platelet-rich plasma combined with fractional based therapy for skin rejuvenation. *Dermatol. Surg.* 2012. V. 30 (1). P. 85-88.
214. Shirzad M., Hamed J., Motevaseli E. et al. Anti-elastase and anti-collagenase potential of Lactobacilli exopolysaccharides on human fibroblast. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018. V. 27. P. 1-11.
215. Sinozic T., Kovacevic J. Carboxytherapy – supportive therapy in chronic wound treatment. *Acta Med. Croatica.* 2013. V. 76 (1). P. 137-141.
216. Smith P. C. Management of reticular veins and teleangiectases. *Phlebology.* 2015. V. 30, Suppl. 2. P. 46-52.
217. Snaidr V. A., Damian D. L., Halliday G. M. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp. Dermatol.* 2019. V. 28. P. 15-22.
218. Srirama G., Bigliardia P. L., Mei-Bigliardiai M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur. J. Cell Biol.* 2015. P. 1-30.
219. Stein L., Kircik L., Fowler J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2014. V. 13 (3). P. 316-323.
220. Sugimoto S., Ishii Y., Izawa N. et al. Photoprotective effects of Bifidobacterium breve supplementation against skin damage induced by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2012. V. 28. P. 312-319.
221. Tan J., Blume-Peytavi U., Ortonne J. P. et al. An observational cross-sectional of rosacea: Clinical associations and progression between subtypes. *Br. J. Dermatol.* 2013. V. 169 (3). P. 555-562.

222. Tan J. K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015. V. 172, Suppl. 1. P.3-12.
223. Tan J., Kang S., Leyden J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the Unites States. *J. Drugs. Dermatol.* 2017. V. 16 (2). P. 97-102.
224. Tanghetti E. A., Kawata A. K., Daniels S. R. et al. Understanding the burden of adult female acne. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014. V. 7 (2). P. 22-30.
225. Tonnard P., Verpaele A., Peeters G. et al. Nanofat grafting: Basic Research and Clinical Applications. *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. V. 132. P. 1017-1026.
226. Ulvestad M., Bjertness E., Dalgard E, Halvorsen J. A. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. V. 31 (3). P. 530-535.
227. Uysal J., Sahin Y., Unluhizarci K. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. V. 211. P. 21-25.
228. Vaidianathan S. Venous Teleangiectasia and Reticular Veins: Clinical Class C1. *Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs.* 2014. Ch. 20. P. 207-213.
229. Valeria Garcia de Gross, Cristian Diehl. Management of keloid and hypertrophic acars with a topical cream containing vegetal superoxide dismutase (SOD). *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2015. № 3 (58). С. 77-83.
230. van Bijnen E. M., Paget W. J., den Heijer C. D. Primary care treatment guidelines for skin infections in European congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BCM. Fam. Pract.* 2014. V. 15. P. 175. doi: 10.1186/s12875-014-0175-8
231. van Der Linden M. D. M., van Pappard C. D., Daams G. J. et al. Helth-related quality of life on patients with cutaneous rosacea: asystematic review. *Acta Dermato-Venereol.* 2015. V. 4 (195). P. 395-400.
232. Vongraviopap S., Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int. J. Dermatol.* 2016. V. 55 (5). P. 587-591.

233. Wang L. X., Liu K., Gao D. W. et al. Protective effects of two *Lactobacillus planetarium* strains in hyperlipidemia mice. *World J. Gastroenterol.* 2013. V. 219. P. 3150-3156.
234. Wang L., Wang Q., Liang Q. et al. Determination of a bioavailability and identification of collagen peptide in blood after oral ingestion of gelatin. *J. Sci. Food Agric.* 2015. V. 95. P. 2712-2717.
235. Washi S., Kanmari P., Tomosada Y. et al. *Lactobacillus delbrueckii* TUA4408L and its extracellular polysaccharides attenuate enterotoxigenic *Escherichia* self-induced inflammatory response in porcine intestinal epitheliocytes via Toll-like receptor-2 and 4. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014. V. 58. P. 2080-2093.
236. Widyarman A. S., Drestia A. M., Bachtiar E. W. et al. The Antiinflammatory Effects of Glycerol-supplemented Probiotic *Lactobacillus Reuteri* on Infected Epithelial cells In vitro. *Contemp. Clin. Dent.* 2018. V. 9 (2). P. 298-303.
237. Wojcik A., Kubiak M., Rotsztejn H. Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm. Alergol.* 2013. N. 3. P. 140-145.
238. Wu Y., Zhu C., Chen Z. et al. Protective effects of *Lactobacillus* plantation epithelial barrier disruption caused by enteritoxigenic *Escherichia coli* in intestinal porcine epithelial cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2016. V. 172. P. 55-63.
239. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the treatment of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. V. 74 (5). P. 945-973.
240. Zague V., de Freitas V., da Costa Rosa M. et al. Collagen a hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J. Med. Food.* 2011. V. 14 (6). P. 618-624.
241. Zarka C., Bailly C., Gachet G., Spini L. Class Mouse 1 study: compression hosiery and so am sclerotherapy. *Phlebology.* 2012. V. 65. P. 11-20.
242. Zayed A., Sobhi R. M., Abdel Halim D. M. Using trichloroacetic acid in the treatment of acanthosis nigricans a pilot study. *J. Dermatol. Treat.* 2014. V. 25 (3). P. 223-225.

243. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues the roles of complement system and macrophage. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2014. V. 13 (3). P. 153-161.

244. Zubkova-Maslovskaya Yu. V., Bocharov V. A., Mykhailuk K. A. Problematic aspects of vegetative-vascular reactions in rosacea tides: Part 1. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 1 (4). P. 81-96. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.5

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



«БЕСТІНВЕСТ»
науково-виробниче підприємство
Україна, 40009, м.Суми, вул. Данила Галицького, 39
тел.: (0542) 700-888
e-mail: eledia@fmail.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

ТОВ НВП «Бестінвест» МЦ «Еледія»

[Handwritten Signature]

27 серпня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Нейросудинні патофізіологічні мішені розацеа. _____
(назва пропозиції для провадження)
2. Установа-розробник: Сумський державний університет, 40003, м. Суми, вул. Троїцька, 48 : Анас Сарайрех Аталла Салем
(установа розробник, її поштовий індекс, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Науковий огляд. 2020. №5 (68). С. 19-36.
4. Базова установа яка проводить провадження: ТОВ НВП «Бестінвест» МЦ «Еледія» м. Суми.
5. Термін впровадження: квітень 2020р. – серпень 2020 р.
6. Форма впровадження : діагностика хворих на розацеа.
7. Ефективність впровадження: підвищення якості діагностики хворих на розацеа, виявлення у них супутньої патології.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

26 серпня 2020 р.

[Handwritten Signature]
(відповідальний за впровадження)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Т. в. о. Генерального директора
 КНП «Одеський обласний
 шкірно-венерологічний диспансер»
 Одеської обласної Ради
 О. В. Покітко
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «30» жовтня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості клінічних проявів, перебігу, лікування та профілактики акнеформних дерматозів і демодекозу у мешканців різних кліматичних зон України.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Сумський державний університет, 40003, м. Суми, вул. Троїцька, 48; М. М. Лебедюк, В. А. Бочаров, В. В. Бочарова, Л. В. Куц, Сарайрех Анас Аталла Салем
(установа розробник, її поштовий індекс, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Актуальна інфектологія. 2020. Т. 8, № 1. С. 107-108.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер Одеської обласної Ради».
5. Терміни впровадження: березень 2020 р. – жовтень 2020 р.
6. Форма впровадження: діагностика та лікування хворих на розацеа.
7. Ефективність впровадження: скорочення термінів регресу висипки на шкірі та одужання хворих на розацеа.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«29» жовтня 2020 р.


 (відповідальний за впровадження)

Т. П. Грабельникова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М. І. Пирогова
д. мед. н., проф. Гумінський Ю. Й.



(назва установи, в якій проведено впровадження)
«03» червня 2021 р.

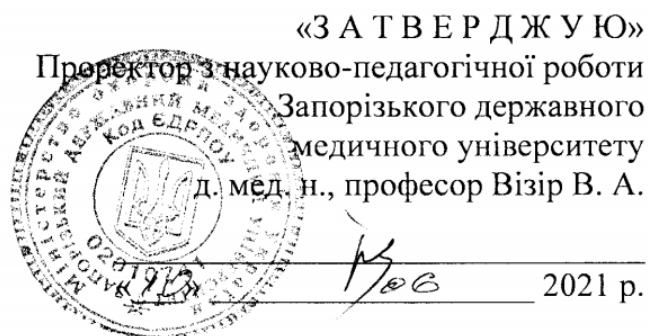
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Синдромологічні аспекти розацеа.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Сумський державний університет, 40003, м. Суми, вул. Троїцька-48, Сарайрех Анас Аталла Салем.
(установа розробник, її поштовий індекс, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія. 2020. № 3 (89). С. 16-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
5. Терміни впровадження: листопад 2020 р. – червень 2021 р.
6. Форма впровадження: впровадження у педагогічний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб.
7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів та лікарів-інтернів стосовно питань етіопатогенезу та тактики терапії розацеа.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«02» червня 2021 р.


(відповідальний за впровадження)

доцент кафедри
шкірних та венеричних хвороб
к. мед. н., доцент Гармаш Л. Л.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Синдромологічні аспекти розацеа.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Сумський державний університет, 40003, м. Суми, вул. Троїцька-48: Сарайрех Анас Аталла Салем.
(установа розробник, її поштовий індекс, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія. 2020. № 3 (89). С. 16-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет.
5. Терміни впровадження: жовтень 2020 – червень 2021 р.
6. Форма впровадження: впровадження в педагогічний процес на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО.
7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів та лікарів-інтернів з питань етіопатогенезу розацеа.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

Завідувач кафедри дерматовенерології та
 косметології з курсом дерматовенерології
 і естетичної медицини ФПО ЗДМУ
 професор, д. мед. н.

(відповідальний за впровадження)

Г. І. Макуріна

«10» червня 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного
медичного університету

професор **Олександр ГУДАР'ЯН**



(керівник кафедри, в якій проведено впровадження)

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Нейросудинні патофізіологічні мішені розацеа.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Сумський державний університет, 40003, м. Суми, вул. Троїцька-48: Сарайрех Анас Аталла Салем.
(установа розробник, її поштовий індекс, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Науковий огляд. 2020. № 5 (68). С. 19-36.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб.
5. Терміни впровадження: листопад 2020 р. – червень 2021 р.
6. Форма впровадження: впровадження в педагогічний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб.
7. Ефективність впровадження: підвищення клініко-теоретичних знань клінічних ординаторів, лікарів-інтернів, аспірантів з питань етіопатогенезу розацеа.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

« 12 » 10 2021 р.

(відповідальний за впровадження)

Вячеслав ГОРБУНЦОВ

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список публікацій за темою дисертації

1. Сарайрех А. А. С. Синдромологічні аспекти розацеа. *Дерматологія та венерологія*. 2020. № 3 (89). С. 16-20. doi:1033743/2308-1066-2020-3-16-20 (фахове видання).

2. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Лебедюк М. М., Сарайрех А. А. С., Куц Л. В. Феномен розацеа-приливів. *Медичні перспективи*. 2021. Т. 26, № 2. С. 33-39. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2. (Web of Science). (фахове видання). (Особистий внесок – виконав обстеження пацієнтів, сформулював особливості механізмів виникнення, розвитку і клінічних проявів перших ознак розацеа).

3. Kuts L. V., Sarayreh A. A. S., Ashanina I. V., Sovirda O. S., Mykhailuk K. A., Dzygal L. A. «Life quality» indicators in patients with chronic dermatosis. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 72-84. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.5 (фахове видання). (Особистий внесок – провів обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних).

4. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V. The role of endogenous neuropeptides in the pathogenesis and clinical manifestations of rosacea-tides in women. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2020. Issue 1(4). P. 56-72. doi: 10.26886/2523-6938.1(4)2020.4 (фахове видання). (Особистий внесок – провів обстеження пацієнтів, статистична обробка, аналіз отриманих даних)

5. Sarayreh A. A. S. The clinical significance of the kinetics of cell populations of the polysebation complex in rosacea. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2020. Issue 1 (4). P. 112-127. doi: 10.26886/2523-6946.1(4)2020.7 (фахове видання).

6. Sarayreh A. A. S. Comprehensive treatment of patients with rosacea with the use of vasocorrective therapy. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2021. Issue 1(6). P. 55-77. doi: 10.26886/2523-6938.1(6)2021.4. (фахове видання).

7. Sarayreh A. A. S., Kuts L. V., Bocharov V. A., Lebediuk M. M., Prokofyeva N. B. Prostanoid Modulation of Vasomotor Reactions in Rosacea. *Research Journal of*

Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2021. Issue 12 (2). P. 97-102. doi:10.33887/ripbcs/2021.12.2.14 (Особистий внесок – провів обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

8. Sarayreh A. A. S. The role of embryonic genetic factors in the development of manifestations of rosacea. *Paradigm of Knowledge*. 2020. № 3 (41). P. 32-45. doi: 10.26886/2520-7474.3(41)2020.2

9. Сарайрех А. А. С. Нейросудинні патофізіологічні мішені розацеа. *Науковий огляд*. 2020. № 5 (68). С. 19-36.

10. Sarayreh A. A. S. Problematic aspects of rosacea treatment and methods for overcoming them. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2020. № 5 (41). P. 5-25. doi: 10.26886/2414-634X.5(41)2020.1

11. Сарайрех А. А. С. Структурно функціональні паттерни розацеа. *XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р., м. Тернопіль, Україна, 2020. С.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Бочаров В. А., Михайлюк К. А., Іванова М. О., Куц Л. В., Сарайрех А. А. С. Особливості клінічного перебігу розацеа та атопічного дерматиту в південній та північній областях України. *Твій дерматологічний ребус: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Дніпро, 4-5 квітня 2019 р. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2019. № 1-2. С. 39-40.

2. Лебедюк М. М., Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В., Сарайрех А. А. С. Особливості клінічних проявів, перебігу, лікування та профілактики акнеформних дерматозів і демодекозу у мешканців різних кліматичних зон України. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю*, м. Одеса, 12-13 березня 2020 р. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 1. С. 107-108.

3. Михайлюк К. А., Сарайрех А.А.С. Ноцицептивні реакції при ознаках старіння шкіри. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених):* Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна, 9-10 квітня 2020 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 76.

4. Куц Л.В., Сарайрех А.А.С., Бочарова В.В. Ангіопротекторна терапія жінок, хворих на розацеа. The III th International scientific and practical conference: *Theory, science and practice* (October 05-08, 2020). Tokyo, Japan 2020. P. 223-225.

5. Торган В. С., Ковальонок А. Е., Сарайрех А.А.С. Патофізіологічні чинники розвитку телеангіектазій при розацеа. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених):* Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького, 22-23 квітня 2021 р., м. Одеса. Одеса, 2020. С. 124.