

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

УДК: 616.5-055.1/2-02-085.26

ВОЗІАНОВА СВІТЛАНА ВІТАЛІЇВНА

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГУ РОЗАЦЕА  
У ЖІНОК ТА ЧОЛОВІКІВ, ЇХ ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА РОЗРОБКА  
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО АЛГОРИТМУ ЛІКУВАННЯ**

14.01.20 – Шкірні та венеричні хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор,

**Калюжна Лідія Денисівна,**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач кафедри дерматовенерології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Болотна Людмила Анатоліївна,**

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,

професор кафедри дерматовенерології;

доктор медичних наук, професор

**Прицуло Ольга Олександрівна,**

Кримський державний медичний університет

ім. С.І. Георгієвського МОЗ України,

завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб;

доктор медичних наук, професор

**Андрашко Юрій Володимирович,**

Ужгородський національний університет МОН

України, завідувач кафедри шкірних та венеричних

хвороб з курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології та

фтизіатрії

Захист відбудеться «26» листопада 2008 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.603.01 при ДУ « Інститут дерматології та венерології АМН України» за адресою: 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ « Інститут дерматології та венерології АМН України» (61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9).

Автореферат розісланий «22» жовтня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

канд.фарм.наук, с.н.с

Т.Д.Носовська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми** для клінічної дерматології зумовлена високою розповсюдженістю дерматозу, суперечливістю та відсутністю системності в трактуванні патогенезу розацеа, недостатньою ефективністю загальноприйнятої терапії розацеа.

Розацеа – хронічне захворювання шкіри обличчя, яке серед усіх дерматологічних діагнозів становить 5% (Потекаев Н.Н.,2000). Тяжкі клінічні прояви у вигляді еритеми, набряку, папульозних та пустульозних висипок, розростання сполучної тканини та гіперплазії сальних залоз нерідко спотворюють обличчя, що призводить у хворих до психо-соматичних розладів, які відображаються на трудовій діяльності та особистому житті пацієнтів (Gupta M.A.,2005)

До теперішнього часу немає чіткої концепції етіології та патогенезу розацеа. Кожна клініко-морфологічна форма розацеа має свої головні патогенетичні механізми розвитку, що визначають її основні клінічні прояви. Існує гіпотеза про можливість генетичної схильності до цього захворювання, коли обтяженість у родині складає 15% (Powell F.C., 1998). Виникнення дерматозу пов'язують із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і печінки, психо-вегетативними порушеннями, розладами імунної системи організму, ендокринними дисфункціями, в першу чергу з боку статевих залоз (Черняк А.Я., 2002, Стоянова О.В., 2007, Шармазан С.І., 2000, Reborá A., 2000). Деякі автори розглядають розацеа як захворювання автоімунного типу (Абрагамович Л.Є., 2002). До тригерних факторів, що впливають на перебіг розацеа відносять стрес, вживання алкоголю та гарячих напоїв, гіперінсоляцію, місцеве застосування косметичних засобів із подразнюючою дією, тощо (Алексеев Ю.В., 1987, Murphy G., 2004, Resl V., 2007). Активно дискутується роль кліщів *Demodex folliculorum* та *Demodex brevis* у розвитку розацеа (Коган Б.Г., 2006, Forton F., Seyes B, 1993).

Судинні форми розацеа складають 80 % захворювань, близько 20 % – папуло-пустульозні та інфільтративні. Одним із головних патогенетичних механізмів розвитку дерматозу є розлади в системі гемомікроциркуляції (Разнатовский К.И., 2005, Grossmans E., 1993). Сучасними методами встановлено, що хронічний перебіг захворювання обумовлений функціональною недостатністю периферичного кровообігу внаслідок порушення іннервації судин, рефлекторного спазму артерій та зниженням тонуусу венозної ланки гемомікроциркуляторного русла, внаслідок дії периферичних вазоділяторів. Однак в доступній нам літературі практично відсутні праці, пов'язані з системним поглибленим вивченням змін гемомікроциркуляції у хворих на розацеа.

Залишається відкритим питання розвитку дерматозу у чоловіків. Відомо, у чоловіків найбільша схильність до розацеа звертає на себе увагу вже в період чоловічого клімакса, є однією з ознак старіння шкіри. Крім того, досить швидко хвороба у чоловіків прогресує, а така тяжка спотворююча форма, як ринофіма, розвивається виключно у чоловіків ( Aloí F., 2000, Fritz K.,

2006)

Останні десятиріччя ХХ століття позначилися бурхливим розвитком молекулярної біології, який обумовив прогрес у різних галузях медицини ( Burrows F.J., Thorpe P.E., 1994, Dirix L.Y., 1997, Peter C. Taylor, 2002, Lya Y.P., 2003, Krüger-Krasagakes S., 2004). Проте, практично не визначена роль молекулярних факторів у патогенезі розацеа.

У зв'язку зі значною захворюваністю, хронічним перебігом та рецидивуючим характером розацеа являє собою важливу медико-соціальну проблему. Терапія розацеа викликає певні труднощі в практиці лікарів-дерматологів. Головним чином вона носить „пошуковий” характер, не враховуючи статеві, вікові та морфологічні особливості захворювання.

Таким чином, актуальність даної проблеми визначає мету та завдання дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана згідно основних планів науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Тема є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика «Вікові аспекти діагностики, перебігу та лікування хронічних дерматозів» (№ державної реєстрації 0103U001029). Дисертантом самостійно проведено вивчення патогенетичних механізмів розвитку розацеа в залежності від віку пацієнтів та форми захворювання, удосконалено діагностику та розроблені алгоритми лікування хворих в періоди загострення хвороби та в періоди ремісії.

**Мета дослідження.** Оптимізація діагностики й розробка системи лікувальних та профілактичних заходів у хворих на розацеа жінок і чоловіків з урахуванням патофізіологічних, морфологічних, гормональних та імунологічних змін.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити морфологічні, ультраструктурні та імуногістохімічні особливості шкіри хворих на розацеа, дослідити роль молекулярних факторів (судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), рецепторів до фактору росту фібробластів (FGFR) , проліферативного ядерного антигену (PCNA)) в патогенезі захворювання.
2. Визначити особливості гемоциркуляції у хворих на розацеа жінок і чоловіків із застосуванням сучасних інструментальних методів (ультразвукової доплерографії судин голови та шиї, біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви (БМБК)).
3. Охарактеризувати зміни гормональної системи у хворих на розацеа жінок та чоловіків у різні вікові періоди та в залежності від форми дерматозу.
4. З'ясувати кореляційні взаємозв'язки між вмістом гонадотропних та статевих гормонів у крові хворих на розацеа та показниками кровотоку в судинах каротидного басейну.
5. Вивчити фактори, які впливають на перебіг розацеа у жінок і чоловіків.

6. Розробити комплексний метод лікування хворих на розацеа з метою корекції гемоциркуляторних порушень шляхом доповнення терапії препаратами вазорегулюючої дії.

7. Розробити і впровадити в практику диференційовані, патогенетично обгрунтовані алгоритми лікування жінок і чоловіків, хворих на розацеа в залежності від стадії процесу та форми захворювання.

*Об'єкт дослідження* - розацеа.

*Предмет дослідження* - етіопатогенетичні особливості, клінічний перебіг, діагностика та результати лікування хворих на розацеа

*Методи дослідження*: клінічні; імуноферментні; морфологічні, імуногістохімічні, морфометричні, електронномікроскопічні; імунологічні; ультразвукова доплерографія судин голови та шиї; біомікроскопія судин бульбарної кон'юнктиви; статистичні.

**Наукова новизна.** Вперше описано ультраструктурні характеристики морфологічних змін судин гемомікроциркуляторного русла, встановлено переважний розвиток змін у венозному відділі мікроциркуляторного русла шкіри хворих на розацеа.

Методом морфометрії вперше виявлено збільшення кількості новоутворених капілярів у дермі, посилення процесів неоангіогенезу, більше вираженого у хворих на запальну форму розацеа. Активація процесів неоангіогенезу підтверджувалася і достовірним збільшенням експресії судинного ендотеліального фактору росту.

Імуногістохімічними методами вперше виявлено збільшення експресії проліферативного ядерного антигену та рецепторів до фактору росту фібробластів, посилення процесів проліферації в клітинах епідермісу та активації мезенхімальних клітин дерми хворих на інфільтративно-продуктивну форму розацеа.

Вперше при обстеженні гіпофіз-гонадної системи хворих на розацеа чоловіків у різні вікові періоди виявлена абсолютна та відносна гіперестрогенія на фоні зниження рівня тестостерону, гіперпролактинемія у пацієнтів молодого віку (до 45 років) при судинних формах захворювання.

Здійснено оригінальний підхід до інструментальних досліджень кровотоку в судинах голови та шиї хворих на розацеа, виявлена системність змін гемоциркуляції. Установлені кореляційні зв'язки між показниками кровотоку в судинах каротидного басейну та вмістом гормонів у крові хворих на розацеа.

Науково обгрунтовано застосування препаратів із вазорегулюючою дією (флебодія та кратал) з метою корекції гемоциркуляторних змін при даному дерматозі.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота відноситься до фундаментальних досліджень, оскільки на основі вивчення ультраструктурних та молекулярних основ розвитку дерматозу, системності змін у гемоциркуляторному руслі хворих на розацеа розроблені нові концептуальні підходи до діагностики, комплексного лікування та створення прогнозу

захворювання.

Запропоновано використання показників методу дуплексного сканування судин голови та шиї (лінійну та об'ємну швидкості, діаметр судини) для комплексної оцінки стану гемоциркуляції у хворих на розацеа. Розроблено новий спосіб діагностики порушень кровообігу в зовнішній сонній артерії у хворих на розацеа, патент України на корисну модель № 21701 від 15.03.2007.

Розроблений диференційний підхід до лікування та профілактики розацеа з включенням до комплексної терапії препаратів флєбодіа та кратал, що дозволило підвищити ефективність лікування та досягти стійких ремісій. Впроваджені в практику лікарів (дерматовенерологів, сімейних лікарів) методичні рекомендації по ефективним методам діагностики і лікування хворих на розацеа.

Проведені наукові дослідження дозволили визначити роль молекулярних факторів (судинного ендотеліального фактору росту, рецепторів до фактору росту фібробластів, проліферативного ядерного антигену) в патогенезі розацеа, рекомендувати використання їх характеристик для прогнозу перебігу інфільтративно-продуктивної форми захворювання.

Завдяки комплексному клініко-імунологічному дослідженню були виявлені зміни імунологічного гомеостазу у хворих на запальну форму розацеа. Розроблений спосіб діагностики порушень імунного статусу хворих на запальну форму розацеа: патент України на корисну модель № 24015 від 11.06.2007 та спосіб корекції порушень імунного статусу хворих на запальну форму розацеа: патент України на корисну модель № 23579 від 25.05.2007.

Результати дисертаційної роботи відкривають перспективні напрямки досліджень у патофізіології та патоморфології для клінічної дерматології: поглиблюють і розширюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми розвитку розацеа, дають можливість запропонувати нові методи діагностики та комплексного лікування захворювання.

Запропонований системний, патогенетично обґрунтований, підхід до лікування хворих на розацеа впроваджено в клінічну практику Київської клінічної міської шкірно-венерологічної лікарні та міжрайонного шкірно-венерологічного диспансеру № 4 м. Києва, клініці ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України» м.Харкова, обласних шкірно-венерологічних диспансерів Дніпропетровська, Львова, Донецька.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто вибрано тему, визначено мету, завдання та напрямки проведення досліджень, проведено патентний пошук, огляд, узагальнення сучасних літературних даних за темою дисертації.

Дисертантом самостійно здійснено клініко-статистичний аналіз 160 хворих: проведено клінічне обстеження та лікування 80 жінок та 80 чоловіків хворих на розацеа. Особисто проведено відбір хворих для проведення інструментальних, патоморфологічних, імуногістохімічних, імунологічних досліджень, імуноферментного аналізу. Клінічний матеріал зібрано автором на

клінічних базах Київської міської шкірно-венерологічної лікарні та міжрайонного шкірно-венерологічного диспансеру № 4 м. Києва.

Біохімічні дослідження виконано спільно з співробітниками ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження виконано спільно з співробітниками ДУ «Інститут урології АМН України», інструментальні – спільно з співробітниками ДУ «Науково-практичний центр променевої діагностики АМН України», вивчення взаємозв'язків гормонів та гемоциркуляції проведено спільно з співробітниками ДУ «Інститут геронтології АМН України», імунологічні дослідження виконано спільно з співробітниками Національного наукового центру «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска АМН України» (лабораторія імунології). Всі дослідження проведені при безпосередній участі здобувача.

Автором написані всі розділи дисертації, сформульовано висновки, розроблені практичні рекомендації, проведена статистична обробка отриманих результатів. Матеріали дисертації викладені у наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві, а також у тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

**Апробація результатів дисертації.** Апробовані та впроваджені в клінічну практику матеріали та результати дисертаційної роботи у вигляді 12 доповідей на міжнародних симпозіумах та науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Вік та шкіра» (Київ, 2004), Ювілейній конференції, присвяченій 80-річчю Інституту дерматології та венерології АМН України (Харків, 2004), «Шкіра та внутрішні хвороби, дерматологічні синдроми» (Київ, 2005), «Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря» (Київ, 2006), «Сучасний менеджмент в дерматовенерології: діагностичні, лікувальні та правові аспекти» (Київ, 2007), «Захворювання шкіри обличчя, волосистої частини голови та дерматози, асоційовані з ураженням слизової оболонки» (Київ, 2008), «Новітні перспективні технології діагностики та лікування в дерматовенерології та косметології» (Донецьк, 2008); IV та V міжнародних конгресах з прикладної естетики та косметології в Україні (Київ, 2004, 2005), I (VIII) з'їзді Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Київ, 2005), 16-му конгресі Європейської академії дерматології та венерології (Вена, 2007), VIII Національному конгресі з дерматокосметології та естетичної медицини (Донецьк, 2008).

Отримані результати та рекомендації впроваджені в практику лікувальних закладів м.Києва, інших міст та регіонів України, в навчальний процес профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів України.

**Публікації.** Основні положення дисертації повністю висвітлені в наукових працях, серед яких 21 стаття у журналах, що рекомендовані ВАК України, 8 тез. Отримано три деклараційні патенти України на корисні моделі; розроблені та впроваджені в практику лікарів методичні

рекомендації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 333 сторінках машинописного тексту, з яких 57 сторінок займають список літератури. Робота складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, який містить 564 джерела (144 праць кирилицею, 420 латиницею). Робота ілюстрована 78 таблицями, з яких 3 займають цілу сторінку кожна, та 42 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** У дисертаційній роботі представлено дані обстеження та лікування 160 хворих на розацеа, серед них - 80 жінок та 80 чоловіків віком від 21 до 75 років, що лікувались в Київській клінічній міській шкірно-венерологічній лікарні та міжрайонному шкірно-венерологічному диспансері № 4 м. Києва у 2003-2007 рр. Контрольну групу становили 130 здорових осіб відповідного віку.

Рівень гіпофізарних гормонів: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнезуючого (ЛГ), пролактину (ПРЛ) та статевих гормонів: вільного тестостерону (Тв), естрадіолу (E<sub>2</sub>) та прогестерону (П) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (тест-системи фірми Equirar (Італія), фотометр- MSR- 1000, фірми Syntron, США.

Дослідження кровотоку в екстракраніальних судинах голови та шиї проведено за допомогою ультразвукової діагностичної системи Sonoline-Elegra (Siemens) із визначенням лінійної (ЛШК) та об'ємної швидкостей кровотоку (ОШК) в загальних (ЗГСА), зовнішніх ЗСА та внутрішніх сонних артеріях (ВСА), основних (ОА) та хребтових (ХА) артеріях праворуч і ліворуч, та їх діаметрів.

Дослідження кровообігу в лицевій вені виконували за допомогою ультразвукової діагностичної системи Voluson-730 Expert (Німеччина), визначали внутрішній діаметр судини, пікову систолічну, кінцеву діастолічну та середню швидкості кровотоку.

Дослідження кровонесних мікросудин бульбарної кон'юнктиви (БК) проведено на мікросудинах поверхневого шару в прелімбальній та проміжній зонах за допомогою щільової лампи Zeiss SL 160 зі збільшенням від 1x5 до 1x32 та стереоскопічного мікроскопу МССО за методикою, розробленою Верещакою В.В. із співавторами, 2007. Судинні показники оцінювались напівкількісним методом за тією ж методикою. Оцінка гемомікроциркуляції включала визначення судинних та позасудинних порушень. Гістологічне дослідження біоптатів шкіри проводили за загальноприйнятими методиками із забарвленням гематоксилін – еозином та за Ван-Гізеном.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводилося за стандартною авідин-біотиною



пероксидазною методикою з використанням Vectastain ABC Elite rabbit та mouse kit (Vector, Burlingame, CA). Отриману експресію оцінювали напівкількісним методом (Malstrum P.U., 1998).

Електронно-мікроскопічне дослідження біоптатів шкіри проводили з використанням електронного мікроскопу EM-125K.

Морфометричні дослідження здійснювали з використанням системи аналізу зображень та комп'ютерної програми "Quickphoto MICRO 2,2-P0008.jpg" до мікроскопу «Olympus BX-40». Використовуючи об'єктив із збільшенням  $\times 20$ , в гістологічному препараті підраховували середню кількість гемокапілярів у сосочковому шарі дерми в квадраті на площі  $100 \text{ мкм}^2$  – судинний коефіцієнт (СК).

Визначення кількості лімфоцитів з антигенними детермінантами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ проводили на цитофлюорометрі FACStar Plus (Becton-Dickinson, США). Оцінка проліферативної здатності лімфоцитів вивчали в реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з ФГА та з тканиною шкіри; внутрішньоклітинний кисневозалежний метаболізм нейтрофілів (Нф) та моноцитів (Мц) - за НСТ-тестом з урахуванням резервних можливостей клітин. Концетрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методом Digeon M. (1977), рівень С-реактивного білку - імуноферментним методом.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері із застосуванням IBM PS (програма Excel) та з використанням ліцензованої програми Statistica 6.0. Обчислювали значення середньої арифметичної (М), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) помилки визначення середнього квадратичного ( $m$ ). Рівень вірогідності розходжень (Р) між порівнювальними групами визначали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента, кореляційний аналіз проводився з обчисленням коефіцієнта кореляції (r). Рівень вірогідності розходження (Р) між порівнювальними групами непараметричних показників визначали за методом альтернативного варіювання Ойвіна, 1960.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під нашим наглядом знаходилися 160 хворих на розацеа: 80 жінок та 80 чоловіків. Серед жінок із судинною формою захворювання 23,8% знаходилися в активному репродуктивному періоді, 66,5% - в пізньому репродуктивному та менопаузі, 9,5% - в постменопаузі.

Запальна форма розацеа зустрічалася у 38,6% жінок активного репродуктивного періоду, 47,4% - пізнього репродуктивного та менопаузи, 10,5% - в постменопаузі.

Серед судинних форм у хворих на розацеа чоловіків 45% випадків припадає на вік до 45 років, 40% - 45-59 років, 10% - від 60 років. Серед запальних форм розподіл за віком практично не відрізнявся від судинних: до 45 років - 47,5%, 45-59 років - 40%, від 60 років - 12,5%. 70% пацієнтів із ринофімою мали вік понад 60 років. Статистично достовірні відмінності у хворих чоловіків зареєстровані у віці до 35 років, коли судинна форма розацеа зустрічалася у 2,5 рази частіше за

запальну, та в 35-40 років, коли кількість запальних форм у 2,5 рази була вищою за судинні.

В цілому серед хворих до 45 років жінок було 41 особа (51,8%), що в 1,4 раза більше ніж чоловіків відповідного віку (29 осіб - 36,6 %),  $P < 0,05$ .

Тривалість захворювання до року відмічена у 14,3% жінок та 10% чоловіків. Тривалість захворювання від 1 до 5 років реєструвалась достовірно частіше у жінок - 47,5% проти 31,3% у чоловіків,  $P < 0,05$ . В цій групі хворих у жінок запальні форми переважали над судинними в 1,6 рази, у чоловіків – в 3,2 рази. Протягом 5-10 років хворіли 42,5% чоловіків та 27,5% жінок,  $P < 0,05$ . В цій віковій групі у чоловіків судинна форма зустрічалася в 2 рази частіше за запальну (відповідно 65,0% та 32,5%),  $P < 0,05$ .

У жінок з тривалістю захворювання понад 10 років у 2,7 рази переважали судинні форми над запальними (відповідно 23,8% та 8,8%); у чоловіків інфільтративно-продуктивна форма зустрічалася в 4,5 рази частіше за запальну, та в 2,3 рази - за судинну.

Спадкова обтяженість у обстежених хворих достовірно частіше визначалась у жінок: у 32 (40%) проти 14 (17,5%) - у чоловіків,  $P < 0,05$ .

У хворих на розацеа жінок розвиток запальних форм спостерігався в 71,3% всіх випадків захворювання, в 2,7 рази перевищуючи аналогічний показник судинних форм (26,3%),  $P < 0,05$ . У всі вікові періоди кількість запальних форм перевищувала кількість судинних: в активному репродуктивному періоді в 3,8 рази (23,8% та 6,3%), пізньому репродуктивному та менопаузі – в 2,2 рази (32,5% та 15,0%), в постменопаузі – в 3 рази (15,0% та 5%).

У хворих на розацеа чоловіків 40% склали запальні форми, по 20% судинна та інфільтративно-продуктивна форми. Запальні форми переважали над судинними у віці до 45 років (в 1,9 рази), в 45-60 років – в 2,1 рази.

Розподіл хворих на розацеа за запальними формами виявив, що у хворих на розацеа жінок найбільший відсоток складають папульозні форми (57,8%), що в 1,45 рази перевищують аналогічний показник у чоловіків (40%),  $P < 0,05$ . Конглобатні форми розвивалися частіше у чоловіків - 10% проти 1,8% у жінок.

У жінок папульозні форми переважали над папуло-пустульозними в активному репродуктивному періоді в 2 рази, в постменопаузі – втричі (10,5% та 3,5%). В пізньому репродуктивному періоді та перименопаузі їх кількість практично не відрізняється: 22,7% та 24,6%.

Отже, у хворих на розацеа жінок серед запальних форм переважають більш легкі – папульозні (57,8%), а у чоловіків – більш тяжкі папуло-пустульозні та конглобатні (65%).

У хворих на розацеа жінок серед супутньої патології найчастіше реєструвалися вегето-судинна дистонія (61,3%), хронічний холецистит (52,5%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (48,8%), гіпертонічна хвороба I-II ступеня (46,3%). При цьому вегето-судинна дистонія у хворих жінок зустрічалася в 1,8 разів частіше ніж у чоловіків (33,8%),  $P < 0,05$ ; хронічний

холецистит – у 1,46 рази частіше ніж у чоловіків (36,3%),  $P < 0,05$ .

Достовірно більший відсоток - 51,3% жінок проти 20% чоловіків страждали на мігрень,  $P < 0,05$ . У хворих на розацеа чоловіків частіше ніж у жінок у 1,36 разів виявлялися хронічні гастрити та гастродуоденіти (63,8% проти 47,5%),  $P < 0,05$ . Алергія (харчова, медикаментозна, контактні дерматити, тощо) супроводжувала перебіг розацеа у 42,5% жінок (в 1,4 рази частіше) та в 28,8% чоловіків.

У 35% хворих на розацеа жінок виявлялося порушення менструального циклу, фібро- міома – у 22,5%, патологія яєчників у 23,7%. Достовірно вищою (33,3% проти 19,3%) була розповсюдженість мастопатій у хворих на судинну форму проти запальної,  $P < 0,05$ .

У 21,3% хворих на розацеа чоловіків діагностован хронічний простатит. Доброякісна гіперплазії передміхурової залози виявлена в 4 рази частіше при інфільтративно-продуктивній формі ніж при судинній та запальній,  $P < 0,05$ .

У хворих на розацеа жінок найбільше впливовими тригерними (згідно наших досліджень) факторами є : вживання гарячих напоїв (71,3%), стрес (67,5%) та алкоголь (66,3%). Погіршення перебігу захворювання після тривалої інсоляції відмічали 57,1% пацієток із судинною формою та 52,6% жінок із запальними формами.

У чоловіків найчастіше негативно на перебіг розацеа впливають вживання алкоголю (73,8%) та гарячих напоїв (57,5%), гіперінсоляція (61,9%). Негативний вплив інсоляції частіше відмічали хворі на інфільтративно-продуктивну форму (85,0%). Стрес, як тригерний фактор, визначили тільки 38,8% хворих чоловіків, що в 1,7 рази нижче за аналогічний показник у жінок,  $P < 0,05$ . Вплив температури навколишнього середовища на перебіг захворювання відмічали 52,5% жінок та 42,5% чоловіків.

При судинній формі переважна більшість пацієток (71,4%) мали суху шкіру . При запальній формі розацеа 28,1% пацієток мали жирну шкіру, 36,8% - комбіновану, 21,1% - суху, 14,0% - нормальну. Чутлива шкіра визначалась у 52 (65%) хворих на розацеа жінок.

Серед хворих на розацеа чоловіків 50% мали жирну шкіру, 23,8% - нормальну, 15,0% - комбіновану, 11,3% - суху. Підвищену чутливість шкіри відмічали 33 (41,7%) хворих на розацеа чоловіків, що було достовірно нижчим за аналогічний показник у жінок (65%),  $P < 0,05$ .

Кліщ *Demodex folliculorum* виявлявся достовірно частіше на шкірі хворих на розацеа чоловіків - 54 (67,5%) проти 41 (51,3%) хворих на розацеа жінок,  $P < 0,05$ . У віях хворих чоловіків кліщ виявлявся у 31,3% проти 22,5% у жінок .

Найважливішими клінічними проявами при розацеа вважаються поява припливів, розвиток еритеми та запальної висипки в уражених зонах.

На тривалість припливів до години вказали 57 (71,3%) хворих жінок та 48 (60,0%) чоловіків.

Найчастіше у хворих на розацеа жінок еритема локалізувалася в ділянках щік (85,9%). Періорбітальна ділянка вражалася тільки у 3,8% хворих. Розповсюдження еритеми на все обличчя було реєстровано у 20 (25%) жінок.

У хворих на розацеа чоловіків локалізація еритеми визначалась в ділянках щік (77,5%) та носу (71,3%). Еритема розповсюджувалася на все обличчя у 28 (35,0%) хворих. На відміну від жінок у 3 (3,8%) хворих чоловіків еритема виявлялася поза межами обличчя (у 2 –х - в зоні грудей, у одного – на темені в зоні облісіння).

В цілому локалізація розташування запальних елементів співпадала з локалізацією еритеми. Розповсюдження елементів висипки на все обличчя у хворих на запальну та інфільтративно-продуктивну форми відмічалось у 16 (28,1%) хворих жінок та 28 (46,7%) хворих чоловіків,  $P < 0,05$ .

Розвиток телеангіектазій відмічено у 63 (78,8%) хворих на розацеа чоловіків та у 54 (67,5%) жінок. Набряк шкіри зустрічався у 35 (43,8%) хворих жінок та 47 (58,8%) чоловіків, був характерним для запальних форм. Достовірно частіше (в 1,7 рази) гіперплазія сальних залоз виявлялась у хворих на розацеа чоловіків – у 53 (66,7%) проти 32 (40,0%) у жінок. Лущення шкіри визначалось у 53,8% чоловіків та 45% жінок.

Морфологічні, імуногістохімічні та електронномікроскопічні дослідження проведені 18 хворим на розацеа. Контрольну групу досліджень склали біоптати шкіри обличчя 10 пацієнтів, забрані під час операцій.

При запальній формі в епідермісі визначалися порушення процесів ороговіння у вигляді дискератозу та пара кератозу. У дермі визначалися вогнища розпушення, гомогенізації волокон сосочкового шару, з обов'язковою наявністю різного ступеня виразності лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації з переважною її локалізацією поблизу придатків шкіри. У вогнищах запальної інфільтрації виявлялась велика кількість тонкостінних кровоносних капілярів із нерівномірним їх наповненням та гіперплазія сальних залоз.

При інфільтративно-продуктивній формі розацеа визначались мінімально виражені запальні зміни у вигляді дрібних вогнищевих скупчень лімфоїдних клітин у глибоких шарах дерми, які не мали зв'язку з придатками шкіри, реєструвалися великі вогнища мало – та безклітинного склерозу. Звертали на себе увагу явища ангіоматозу дерми з екстазією кровоносних судин (венул та капілярів), часто з потовщенням їх стінок.

При імуногістохімічному дослідженні експресія судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) виявлялася у вигляді коричневих дрібних гранул у цитоплазмі та гомогенного забарвлення ядер клітин епідермісу, а також у вигляді коричневого гомогенного забарвлення периваскулярного простору в дермі.

**Індекс експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF)  
у хворих на розацеа**

Група дослідження	Кількість обстежених, n	Індекс експресії VEGF, епідерміс	Індекс експресії VEGF, дерма
Контроль	10	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,3
Хворі на розацеа, об'єднана група	18	5,2 ± 0,8 *	3,4 ± 0,5 *
Хворі на розацеа, запальна форма	8	5,6 ± 0,6 *	4,0 ± 0,5 *, **
Хворі на розацеа, ринофіма	10	4,7 ± 0,3*	2,7 ± 0,3

Примітки:

1. \*- достовірне підвищення відносно відповідних показників контрольної групи;
2. \*\*- достовірне підвищення відносно показника хворих із ринофімою.

Індекс експресії VEGF (табл.1) у епідермісі об'єднаної групи хворих (запальна та інфільтративно-продуктивна форми) був достовірно підвищений за відповідний показник групи контролю і склав  $5,2 \pm 0,8$ , у хворих із запальною формою -  $5,6 \pm 0,6$ , у хворих із ринофімою -  $4,7 \pm 0,3$ , в контрольній групі -  $2,9 \pm 0,3$  ( $P < 0,05$ ).

У дермі індекс експресії VEGF був достовірно вищим у хворих на розацеа із запальною формою -  $4,0 \pm 0,5$  та в об'єднаній групі -  $3,4 \pm 0,5$  ( $P < 0,05$ ). В підгрупі хворих із ринофімою індекс експресії VEGF був достовірно нижчим за відповідний показник хворих на розацеа із запальною формою.

Слушною здається гіпотеза, що в групі хворих на розацеа із запальною формою більш активними є процеси ангіогенезу, про що свідчить переважне підвищення індексу експресії VEGF як у епідермісі, так і в дермі.

Експресія рецепторів росту фібробластів 3 (FGFR-3) клітинами епідермісу (табл.2) була достовірно вищою у хворих на ринофіму в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2 .

**Індекс експресії рецепторів факторів росту фібробластів-3 клітинами епідермісу та дерми  
хворих на розацеа**

Група дослідження	Кількість обстежених, n	FGFR-3, епідерміс	FGFR-3, дерма

Контроль	10	$2,9 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3$
Хворі на запальну форму розацеа	8	$4,3 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,3^*$
Хворі на ринофіму	10	$5,2 \pm 1,1^*$	$4,5 \pm 0,5^* **$

Примітки:

1. \*- достовірне підвищення відносно відповідних показників контрольної групи;
2. \*\* - достовірне підвищення відносно відповідних показників другої групи.

Індекс експресії FGFR-3 в епідермісі (табл. 2) хворих на ринофіму склав  $5,2 \pm 1,1$ , в контрольній групі -  $2,9 \pm 0,3$ ,  $P < 0,05$ ; у хворих на запальну форму розацеа дорівнював  $4,3 \pm 0,8$ . У дермі хворих на розацеа індекс експресії FGFR-3 був достовірно вищим за відповідні показники здорових осіб.

Значне підвищення експресії рецепторів роста фібробластів у хворих на ринофіму свідчить більше про активацію мезенхімальних клітин дерми, що сприяє розростанню сполучної тканини, ніж про активацію процесів ангиогенезу.

З метою вивчення процесів проліферації у хворих на розацеа нами досліджено експресію проліферативного ядерного антигена епідермальними клітинами. В групі хворих на запальну форму індекс експресії PCNA був вищим ( $5,0 \pm 1,0$ ) за відповідний показник контрольної групи ( $3,7 \pm 0,5$ ). Індекс експресії PCNA у хворих на ринофіму склав  $5,6 \pm 0,7$ , в контрольній групі -  $3,7 \pm 0,5$ ,  $P < 0,05$ . Значне підвищення експресії PCNA клітинами епідермісу хворих на інфільтративно-продуктивну форму розацеа (ринофіму) свідчить про активацію процесів проліферації в клітинах епідермісу цієї групи хворих.

При морфометричному дослідженні біоптатів шкіри обличчя у пацієнтів із запальною формою та ринофімою виявлено достовірне збільшення в порівнянні з нормою кількості новоутворених кровоносних судин у дермі. При запальній формі судини були дрібними тонкостінними, а у хворих на ринофіму – більш крупними, дилатованими, з потовщеними стінками. Судинний коефіцієнт в групі контролю склав  $0,66 \pm 0,05$ . СК у пацієнтів із запальною формою становив  $1,76 \pm 0,08$ , а в групі пацієнтів із ринофімою -  $1,38 \pm 0,06$ .

Зниження СК у хворих на ринофіму в порівнянні з показником групи із запальною формою розацеа свідчить про перевагу процесів склерозування дерми над процесами неоангіогенезу, які відіграють важливу роль в патогенетичних механізмах запальних форм розацеа. Надмірний неоангіогенез супроводжується формуванням незрілих, неповноцінних мікросудин.

Вважаємо, що подібні зміни лежать в основі розвитку рецидивуючого перебігу захворювання.

При електронномікроскопічному дослідженні біопатів шкіри хворих на запальну форму розацеа в частині венозних гемокапілярів спостерігались утворення численних виростів та інвагінацій на люмінальній поверхні цитоплазми клітин. Визначались дистрофічні зміни ендотеліоцитів у вигляді набряку і просвітлення матриксу мітохондрій та зменшення кількості цитоплазматичних органел і мікроезівул. В периферійній частині ендотеліоцитів спостерігались ущільнення і витончення цитоплазми, а в окремих ділянках – порушення цілісності ендотеліальної вистилки. Базальна мембрана частини венозних гемокапілярів була витончена, іноді фрагментована або повністю відсутня.

Серед хворих даної групи дослідження у вогнищах запальної інфільтрації спостерігались новоутворені гемокапіляри, які характеризувались невеликим діаметром та ендотеліальними клітинами із збільшеною кількістю вільних рибосом, полісом, цистерн ендоплазматичної сітки, мітохондрій та мікрофіламентів. На базальній і люмінальній поверхнях таких мало диференційованих ендотеліальних клітин спостерігались численні вирости та інвагінації, а базальна мембрана була витончена або переривчаста.

В групі хворих із ринофімою у венозних гемокапілярах частіше виявлялись темні ендотеліоцити з вакуолізованою цитоплазмою та невеликою кількістю органел, а поодинокі світлі ендотеліальні клітини мали виразні ознаки деструкції цитоплазматичних органел. Спостерігались численні складки, інвагінації, пухирі люмінальної поверхні ендотеліоцитів, в окремих ділянках мали місце витончення ендотеліальної вистилки аж до повної її відсутності. Базальна мембрана деяких гемокапілярів була багат шарова, а в деяких – вогнищево потовщена, гомогенізована або склерозована.

Новоутворені гемокапіляри з характерними ультраструктурними ознаками в даній групі дослідження спостерігались рідше. В артеріальних гемокапілярах дистрофічно-деструктивні зміни спостерігались у невеликій частині судин та виявлялись утворенням інвагінацій на люмінальній і в меншій мірі – на базальній поверхні ендотеліальних клітин, підвищенням електронної щільності ендотеліоцитів, зменшенням кількості цитоплазматичних органел та їх дистрофічними змінами. Дистрофічні зміни з вакуолізацією цитоплазми спостерігались також в перичитах, чого не було в попередніх групах дослідження.

Встановлено, що морфологічні зміни переважали у венозному відділі гемомікроциркуляторного русла шкіри; при запальній формі розацеа визначалися дистрофічні зміни ендотеліальної вистилки гемокапілярів, а при інфільтративно-продуктивній формі спостерігались дистрофічно-деструктивні зміни всіх елементів судинної стінки.

В патогенезі розацеа провідна роль належить змінам в гормональній системі організму та впливу гормонів (особливо статевих та пролактину) на гемоциркуляцію, імунологічні показники, фактори росту клітин.

Нами досліджено рівні гонадотропних та статевих гормонів у крові всіх обстежених нами хворих на розацеа.

Аналіз гормональних показників у жінок активного репродуктивного віку, хворих на розацеа, дозволив визначити достовірне зменшення рівня естрадіолу в першу фазу менструального циклу -  $0,26 \pm 0,02$  нмоль/л проти  $0,57 \pm 0,1$  нмоль/л у здорових жінок відповідного віку. У другу фазу циклу зареєстровано достовірне збільшення рівня ЛГ -  $11,5 \pm 2,2$  МО/л проти  $7,1 \pm 0,4$  МО/л в контролі відповідно. Концентрація прогестерону у крові пацієнток ( $54,8 \pm 7,9$  нмоль/л) у 3,6 рази перевищувала аналогічний показник контрольної групи ( $15,2 \pm 1,5$  нмоль/л),  $P < 0,05$ .

Звертало увагу підвищення рівня пролактину в крові, яке перевищувало верхню межу норми у 7 жінок із 12 (58,3%) та коливалось у межах 27,6 - 54,0 нг/мл. Значне достовірне підвищення коефіцієнту П/Е<sub>2</sub> ( $155,6 \pm 28,4$  проти  $38,0 \pm 5,1$ ) у II фазу менструального циклу в порівнянні з контролем свідчило про особливо активний біосинтез прогестерону яєчником в результаті дизрегуляторних впливів з боку лютеїнізуючого гормону та пролактину.

В перехідний до менопаузи період рівень ФСГ в крові хворих на розацеа жінок був у 2,5 рази нижчим за показники контрольної групи ( $10,7 \pm 1,8$  МО/л проти  $26,6 \pm 4,7$  МО/л відповідно),  $P < 0,05$ . Коефіцієнт ЛГ/ФСГ достовірно перевищував норму.

У 73,7 % хворих концентрація естрадіолу в крові була нижче, а у 26,3% - достовірно перевищувала норму. Це призводило до нівелювання зрушень при обчислюванні середніх величин і потребувало диференційованого аналізу одержаних результатів. Концентрація естрадіолу у жінок із гіпоестрогенією склала  $0,34 \pm 0,07$  нмоль/л, із гіперестрогенією -  $1,18 \pm 0,17$  нмоль/л проти  $0,87 \pm 0,03$  нмоль/л у жінок контрольної групи,  $P < 0,05$  в обох випадках.

У жінок із гіпоестрогенією вміст прогестерону ( $2,94 \pm 0,6$  нмоль/л) в крові достовірно знижувався відносно показників контрольної групи ( $5,6 \pm 0,6$  нмоль/л); у жінок із гіперестрогенією рівень прогестерону в крові не відрізнявся від норми. За умов гіпоестрогенії коефіцієнт П/Е<sub>2</sub> не змінювався, а Т/Е<sub>2</sub> достовірно збільшувався, що репрезентувало відносну гіперандрогенію. За умов гіперестрогенії визначалось зменшення коефіцієнтів П/Е<sub>2</sub> та Т/Е<sub>2</sub> відносно показників контрольної групи, що свідчило про зрушення міжгормональних взаємозв'язків у цього контингенту хворих в бік посилення естрогенних впливів.

В постменопаузальному періоді концентрація ФСГ та ЛГ в крові всіх обстежених відповідали віковій нормі. Середній рівень пролактину  $11,4 \pm 2,3$  нг/мл був достовірно вищим за показник контролю ( $5,6 \pm 1,5$  нг/мл відповідно). Вміст естрадіолу в крові хворих жінок зменшився на 56% відносно контрольних показників ( $0,18 \pm 0,05$  нмоль/л проти  $0,32 \pm 0,02$  нмоль/л),  $P < 0,05$ ; тестостерону - на 65,1% ( $1,21 \pm 0,20$  нмоль/л проти  $1,86 \pm 0,15$  нмоль/л),  $P < 0,05$ . Рівень прогестерону не змінювався.



**Вміст гонадотропних гормонів у сироватці крові чоловіків,  
хворих на розацеа, у різні вікові періоди**

Група	Кіль- кість об- стеж, (n)	ФСГ 5-20МО/л	ЛГ 2-15МО/л	ЛГ/ФСГ	ПРЛ 1-20нг/мл
Чоловіки, хворі на розацеа, віком до 45р. (I гр.)	29	11,3 ± 1,51	17,8 ± 4,0*	2,04 ± 0,47* Δ	13,21 ± 1,85
Чоловіки, хворі на розацеа, віком 45-59 р. (II гр.)	27	12,15 ± 1,72	16,9 ± 1 5,0 Δ	1,42 ± 0,40 Δ	11,84 ± 1,74
Чоловіки, хворі на розацеа, віком від 60 р. (III гр.)	24	14,58 ± 1,4	11,43 ± 1,9	0,82 ± 0,13 * ΔΔ	10,07 ± 1,0
Чоловіки без розацеа, віком до 45р. (IVгр.)	20	10,28 ± 0,69	9,48 ± 1,64	0,93 ± 0,15	10,70 ± 0,89
Чоловіки без розацеа, віком 45-59 р. (V гр.)	20	10,94 ± 1,75	15,04 ± 0,79	1,45 ± 0,15	11,98 ± 2,25
Чоловіки без розацеа, віком від 60 р. (VI гр.)	15	13,8 ± ,72	15,60 ± 3,70	1,13 ± 0,12	9,31 ± 1,25

Примітки^

- \* - різниця достовірна відносно показників чоловіків контрольної групи відповідного віку, P < 0,05;
- Δ - різниця достовірна відносно показників чоловіків до 45 років, P < 0,05;
- ΔΔ- різниця достовірна відносно показників чоловіків віком 45 – 59 років, P < 0,05.

Зрушення балансу статевих та гонадотропних гормонів у чоловіків, хворих на розацеа, залежало від віку обстежених та форми захворювання.

У хворих на розацеа чоловіків концентрація ФСГ, пролактину та прогестерону знаходилась в межах норми (табл.3). Проте у пацієнтів віком до 45 років концентрація ЛГ в крові була достовірно вищою ( $17,8 \pm 4,0$  МО/л проти  $9,48 \pm 1,64$  МО/л) ніж у здорових чоловіків, відповідно збільшувався і коефіцієнт ЛГ/ФСГ.

Напруження гонадотропної функції гіпофізу в цій віковій групі було обумовлено відносно низьким рівнем вільного тестостерону в крові, який у чоловіків з розацеа склав  $27,3 \pm 2,8$  нмоль/л проти  $37,4 \pm 3,0$  нмоль/л у здорових чоловіків відповідного віку,  $P < 0,05$ .

В той же час, після 45 років достовірно збільшується вміст ЛГ та естрадіолу, концентрація вільного тестостерону, навпаки знижується. Такі зміни призводять до збільшення коефіцієнту ЛГ/ФСГ, Т/ЛГ та Тв/Е<sub>2</sub>.

У пацієнтів 45-59 років простежується тенденція до зниження вмісту вільного тестостерону а у віці від 60 років концентрація гормону достовірно знижується відносно показників чоловіків контрольної групи.

Таблиця 4

**Вміст статевих гормонів у сироватці крові чоловіків, хворих на розацеа,  
у різні вікові періоди**

Група	Кіль- кість об- стеж. (n)	Е2 нмоль/л	Тв нмоль/л	П нмоль/л
1	2	3	4	5
Чоловіки, хворі на розацеа, віком до 45р. (I гр.)	29	$0,240 \pm 0,02$ *	$27,3 \pm 2,8$ *	$2,32 \pm 0,49$
Чоловіки, хворі на розацеа, віком 45-59 р. (II гр.)	27	$0,250 \pm 0,03$ * <sup>Δ</sup>	$19,3 \pm 2,4$ <sup>Δ</sup>	$2,00 \pm 0,41$ *
Чоловіки, хворі на розацеа, віком від 60 р. (III гр.)	24	$0,300 \pm 0,07$ <sup>Δ</sup>	$13,9 \pm 1,4$ * <sup>Δ,ΔΔ</sup>	$1,82 \pm 0,32$ *

1	2	3	4	5
Чоловіки без розацеа, віком до 45р. (IVгр.)	20	0,08 ± 0,01	37,4 ± 3,0	1,64 ± 0,37
Чоловіки без розацеа, віком 45-59 р. (V гр.)	20	0,180 ± 0,04	24,0 ± 4,7	1,12 ± 0,17
Чоловіки без розацеа, віком від 60 р. (VI гр.)	15	0,21 ± 0,05	16,9 ± 1,3	1,03 ± 0,15

Примітки:

1. \* - різниця достовірна відносно показників чоловіків контрольної групи відповідного віку,  $P < 0,05$ ;
2. Δ - різниця достовірна відносно показників чоловіків до 45 років,  $P < 0,05$ ;
3. ΔΔ- різниця достовірна відносно показників чоловіків віком 45 – 59 років,  $P < 0,05$ .

Звертав на себе увагу високий рівень естрадіолу в крові чоловіків із розацеа (табл.4), який вже в молодому віці достовірно перевищував відповідний показник чоловіків контрольної групи. Так, у пацієнтів віком до 45 років він складав  $0,240 \pm 0,02$  нмоль/л проти  $0,08 \pm 0,01$  нмоль/л в контролі,  $P < 0,05$ ; у віці 45-59 років-  $0,250 \pm 0,03$  нмоль/л проти  $0,180 \pm 0,04$  нмоль/л,  $P < 0,05$ . Тенденція до збільшення рівня естрадіолу спостерігалась у хворих віком від 60 років. Особливо суттєво у чоловіків із розацеа зменшувався коефіцієнт  $T_v/E_2$ : в 4,1 рази до 45 років, в 2,3 рази в 45-59 років та в 1,2 рази у віці від 60 років. Індивідуальний аналіз показників вмісту пролактину в крові чоловіків дозволив виявити тенденцію до збільшення цього показника відносно здорових чоловіків відповідного віку. Так, збільшення вмісту гормону відносно показників контролю в першій віковій групі (до 45 років) спостерігалось у 8 пацієнтів ( 27,5%), у II-й групі – у 5 (18,4%) та в III-й – у 2 (8,3%).

Як при судинній, так і при запальній формах розацеа у хворих віком до 45 років рівень тестостерону в крові достовірно знижувався, а естрадіолу підвищувався відносно показників у чоловіків контрольної групи; вміст прогестерону не змінювався (табл.5).

Відповідно до зниженої секреції тестостерону концентрація ЛГ в крові при запальній формі розацеа достовірно збільшувалась ( $19,01 \pm 3,64$  МО/л проти  $9,48 \pm 1,64$  МО/л в контролі), а при судинній мала тенденцію до збільшення.

Рівень пролактину у крові був достовірно підвищений в крові у чоловіків із судинною

формою ( $17,7 \pm 2,39$  нг/мл проти  $10,07 \pm 0,89$  нг/мл в контролі) розацеа. За обох форм розацеа значно зменшувався коефіцієнт Тв/Е<sub>2</sub>.

Таблиця 5

**Вміст статевих гормонів у чоловіків, (залежно від форми захворювання)**

Група	Кіль- кість обстеж. (n)	Е <sub>2</sub> нмоль/л	Тв нмоль/л	П нмоль/л
Чоловіки, хворі на розацеа, (судинна форма)	10	$0,246 \pm 0,03$ *	$27,66 \pm 4,07$ *	$1,85 \pm 0,25$
Чоловіки, хворі на розацеа, (запальна форма)	19	$0,210 \pm 0,02$ *	$27,07 \pm 3,55$ *	$1,98 \pm 0,46$
Чоловіки без розацеа	20	$0,08 \pm 0,01$	$37,40 \pm 3,0$	$1,64 \pm 0,37$

Примітка. \* - різниця достовірна відносно показників чоловіків, відповідної за віком контрольної групи,  $P < 0,05$ .

Особливо виражені ці зміни були при судинній формі захворювання (у 5,0 разів відносно контрольних показників, при запальній формі – у 3,8 рази).

Загальним для обох форм захворювання у віці 45-59 років було достовірне збільшення вмісту естрадіолу в крові ( у пацієнтів із судинною формою захворювання цей показник становив  $0,29 \pm 0,04$  нмоль/л, із запальною -  $0,27 \pm 0,04$  нмоль/л) та тенденція до зниження вмісту вільного тестостерону .

У чоловіків із судинною формою розацеа визначалось також статистично достовірне зниження коефіцієнту Т/П ( $12,44 \pm 3,0$  проти  $21,43 \pm 3,3$ ).

Для пацієнтів із ринофімією був притаманним знижений відносно контрольних показ-ників вміст вільного тестостерону ( $12,22 \pm 1,29$  нмоль/л проти  $16,93 \pm 1,3$  нмоль/л),  $P < 0,05$ . Концентрація естрадіолу в крові мала тенденцію до збільшення ( $0,33 \pm 0,14$  нмоль/л проти  $0,21 \pm 0,05$  нмоль/л). Зареєстровано достовірне зниження коефіцієнту ЛГ/ФСГ, який становив  $0,75 \pm 0,22$  проти  $1,13 \pm 0,12$  в контролі, що вказує на дизрегуляторні зміни тропної функції гіпофізу. Мала місце тенденція до зниження коефіцієнту Т/П  $11,54 \pm 3,44$  проти  $16,44 \pm 2,7$  в контролі, що свідчило про можливу роль прогестерону у розвитку ринофіміи, оскільки поруч із нормальними та

зниженими рівнями прогестерону в крові досить високі концентрації гормону мали місце у половини обстежених.

Отже не викликає сумніву, що ендокринні фактори відіграють значну роль у патогенезі розацеа. При цьому розвитку захворювання можуть сприяти як безпосередні зміни концентрації гормонів, так і порушення міжгормональних взаємозв'язків.

Враховуючи роль судин каротидного басейну в кровопостачанні обличчя та відсутність даних про стан гемодинаміки проведено дослідження лінійної швидкості кровотоку (ЛШК), об'ємної швидкості кровотоку (ОШК) та діаметру в загальній сонній артерії (ЗГСА), зовнішній сонній артерії (ЗСА), внутрішній сонній артерії (ВСА) у хворих на розацеа та в контрольній групі обстежених відповідної статі та віку.

У хворих жінок у порівнянні з контрольною групою показник лінійної швидкості кровотоку в ЗСА був нижчим: праворуч відповідно  $57,3 \pm 3,4$  та  $74,1 \pm 4,3$  см/сек,  $P < 0,05$  та ліворуч -  $58,8 \pm 3,4$  та  $61,5 \pm 5,7$  см/сек; також визначалось достовірне зниження об'ємної швидкості кровотоку в правій ЗСА ( $0,092 \pm 0,009$  та  $0,124 \pm 0,02$  л/хв,  $P < 0,05$ ) та лівій ( $0,090 \pm 0,007$  та  $118 \pm 0,03$  л/хв,  $P < 0,05$ ).

У хворих на розацеа жінок статистично достовірно меншими у порівнянні з контрольною групою були діаметри ЗГСА ( відповідно правий  $5,5 \pm 0,09$  та  $8,0 \pm 0,3$  мм; лівий  $5,6 \pm 0,1$  та  $6,05 \pm 0,3$  мм), ВСА (відповідно правий  $4,7 \pm 0,1$  та  $6,4 \pm 0,4$  мм; лівий  $5,5 \pm 0,9$  та  $4,9 \pm 0,1$  мм), ЗСА (відповідно правий  $3,9 \pm 0,08$  та  $4,2 \pm 0,1$  см; лівий  $3,7 \pm 0,09$  та  $4,4 \pm 0,3$  мм), що свідчить про зниження кровотоку в басейні кровозабезпечення зовнішньої сонної артерії.

Виразеними виявилися відмінності показників лінійної та об'ємної швидкостей кровотоку в зовнішній сонній артерії у хворих чоловіків. Так, статистично достовірно нижчі показники лінійної швидкості кровотоку (праворуч  $63,6 \pm 7,2$  та  $80,7 \pm 7,5$  см/сек; ліворуч  $64,4 \pm 7,8$  та  $81,0 \pm 8,2$  см/сек) та об'ємної швидкості кровотоку (праворуч відповідно  $0,099 \pm 0,01$  та  $0,173 \pm 0,04$  л/хв; ліворуч  $0,118 \pm 0,02$  та  $0,209 \pm 0,04$  л/хв,  $P < 0,01$ ). У хворих на розацеа чоловіків виявлено достовірне зменшення діаметру ЗСА у порівнянні з контролем – праворуч  $4,3 \pm 0,3$  мм та  $4,7 \pm 0,02$  мм; ліворуч  $4,3 \pm 0,2$  мм та  $4,8 \pm 0,01$  мм).

Проведено аналіз міжсистемних взаємозв'язків між гемодинамічними показниками в загальній сонній артерії (ЗГСА), внутрішній сонній артерії (ВСА), зовнішній сонній артерії (ЗСА) та вмістом окремих гормонів у жінок контрольної групи.

Для жінок контрольної групи характерні кореляційні зв'язки між об'ємною швидкістю кровотоку в ЗГСА праворуч та вмістом естрадіолу ( $r = 0,86$ ), між об'ємною швидкістю в правій ЗСА та пролактином ( $r = - 0,82$ ) та в лівій ЗСА з лютеїнотропним гормоном ( $r = 0,84$ ) та коефіцієнтом ЛГ/ФСГ ( $r = 0,91$ ).

У хворих жінок у 4,5 рази збільшується кількість кореляційних зв'язків та відбувається їх

якісний перерозподіл, оскільки поряд із наявністю кореляції об'ємної швидкості кровотоку з вмістом окремих гормонів формуються зв'язки між діаметром ЗГСА та ВСА з вмістом тестостерону, пролактину та прогестерону.

У пацієнок із розацеа об'ємна швидкість кровотоку в правій ЗГСА від'ємно корелює з ФСГ ( $r = -0,50$ ), в лівій ЗГСА – від'ємно з ЛГ ( $r = -0,51$ ), а діаметр цієї артерії має кореляційні зв'язки з пролактином ( $r = 0,52$ ) та прогестероном ( $r = 0,51$ ). Діаметр правої ВСА позитивно корелює з рівнем тестостерону ( $r = 0,60$ ), а об'ємна швидкість кровотоку в лівій ЗСА від'ємно корелює з коефіцієнтом ЛГ/ФСГ ( $r = -0,54$ ) та ЛГ ( $r = -0,63$ ), позитивно - з рівнем тестостерону ( $r = 0,60$ ). Співвідношення об'ємної швидкості кровотоку в правій ЗСА до ЗГСА від'ємно корелює з вмістом пролактину ( $r = -0,53$ ).

У хворих жінок у порівнянні з контрольною групою посилюються взаємозв'язки між рівнем гормонів та показниками гемодинаміки в екстракраніальних судинах каротидного басейну. Так, у хворих жінок формуються кореляції не тільки з об'ємною швидкістю, але і з діаметром лівої ЗГСА та правої ВСА, розширюється діапазон гормонів, які приймають участь в системі кореляційних зв'язків із показниками гемодинаміки (в контрольній групі -3 гормонів, в групі хворих -5 гормонів).

У чоловіків контрольної групи лінійна швидкість кровотоку в правій та лівій ЗГСА від'ємно корелює з співвідношенням тестостерон/ прогестерон ( $r = -0,95$ ;  $r = -0,93$  відповідно). Об'ємна швидкість в правій ЗГСА корелює з співвідношенням тестостерон/ЛГ ( $r = -0,83$ ), а діаметр позитивно корелює з вмістом ФСГ ( $r = 0,88$ ). В лівій ЗГСА лінійна та об'ємна швидкості кровотоку позитивно корелюють із вмістом прогестерону ( $r = 0,92$ ). Діаметр лівої ЗГСА від'ємно корелює з індексом тестостерон /ЛГ ( $r = -0,88$ ).

В контрольній групі чоловіків також виявлені кореляції показників ЛШК та ОШК у внутрішній сонній артерії з вмістом окремих гормонів. Так, ЛШК у правій ВСА позитивно корелює з індексом ЛГ/ФСГ ( $r = 0,92$ ), а в лівій ВСА з вмістом ЛГ ( $r = 0,90$ ) та пролактином ( $r = 0,94$ ), об'ємна швидкість кровотоку в лівій ВСА має позитивний кореляційний зв'язок з вмістом прогестерону ( $r = 0,92$ ) та від'ємний з співвідношенням тестостерон /прогестерон ( $r = -0,89$ ). Кореляційні зв'язки гемодинамічних показників у лівій та правій ЗСА характеризуються наявністю від'ємної кореляції ЛШК у правій ЗСА з співвідношенням тестостерон /ЛГ ( $r = -0,96$ ), та в лівій ЗСА – позитивним із вмістом ЛГ ( $r = 0,91$ ). Об'ємна швидкість кровотоку в лівій ЗСА корелює з вмістом прогестерону ( $r = 0,95$ ).

Таким чином, у чоловіків контрольної групи кількість кореляційних зв'язків між показниками гемодинаміки та вмістом гормонів складає 15, і в ці кореляційні зв'язки залучені 7 показників гормональної системи.

У хворих на розацеа чоловіків зменшується кількість кореляційних зв'язків між

показниками гемодинаміки та вмістом гормонів, і в структурі цих кореляційних зв'язків у порівнянні з контрольною групою відсутні кореляції показників гемодинаміки в загальній сонній артерії та вмістом гормонів, проте збільшується кількість кореляцій гемодинамічних показників ВСА, ЗСА з вмістом та співвідношеннями гормонів.

У хворих на розацеа чоловіків визначено два кореляційні зв'язки гемодинамічних показників у правих ВСА та ЗСА з вмістом пролактину, який збільшується у хворих. В контрольній групі відсутні кореляційні зв'язки з вмістом пролактину. У хворих чоловіків об'ємна швидкість кровотоку в правій ВСА позитивно корелює з вмістом ЛГ ( $r = 0,80$ ), із співвідношенням ЛГ/ФСГ ( $r = 0,71$ ) та коефіцієнтом тестостерон / пролактин ( $r = 0,85$ ). В лівій ВСА діаметр позитивно корелює з рівнем прогестерону ( $r = 0,74$ ) та від'ємно з тестостероном ( $r = - 0,74$ ). В лівій ЗСА лінійна швидкість кровотоку позитивно корелює з рівнем тестостерону ( $r = 0,77$ ) та від'ємно з співвідношенням тестостерон/ естрадіол ( $r = - 0,72$ ). Об'ємна швидкість кровотоку та діаметр в правій ЗСА відповідно позитивно корелюють з вмістом прогестерону ( $r = 0,86$ ) та пролактину ( $r = 0,87$ ).

Співвідношення об'ємних швидкостей кровотоку в лівій ЗСА до лівої ЗГСА позитивно корелює з індексом тестостерон/ЛГ ( $r = 0,73$ ), а співвідношення об'ємних швидкостей кровотоку в правій ЗСА до правої ВСА має позитивну кореляцію з прогестероном ( $r = 0,85$ ).

Таким чином, у хворих на розацеа чоловіків кількість кореляційних зв'язків - 9 і в системі кореляційних зв'язків представлено 7 гормональних показників. У хворих чоловіків у порівнянні з контрольною групою зменшується кількість кореляційних зв'язків між показниками гемодинаміки в екстракраніальних судинах каротидного басейну та вмістом гормонів у крові, а також нівелюються кореляційні зв'язки між показниками гемодинаміки в ЗГСА та гормональним фоном. Крім того, у чоловіків, хворих на розацеа, удвічі зменшується кількість кореляційних зв'язків гемодинамічних показників з ЛГ (3 кореляції), прогестероном (3 кореляції) у порівнянні з контрольною групою (відповідно 6 та 7 кореляцій), що свідчить про зменшення впливу цих гормонів на гемодинаміку в судинах каротидного басейну і зумовлено зниженням їх вмісту в крові хворих на розацеа чоловіків.

З метою вивчення кровотоку в лицевій вені методом ультразвукової доплерографії обстежено 26 хворих на розацеа. Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

Виявлено достовірне зменшення пікової систолічної швидкості в лицевій вені у хворих на розацеа ( $6,35 \pm 0,60$  см/с) відносно аналогічного показника контрольної групи  $10,36 \pm 0,73$  см/с ( $P < 0,05$ ); середні показники кінцевої діастолічної швидкості склали відповідно  $3,44 \pm 0,28$  см/с та  $4,74 \pm 0,52$  см/с; середня швидкість кровотоку була достовірно зниженою у хворих на розацеа в порівнянні з контролем ( $2,46 \pm 0,45$  см/с проти  $5,33 \pm 0,47$  см/с),  $P < 0,01$ . Виявлено збільшення діаметру лицевій вені хворих на розацеа, який склав  $0,246 \pm 0,045$  см проти  $0,187 \pm 0,007$  см у

здорових осіб, ( $P < 0,01$ ).

Оскільки у хворих на розацеа виникає венозний стаз у ділянці відтоку з *Venae facialis sive angularis*, а до ділянки відтоку включаються судини бульбарної кон'юнктиви, нами проведена біомікроскопія судин БК у 52 хворих на розацеа (основна група) віком від 28 до 60 років та 31 особи без судинної патології в анамнезі відповідного віку. За формами розацеа хворі розподілились наступним чином: судинна (І група) - 18 пацієнтів, запальна (ІІ група) - 24, інфільтративно-продуктивна (ІІІ група) - 10 пацієнтів.

Дослідження стану кровоносних судин БК (табл.6) показало, що сумарний показник ступеня звивистості венул у І групі перевищив аналогічний показник контрольної групи в 2 рази, у хворих ІІ і ІІІ груп він також був збільшений відповідно у 3 та 3,1 рази,  $P < 0,05$ . Сумарний показник ступеня звивистості капілярів у І групі склав 38,9%, що перевищив відповідний показник контрольної групи удвічі. У ІІ групі він перевищив аналогічний показник контрольної групи утричі - 58,3% ( $P < 0,01$ ).

Таблиця 6

#### Судинні показники бульбарної кон'юнктиви у хворих на розацеа

Показник	Контроль	Судинна форма	Запальна	Інфільтративно-
	(n=31)	(n=18) І гр.	форма (n=24) ІІ гр.	продукт. форма (n=10) ІІІ гр.
	%	%	%	%
Звивистість венул	19,4	38,9 *	58,3 *	60,0 *
Звивистість капілярів	19,4	38,9 *	58,3 *	30,0
Новоутворені судини	0	22,2	58,3	40,0
Спазм артеріол	6,45	61,1 *	62,5 *	60,0*
Анастамози	9,7	50,0 *	58,3 *	70,0 *
Нерівномірність калібру артеріол	16,3	16,7	20,8	20,0
Нерівномірність калібру венул	6,5	33,3 *	50,0 *	70,0 *
Мікроаневризми	16,1	16,7	16,7	30,0 *
Сакуляції	6,45	50,0 *	54,1 *	80,0 *
Порушення паралелізму мікросудин	0	27,8	45,8	70,0



Петлі артеріол	9,7	11,1	8,3	20,0
Петлі венул	9,7	27,8 *	45,89 *	40,0 *
Петлі капілярів	9,7	27,8 *	33,3 *	50,0 *
Аваскулярні поля	0	27,8	41,7	80,0
Утворення кутів капілярів	9,7	11,1	16,7	50,0 *
Каламутний капіляроскопічний фон	6,45	44,4 *	66,7 *	60,0 *
Змазаність контурів мікросудин	6,45	44,4 *	66,7 *	60,0 *
Вогнищевий периваскулярний набряк	6,45	44,4 *	75,0 *	50,0 *
Екстравазати	6,45	27,8 *	50,0 *	50,0 *
Відкладення гемосидерину	6,45	27,8 *	45,8 *	60,0 *
Пігментація капіляроскопічного фону	6,45	33,3 *	45,8 *	60,0 *

Примітка. \* - різниця достовірна відносно показників контрольної групи,  $P < 0,05$ .

Таким чином, патологічні феномени звивистості венул та капілярів більш значущими виявлялися у хворих на запальну форму розацеа. Зміни стану мікросудин БК відображують системні зміни ГМЦР і, відповідно, пов'язані з морфофункціональним станом шкіри.

Новоутворені судини не визначалися у здорових осіб. Вони спостерігалися у хворих на запальну та інфільтративно-продуктивну форму розацеа, відповідно в 58,3% та 40% . Поява новоутворених мікросудин виявлена також у 22,2% пацієнтів I групи. Компенсаторне новоутворення мікросудин на БК свідчить про тяжкість патологічних процесів і наявність критичних станів мікроциркуляції на системному рівні.

Стрівальність спазму артеріол мала місце у хворих на розацеа всіх трьох груп (61,1; 62,5 та 60 % відповідно) і перевищувала контрольні показники у 9,3-9,7 разів ( $P < 0,001$ ), але достовірних відмінностей показників груп між собою не було ( $P > 0,05$ ). Кількість артеріоло-венулярних анастомозів (АВА) відносно контрольної групи була вище в 5,2 рази (50,0%) у хворих I групи, в 6,0 рази (58,3%) - II групи, в 7,2 рази (70,0%) - III групи ( $P < 0,001$ ). Наявність великої кількості АВА у хворих на розацеа свідчить, на нашу думку, про прискорене скидання крові з артеріальної ланки у венулярну, минаючи капіляри.

Показник нерівномірності калібру артеріол мав тенденцію до збільшення у всіх трьох

групах хворих на розацеа (16,7; 20,8; 20,0% відповідно) . Мало місце достовірне збільшення показника нерівномірності калібру венул у 5,1 рази у хворих на судинну форму розацеа, 7,7 рази у хворих на запальну форму, 10,8 рази – у хворих на ринофіму( відносно контролю). Частота виявлення мікроаневризм достовірно перевищила показник контрольної групи в 1,9 раза лише у хворих на інфільтративно-продуктивну форму розацеа ( $P < 0,05$ ).

Кількість сакуляцій в I групі (50%) встановлювалась у 7,8 разів частіше, ніж в контрольній групі ( $P < 0,001$ ) В II групі кількість сакуляцій (54,1%) перевищила аналогічний показник контрольної групи в 8,4 раза, а в III групі (80%) – в 12,4 раза. Збільшення кількості сакуляцій у хворих на розацеа можна пояснити застоєм крові у венулярній ланці ГМЦР і перерозтягуванням судинної стінки.

Порушення паралелізму в розташуванні мікросудин не визначалося у здорових осіб, однак виявлено в I–III групах хворих, що зумовило статистично достовірні відмінності з контролем ( $P < 0,001$ ). У I групі воно виявлялося в 27,8%, а у II і III групах –у 45,8 та 70% випадків відповідно. Перебудова архітекtonіки ГМЦР свідчить про підтримання оптимальних умов гомеостазу і компенсації патологічних змін, які порушують трофіку тканини.

Підвищення показника стривальності петель в артеріолах БК за аналогічний показник контрольної групи визначалося лише у 20% хворих на інфільтративно-продуктивну групу розацеа, але не мало достовірності відносно контролю ( $P > 0,05$ ). Петлі венул виявлялися з достовірно більшою частотою в I групі (27,8%), де їх кількість перевищила показник контрольної групи у 2.9 рази ( $P < 0,05$ ), В II і III групах цей показник зріс відносно контролю у 4,73 та 4,1 рази ( $P < 0,01$ ), що свідчить, на нашу думку, про порушення відтоку крові від ємкісних судин.

Аваскулярні поля на БК були відсутні у здорових осіб, проте спостерігалися в I-III групах хворих на розацеа: в I групі - у 27,8%, II групі – 41,7%, III групі – 80% пацієнтів. Аваскулярні поля свідчать про значні порушення мікроциркуляції всіх ланок ГМЦР, особливо у хворих на ринофіму. В цій групі хворих достовірно частіше визначалося утворення кутів капілярів – у 50% хворих, що більше ніж у 6 разів перевищувало аналогічний показник в контрольній групі ( $P < 0,01$ ). На підставі дослідження судинних феноменів у різних ланках ГМЦР можна зробити висновок про превалювання патологічних феноменів у венулярній ланці ГМЦР.

Достовірно збільшення частоти каламутного капіляроскопічного фону виявлялась у I–III групах: в I групі вищезгаданий показник склав 44,4%, II групі- 66,7%, в III групі -60%, що перевищило відповідні контрольні показники у 6,9; 10,3; 9,3 рази ( $P < 0,001$ ). Зміни капіляроскопічного фону зумовлені патологією проникності мікросудин і свідчили про порушення трофіки тканини.

У I–III групах змазаність контурів мікросудин виявлялася в 44,4 - 66,7% випадків і перевищила аналогічний показник контрольної групи в 6,9 -10,3 рази ( $P < 0,001$ ). Виявлені зміни

свідчили, на нашу думку, про ущільнення периваскулярних тканин. Вогнищевий периваскулярний набряк зустрічався достовірно частіше у хворих на розацеа в порівнянні з контрольною групою та перевищував аналогічний показник контрольної групи, що свідчило про розлади проникності мікросудинної стінки.

За кількістю екстравазатів показники II і III груп хворих не відрізнялися між собою і перевищували показник контрольної групи у 7,8 рази. У хворих на судинну форму розацеа екстравазати зустрічалися лише у 27,8% хворих. Відкладання гемосидерину в I групі виявлялися у 27,8% випадків і перевищили показник контрольної групи в 4,3 рази ( $P < 0,01$ ), в II групі – у 45,8%, в III групі - у 60%, що свідчить про більш тривалі зміни проникності мікросудин у хворих на запальну та інфільтративно-продуктивну форми розацеа в порівнянні з судинною. Аналогічним чином розподілилися в групах хворих і показники пігментації капіляроскопічного фону.

Таким чином, при еритематозно-телеангіектатичній стадії спостерігається різке розширення та повнокров'я веноулярної ланки гемомікроциркуляторного русла ( ГМЦР ). Патологічні форми звивистості мікросудин виявлялися зміюподібною та штопороподібною звивистістю. Найчастіше зустрічалася зміюподібна звивистість венул, рідко – штопороподібна, що свідчить про поступову перебудову шляхів мікроциркуляції.

Нерівномірність калібру венул є динамічною ознакою, яка свідчить про явища судинної дистонії в ГМЦР. Ознаки ангіопатії при розацеа виявлялися переважно сакуляціями. Невідповідність об'ємів різних ланок ГМЦР на бульбарній кон'юнктиві підтверджувалася змінами артеріоло-веноулярного співвідношення в прелімбальній та проміжній зонах у вигляді зменшення, що зумовлено, на нашу думку, збільшенням діаметра прелімбальних венул. Порушення відтоку з емкісних судин характеризували мутність капіляроскопічного фону, наявність екстравазатів, пігментація.

При запальній формі розацеа спостерігалось посилення дилатації веноулярної ланки, збіднення судинного малюнку у вигляді зменшення кількості функціонуючих капілярів, появи аваскулярних полів. Змазаність контурів мікросудин та каламутний капіляроскопічний фон свідчили про ущільнення периваскулярних тканин. У деяких хворих підвищення проникності судин характеризував виражений периваскулярний набряк та наявність поодиноких екстравазатів.

При інфільтративно-продуктивній формі більш вираженою була нерівномірність калібру венул, збільшилась кількість сакуляцій, мікроаневризм. Виявлені зміни свідчать про напруженість емкісного відділу ГМЦР. Порушення паралелелізму мікро судин відображають морфологічну перебудову судинного русла. Наявність аваскулярних полів, змазаність контуру мікросудин свідчать про початок розвитку фіброзу. Підвищення проникності судин визначається за наявністю екстравазатів у периваскулярному просторі.

Враховуючи системні порушення в гемоциркуляторному руслі, нами запропоновано доповнити традиційну терапію розацеа препаратами, що мають вазорегулюючу, венотонічну, метаболічну та антиоксидантну дії (флебодіа та кратал).

З метою оцінки ефективності запропонованих лікувальних комплексів пацієнти були поділені на дві групи: група А включала 39 хворих на розацеа (15 пацієнтів із судинною та 24 пацієнти із запальною формами захворювання), група В включала 52 хворих на розацеа (24 із судинною формою захворювання та 28 пацієнтів - із запальною).

Хворі в групах були зіставні за статтю та віком, супутніми захворюваннями.

Пацієнти групи А отримували традиційне (базове) лікування в залежності від клінічної форми. Хворим на судинну форму розацеа в період загострення призначали антигістамінний препарат еріус по 5 мг на добу протягом 14 днів та місцеву судинно-звужувальну терапію: холодні примочки з 1-2% розчином борної кислоти, зеленим чаєм (2-3 дні), настоєм ромашки. Протягом 2-х місяців застосовували 1% метрогил-гель двічі на день, обов'язково - зволожуючі креми. Хворим на запальну форму розацеа в системній терапії призначали орнідазол (тиберал) по 500 мг на добу протягом 10 днів, еріус за вищезазначеною схемою. Місцево застосовували судинно-звужувальну терапію (примочки) протягом 3-5 днів в період загострення та 15% азелаїнову кислоту (скинорен-гель) двічі на день протягом 2-х місяців.

Пацієнтам групи В, крім традиційної базової терапії, призначалися препарати з вазорегулюючою, венотонізуючою та метаболічною дією (вазорегулюючий комплекс): флебодію (600) по 1 таблетці на добу та кратал по 1 таблетці двічі на добу протягом двох місяців.

Клінічно хворі спостерігалися через 4, 8, 12 тижнів, 6 місяців та 1 рік з початку лікування.

Ефективність лікування оцінювали за наступними критеріями: значне клінічне поліпшення (відсутність або незначна кількість скарг на суб'єктивні відчуття, зменшення еритеми до ледь помітної або легкої, зменшення запальних елементів на 70-80%, подовження періоду ремісії вдвічі), помірне клінічне покращення (зменшення або збереження еритеми на рівні помірної, зменшення кількості запальних елементів на 40 – 70%, подовження періоду ремісії менше ніж в два рази).

Через чотири тижні в групі А серед 15 хворих із судинною формою захворювання у 8 констатовано помірне клінічне поліпшення та у 4 - значне клінічне поліпшення, в той же час у 3 хворих лікування було без ефекту. Серед 24 хворих на запальну форму розацеа у 12 пацієнтів також визначено помірне клінічне поліпшення, у 10 – значне клінічне поліпшення. У двох хворих з конглобатною формою розацеа лікування було без ефекту. В групі з традиційним лікуванням кількість хворих із значним клінічним поліпшенням серед запальних форм була в 1,6 разів більшою ніж хворих на судинну форму (41,7% проти 26,7% відповідно).

Через чотири тижні у групі В (традиційне лікування + вазорегулюючий комплекс) серед

24 хворих на судинну форму розацеа значне клінічне поліпшення зареєстровано у 9(37,5%) хворих, що в 1,4 рази вище за аналогічний показник в групі А. Кількість хворих із значним клінічним поліпшенням серед запальних форм в групі В складає 57,1%, що також в 1,4 рази перевищує аналогічний показник в групі з базовою терапією.

Таким чином, після чотирьохтижневого лікування значне клінічне покращення відмічено у 25 (48,1%) з 52 хворих групи В та у 14 (35,9%) з 39 хворих групи А. Ефект від лікування протягом чотирьох тижнів не зареєстровано у 5 хворих, які отримували базову терапію.

Через 8 тижнів помітно зросла кількість хворих із значним клінічним поліпшенням в групі В пацієнтів із судинною формою розацеа, які приймали базову терапію та вазорегулюючий комплекс. Цей показник склав 77,6 % і був у 2 рази вищий за аналогічний показник в групі хворих А (відповідно 38,5%),  $P < 0,05$ . Значне клінічне поліпшення у пацієнтів із запальною формою в групі В становило 76,9 % проти 61,9 % в групі А. Цікаво, що в групі В кількість хворих, які мали значне клінічне поліпшення, була майже однаковою серед хворих на судинну та запальну форми – 78,3 % та 76,9 % відповідно. Позитивний клінічний ефект досягнуто у всіх хворих.

В цілому, традиційне лікування доповнене препаратами вазорегулюючої дії виявилось ефективним у всіх хворих як на судинну, так і на запальну форму розацеа. Так в групі В 38 (77,6 %) хворих мали значне клінічне поліпшення проти 18 (52,9%) хворих групи А,  $P < 0,05$ .

Через 8 тижнів хворим було проведено контрольне інструментальне обстеження.

При співставленні показників лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) в екстракраніальних судинах каротидного басейну до та після проведеної терапії з'ясовано, що у хворих, які отримували традиційну терапію (група А), параметри коливалися в межах 1-2%. В той же час у групі хворих, які отримували традиційне лікування + вазорегулюючий комплекс (група В) мало місце статистично достовірне збільшення ЛШК у хворих на розацеа в зовнішній сонній артерії: праворуч після лікування ЛШК збільшилася від  $60,2 \pm 3,9$  см/сек до  $69,1 \pm 4,1$  см/сек, ліворуч – від  $61,7 \pm 3,8$  см/сек до  $70,9 \pm 4,2$  см/сек,  $P < 0,05$ . У внутрішній сонній артерії зареєстрована тенденція до зниження ЛШК: праворуч з  $58,4 \pm 4,1$  см/сек до  $53,1 \pm 3,6$  см/сек (на 9,1%); ліворуч - з  $56,7 \pm 3,8$  см/сек до  $50,2 \pm 3,1$  см/сек (на 11,0%).

Важливим є також статистично достовірне збільшення співвідношення ЗСА/ВСА, яке опосередковано свідчить про покращення показників кровотоку в зовнішній сонній артерії пацієнтів групи В: до лікування цей показник праворуч склав  $1,03 \pm 0,06$ , після -  $1,3 \pm 0,09$ ; ліворуч до лікування –  $1,09 \pm 0,08$  та після лікування  $1,41 \pm 0,11$ ,  $P < 0,05$ .

Аналіз динаміки об'ємної швидкості кровотоку (ОШК) в екстракраніальних судинах каротидного басейну у хворих на розацеа в процесі лікування виявив закономірності динаміки показників аналогічні з динамікою лінійної швидкості кровотоку. Була зареєстрована тенденція до зростання об'ємної швидкості кровотоку в зовнішній сонній артерії у хворих після проведення

комплексної терапії з використанням вазорегулюючого комплексу. Так, в групі В (традиційне лікування + вазорегулюючий комплекс), ОШК праворуч до лікування складала  $0,093 \pm 0,009$  л/хв, а після комплексного лікування -  $0,106 \pm 0,01$  л/хв; ліворуч – до лікування становила  $0,102 \pm 0,011$  л/хв, після -  $0,114 \pm 0,013$  л/хв. У внутрішній сонній артерії визначалась тенденція до зниження об'ємної швидкості кровотоку: праворуч з  $0,171 \pm 0,018$  л/хв до  $0,159 \pm 0,02$  л/хв, ліворуч з  $0,202 \pm 0,023$  л/хв до  $0,189 \pm 0,026$  л/хв. Змінилися співвідношення (із тенденцією до збільшення) ЗСА/ВСА, які праворуч до лікування становили -  $0,54 \pm 0,12$ , після лікування -  $0,66 \pm 0,17$ ; ліворуч до лікування складала  $0,50 \pm 0,09$ , після –  $0,71 \pm 0,13$ .

Таким чином, у хворих на розацеа під впливом курсового лікування з використанням вазорегулюючого комплексу (флебодія + кртал) поліпшилась гемодинаміка в зовнішній сонній артерії, достовірно збільшилась лінійна швидкість кровотоку в ній та співвідношення ЗСА/ВСА, зареєстрована тенденція до збільшення об'ємної швидкості кровотоку. Позитивним ефектом є відсутність суттєвого впливу даних препаратів на кровообіг у внутрішній сонній артерії та на гемодинаміку в судинах вертебро-базілярного басейну.

Під впливом комплексного лікування у обстежених хворих статистично достовірно покращилися показники пікової систолічної швидкості в лицевій вені: вони збільшилися на 22 %,  $P < 0,05$ . До лікування цей показник дорівнював  $6,35 \pm 0,60$  см/сек, в результаті лікування став  $7,75 \pm 0,9$  см/сек. В 1,4 рази зросла середня швидкість кровотоку: від  $2,46 \pm 0,45$  см/сек до  $3,51 \pm 0,51$  см/сек. Кінцева діастолічна швидкість мала тільки тенденцію до збільшення. Діаметр лицевої вени до лікування складав  $0,246 \pm 0,045$  см, після лікування дорівнював  $0,224 \pm 0,039$  см.

Отримані дані свідчать про покращення кровотоку у лицевій вені і, відповідно, відтоку від тканин обличчя в процесі лікування у обстежених нами хворих при включенні до базисної терапії запропонованого комплексу з вазорегулюючою дією.

Аналіз показників кровотоку в судинах бульбарної кон'юнктиви виявив покращення окремих показників в процесі комплексного лікування хворих з використанням препаратів вазорегулюючої дії. Так, в 1,2-1,4 рази зменшилися показники звивистості венул та капілярів у хворих на судинну та запальну форми розацеа. Достовірно зменшилася кількість хворих, у яких виявлялися новоутворені судини при запальній формі (58,3 % проти 25,0 %). Статистично достовірно зменшився в процесі лікування показник спазму артеріол: при запальних формах з 62,5% до 33,3%, а при судинній формі з 61,1% до 38,9 %,  $P < 0,05$ . Достовірно знизилися в процесі лікування показники каламутності капіляроскопічного фону, змазаності мікросудин, вогнищевого периваскулярного набряку,  $P < 0,05$ .

При контрольному обстеженні через 6 місяців з початку курсу традиційної терапії з вазорегулюючим комплексом (флебодія + кртал) у 36 із 52 хворих (69,2 %) зберігався період ремісії. У 16 (30,8 %) мало місце загострення хвороби (поява відчуття печіння, стягнутості та

сухості шкіри, посилення еритеми, появи папул та поодиноких пустул при запальній формі). Нами проведена контрольна доплерографія судин голови та шиї у 29 хворих, серед яких 11 мали загострення хвороби, а 18 хворих знаходилися у стадії клінічної ремісії. Попередньо всім хворим цієї групи проведені аналогічні дослідження до лікування та через 8 тижнів після початку лікування.

При контрольному доплерографічному обстеженні 18 хворих, що перебували протягом 4 місяців в стадії клінічної ремісії, реєструвалась тенденція до повернення швидкісних показників кровотоку в судинах, які забезпечують кровопостачання шкіри обличчя, до початкових рівней. У всіх 11 хворих із загостренням процесу виявлено повернення швидкісних показників кровотоку практично до початкових цифр, різниця не перевищувала  $\pm 3-4\%$ .

З метою досягнення стійких ремісій вважаємо за доцільне проведення курсового лікування хворих на розацеа препаратами з вазорегулюючою дією з інтервалом 4-5 місяців.

Диспансерний нагляд за хворими дозволив встановити, що серед хворих на судинну форму розацеа ремісії зберігаються: до 4-х місяців – у 25,0 %, 4-6 місяців – у 45,8 %, понад 6 місяців – у 29,2%; на запальну форму: до 4-х місяців – у 35,7 %, 4-6 місяців – у 46,4 %, понад 6 місяців – у 17,9 %.

Враховуючи суттєві зміни в імунологічному стані хворих на запальну форму розацеа, нами було проведено комплексне лікування групи хворих з включенням у традиційну схему лікування імунокорегуючого препарату ербісол, який призначали внутрішньом'язово щоденно по 2 мл протягом 10-15 діб.

В системній терапії використовували також антигістамінний препарат фексофаст (фексофенадин), який призначали по 120 мг на добу протягом 10 днів.

Базова терапія включала орнідазол (тиберал) по 500 мг на добу протягом 10 днів, ретинол 50000 МО на добу протягом місяця, піридоксин 50 мг № 10 через день.

Місцева терапія крім примочок з борною кислотою, зеленим чаєм, ромашкою включала препарат азелаїнової кислоти 15% -скинорен-гель двічі на день. Препарат наносили на уражені ділянки двічі на день протягом двох місяців.

Хворі на запальну форму розацеа були поділені на дві групи : група I ( 21 хворий) – з базовою терапією та група II ( 36 хворих) , які отримували базову терапію + ербісол. Крім загальноприйнятих клініко-лабораторних методів обстеження хворим в процесі лікування було проведено дослідження імунологічних показників.

Як свідчать наведені дані, у хворих із запальною формою розацеа мало місце достовірне зниження кількості натуральних кілерів (CD16<sup>+</sup>) -  $9,6 \pm 0,7$  г/л проти  $13,1 \pm 1,2$  г/л у здорових людей, при достовірно підвищеному кисеньзалежному метаболізмі нейтрофілів ( $70,5 \pm 9,1\%$  - у хворих,  $24,9 \pm 1,9\%$  - в контрольній групі) і моноцитів ( $21,7 \pm 1,4\%$  та  $12,4 \pm 1,1\%$  відповідно) із

зниженими резервними можливостями клітин в реакції бласттрансформації у відповідь на фітогемаглютенін ( $40,2 \pm 3,6\%$  -у пацієнтів та  $51,6 \pm 2,2\%$  у контрольній групі), значне підвищення їх сенсibiliзації у відповідь на специфічний антиген до тканини шкіри ( $7,4 \pm 4,0\%$  -у хворих на розацеа,  $2,5 \pm 0,1\%$  -у здорових людей), підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів ( $97,0 \pm 16,0$  од.оптич.густини у хворих на розацеа проти  $52,8 \pm 6,5$  од.оптич. густини в контрольній групі) та С-реактивного білку ( $12,7 \pm 2,8$  мг/мл проти  $2,4 \pm 0,4$  мг/мл, відповідно) . Це свідчить про переважання виражених імунозапальних і аутоімунних реакцій по клітинному типу у хворих на запальну форму розацеа.

В процесі лікування у хворих групи I, які отримували базову терапію, значне клінічне поліпшення було досягнуто у 13 (61,9%) хворих проти 6 (28,6%) хворих, у яких визначено помірне клінічне поліпшення. У 2 хворих не відмічалось позитивного терапевтичного ефекту, в одному випадку мало місце загострення хвороби в період лікування.

У хворих II групи (базове лікування + ербісол) значне клінічне поліпшення відмічалось у 30 (83,3%) хворих, що в 1,3 рази перевищує аналогічний показник I групи. Помірне клінічне поліпшення спостерігалось у 6 (16,7%) хворих.

Аналіз імунологічних показників засвідчив, що внаслідок проведеного лікування у хворих нормалізувались кількість натуральних кілерів- CD16<sup>+</sup> ( $9,6 \pm 0,7$  г/л – до лікування,  $14,5 \pm 1,2$  г/л – після лікування), збільшились резервні можливості нейтрофілів, нормалізувались функціонально-метаболічні і проліферативні можливості імунокомпетентних клітин в реакції бласттрансформації у відповідь на фітогемаглютенін ( $40,2 \pm 3,6\%$  - до лікування,  $51,3 \pm 2,8\%$  - після лікування). Значно знизилися рівні С- реактивного білка (з  $12,7 \pm 2,8$  мг/мл -до лікування до  $4,5 \pm 1,9$  мг/мл – після лікування) та циркулюючих імунних комплексів (з  $97,0 \pm 16,0$  од.оптич.густини – до лікування до  $75,1 \pm 14,3$  од.оптич.густини – після лікування).

Спостереження за групою хворих, які отримали базову терапію та ербісол протягом двох років, довели, що у хворих на запальну форму розацеа стійкий клінічний ефект спостерігався протягом 4-5 місяців.

Таким чином, застосування запропонованого способу дає можливість підвищити ефективність лікування запальних форм розацеа з використанням імуномодельючого препарату ербісол та досягти стійких ремісій.

## ВИСНОВКИ

В дисертації дано теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової проблеми підвищення ефективності лікування хворих на розацеа жінок та чоловіків з урахуванням патофізіологічних, морфологічних, гормональних та імунологічних змін.

1. У зв'язку з високою розповсюдженістю дерматозу, суперечливістю та відсутністю



системності в трактуванні гемоциркуляторних порушень у хворих на розацеа, дисфункцій гормональної системи, недостатнім вивченням молекулярних факторів у патогенезі захворювання та недостатньою ефективністю загальноприйнятої терапії, поглиблене дослідження патогенетичних механізмів, оптимізація діагностики та розробка диференційованих алгоритмів лікування є надзвичайно актуальними для сучасної дерматології.

2. Клінічний перебіг розацеа у жінок та чоловіків має певні особливості, які зумовлені гендерними відмінностями гормонального гомеостазу, системи гемоциркуляції, а також відмінностями впливу на розвиток дерматозу тригерних факторів, супутніх захворювань, типу шкіри. У обстежених нами 160 хворих (80 жінок та 80 чоловіків) виявлено: спадкова обтяженість у обстежених хворих визначалась у 32 (40%) жінок та 14 (17,5%) чоловіків. У жінок серед запальних форм переважали менш тяжкі папульозні (57,8%), у чоловіків більшість випадків складала папуло-пустульозні та конглобатні - (65,5%). Інфільтративно-продуктивна форма зустрічалась частіше у чоловіків - 25% хворих, у жінок - 2,5%.

3. Зрушення балансу статевих та гонадотропних гормонів у чоловіків, хворих на розацеа, залежало від віку обстежених та форми захворювання. У обстежених чоловіків розвиток розацеа супроводжувався абсолютною або відносною гіперестрогенією та гіпоандрогенією, яка визначалась у всі вікові періоди, що може зумовлювати дизрегуляцію судинного тону та розвиток процесів неоангіогенезу, посилювати проліферативні процеси в шкірі та слугувати одним із патогенетичних механізмів захворювання. У хворих на судинну форму розацеа чоловіків у віці до 45 років реєструвалось достовірне збільшення рівня пролактину ( $17,7 \pm 2,39$  нг/мл проти  $10,07 \pm 0,89$  нг/мл в контролі); у віці 45-59 років визначалась відносна гіперпрогестеронемія (Т/П у хворих складав  $8,34 \pm 2,6$  проти  $21,43 \pm 3,3$  в контролі,  $P < 0,05$ ).

4. При дослідженні змін гормональної системи жінок, хворих на розацеа, найбільш суттєві зміни виявилися в активному репродуктивному періоді. Встановлено достовірне зменшення рівня естрадіолу в першу фазу менструального циклу -  $0,26 \pm 0,02$  нмоль/л проти  $0,57 \pm 0,1$  нмоль/л (у здорових жінок відповідного віку) та значне достовірне збільшення вмісту прогестерону в другу фазу менструального циклу  $54,8 \pm 7,9$  нмоль/л проти  $15,2 \pm 1,5$  нмоль/л (в контрольній групі). В цей період певна роль у розвитку патології у жінок належить гіперпролактинемії: рівень пролактину в крові обстежених хворих ( $27,7 \pm 6,9$  нг/мл) удвічі перевищував аналогічний показник у контрольній групі. В період перименопаузи мало місце достовірне зниження рівней ФСГ та прогестерону; відхилення показників статевих гормонів мали різноспрямований характер: у більшості обстежених 28 (73,7%) концентрація естрадіолу в крові знижувалась, у 10 (26,3%) достовірно перевищувала показник контрольної групи. У постменопаузальному періоді у хворих на розацеа жінок визначена достовірні гіпоестрогенія ( $0,18 \pm 0,05$  нмоль/л) та гіпоандрогенія ( $1,21 \pm 0,20$  нмоль/л).

5. При комплексному обстеженні хворих на розацеа з використанням сучасних апаратних методів виявлено порушення гемоциркуляції, які мають системний характер:

- при доплерографії судин голови та шиї виявлено зниження лінійних та об'ємних швидкостей кровотоку в зовнішній сонній артерії, зменшення її діаметру відповідно аналогічних показників здорових людей. Виявлені зміни свідчать про зменшення притоку крові до м'яких тканин голови, шкіри лица;

- при ультразвуковій доплерографії лицевої вени встановлено достовірне зниження пікової систолічної швидкості кровотоку і збільшення діаметру лицевої вени, що свідчить про уповільнений венозний відтік від тканин лица;

- при бульбарній мікроскопії судин кон'юнктиви виявлено розширення та повнокров'я веноулярної ланки гемомікроциркуляторного русла у хворих на розацеа, збільшення проникності судин. Ці зміни прогресували від судинної до запальної форми.

6. Встановлено гендерні відмінності взаємозв'язків між показниками кровотоку в магістральних судинах каротидного басейну та вмістом гіпофізарних та статевих гормонів у крові хворих на розацеа. У хворих на розацеа жінок встановлено збільшення кількості кореляційних зв'язків між показниками гемодинаміки в екстракраніальних судинах каротидного басейну та вмістом лютеїнізуючого гормону, пролактину, тестостерону, прогестерону у крові (відповідно 9 проти 2 – в контрольній групі). У обстежених хворих чоловіків має місце незначне зменшення кількості взаємозв'язків ( 11 проти 14 в контрольній групі), проте відзначається якісний їх перерозподіл, який характеризується формуванням кореляційних зв'язків гемодинаміки з вмістом тестостерону в крові та зменшенням удвічі кореляційних зв'язків показників кровотоку з вмістом лютеїнізуючого гормону та прогестерону.

7. Імуногістохімічним, електронномікроскопічним та методом морфометрії виявлено активацію процесів неоангіогенезу при запальній та інфільтративно-продуктивній формах розацеа. У пацієнтів із запальною формою та ринофімою виявлено збільшення відповідно в 2,7 та 2,1 рази кількості новоутворених судин у дермі в порівнянні з контрольною групою. Більше вираженим визначено розвиток неоангіогензу при запальних формах захворювання, який проявлявся збільшенням експресії судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) у епідермісі та дермі хворих. Так, індекс експресії VEGF у епідермісі хворих склав  $5,2 \pm 0,8$ , в контрольній групі  $2,6 \pm 0,2$ ,  $P < 0,05$ ; індекс експресії VEGF у дермі  $3,6 \pm 0,5$  та  $2,1 \pm 0,3$ ,  $P < 0,05$ , відповідно.

У хворих із інфільтративно-продуктивною формою розацеа (ринофімою) активізуються процеси проліферації клітин та волокнистих структур. Визначено достовірне збільшення індексу експресії рецепторів росту фібробластів (FGFR-3) у хворих на ринофіму: в клітинах епідермісу -  $5,2 \pm 1,1$ , в контрольній групі -  $2,9 \pm 0,3$ ,  $P < 0,05$ ; індекс експресії FGFR-3 у дермі -  $4,5 \pm 0,5$  в контрольній групі -  $1,9 \pm 0,3$ ,  $P < 0,05$  відповідно. Виявлено достовірне підвищення експресії

проліферативного ядерного антигену (PCNA) клітинами епідермісу хворих на ринофіму. Так, індекс експресії PCNA у хворих на ринофіму склав  $5,6 \pm 0,7$ , в контрольній групі -  $3,7 \pm 0,5$ ,  $P < 0,05$ .

8. Розроблено комплексний патогенетично обґрунтований алгоритм лікування хворих на розацеа із застосуванням препаратів, які мають вазорегулюючу, венотонічну та метаболічну дію (флебодія (600) та кратал) та препарату з імунокорегуючою дією (ербісол). Значний терапевтичний ефект в залежності від форми захворювання досягнуто у 77,6 % - 83,3% пацієнтів.

Використання комплексної програми терапії хворих на розацеа, яка включає алгоритми лікування хворих в період загострення хвороби та в період ремісії в залежності від форми захворювання та гендерних відмінностей, сприяло досягненню стійких ремісій, запобіганню появи ускладнень, покращенню якості життя.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Комплекс діагностичних та терапевтичних заходів при лікуванні розацеа має враховувати патогенетичні механізми розвитку патології, бути системним та індивідуальним.

Для досягнення стійких ремісій необхідно дотримуватись послідовності в лікуванні хворих під час загострення хвороби та диспансерного нагляду з призначенням лікувально-профілактичних заходів у період ремісії.

Комплексна діагностика захворювання повинна включати спеціальні методи обстеження: інструментальні (доплерографію судин голови та шиї), імунологічні, дослідження гормональної системи, патоморфологічні (при необхідності). Хворі на розацеа повинні бути консультовані лікарями суміжних спеціальностей (гастроентерологом, гінекологом, ендокринологом, офтальмологом, тощо)

З пацієнтами необхідно проводити освітню роботу з метою усунення факторів, що провокують розвиток розацеа, дотримання адекватних умов роботи та відпочинку правильного догляду за шкірою.

**Алгоритми диференційованого лікування хворих на розацеа в періоди загострення хвороби та ремісії:**

### **1. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПРЕРОЗАЦЕА**

- Уникнення гіперінсоляції, використання сонцезахисних засобів (захист від УФА та УФВ променів)
- Уникнення тригерних факторів (алкоголь, гарячі напої, стрес, різкі коливання температур)
- Гігієнічний та косметологічний догляд за чутливою шкірою, використання зволожуючих

засобів

- Лікування супутньої патології

## **2. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СУДИННУ ФОРМУ РОЗАЦЕА**

• Уникнення гіперінсоляції, використання сонцезахисних засобів( захист від УФА та УФВ променів)

- Уникнення тригерних факторів (алкоголь, гарячі напої, стрес, різкі коливання температур)
- Гігієнічний та косметологічний догляд за чутливою шкірою, використання зволожуючих засобів

засобів

- Лікування супутньої патології

### ***Період загострення хвороби***

- Системна терапія: антигістамінні препарати (еріус, фексофаст), препарати з вазорегулюючою дією (флебодіа + кртал) - 2 курси на рік, седативні препарати
- Місцева терапія: холодні примочки в період загострення, метрогил-гель, елідел (можливе використання засобів до 6 місяців безперервно)

### ***Період ремісії:***

- Ротаційний масаж по Sobeу
- Лазерна терапія: лазери на барвнику, КТФ-лазери, IPL – лампи
- Електрокоагуляція мікросудин
- Жінки: кверцетин, вітаміни А та піридоксин
- Чоловіки: вітаміни Е, метіонін, рибоксин, оротат К

## **3. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНУ ФОРМУ РОЗАЦЕА**

• Уникнення гіперінсоляції, використання сонцезахисних засобів( захист від УФА та УФВ променів)

• Уникнення тригерних факторів (алкоголь, гарячі напої, стрес, різкі коливання температур)

• Гігієнічний та косметологічний догляд за чутливою шкірою, використання зволожуючих засобів

- Лікування супутньої патології

### ***Період загострення хвороби***

- Системна терапія: препарати групи нітроїмідазолу (орнідазол), антибіотики (група тетрациклінового ряду та макроліди: можливо використання невеликих протизапальних доз), антигістамінні препарати (еріус, фексофаст), імунокорегуючі препарати (ербісол), препарати з вазорегулюючою дією (флебодіа + кртал) - 2 курси на рік, роакутан (при конглобатній, важких

папуло-пустульозних формах)

- Місцева терапія: скинорен-гель, метрогил-гель, препарати ретиноєвої кислоти

(тривалість

лікування 2-4 місяців)

- Лікування демодикозу: препарати групи тетрациклінів, групи нітроїмідазолу; місцево: перметрин, 20% емульсія бензил-бензоату

***Період ремісії:***

- Місцево: метрогил-гель, скинорен-гель, елідел
- Лазерна терапія: лазери на барвнику, KTP, IPL – лампи
- Електрокоагуляція мікросудин
- Дермабразія ( при важких деформуючих формах)
- Жінки: кверцетин, вітаміни А та піридоксин
- Чоловіки: вітаміни Е, метіонін, рибоксин, оротат К

**4. АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РИНОФІМУ**

• Уникнення гіперінсоляції, використання сонцезахисних засобів( захист від УФА та УФВ променів)

• Уникнення тригерних факторів (алкоголь, гарячі напої, стрес, різкі коливання температур)

• Гігієнічний та косметологічний догляд за чутливою шкірою, використання зволожуючих засобів

- Лікування супутньої патології
- Лікування запалення
- Хірургічне видалення гіпертрофованих тканин
- Лазерне (СО<sub>2</sub> , ербієвий) видалення гіпертрофованих тканин
- Дермабразія
- Ринопластика

***Період ремісії:***

- Електрокоагуляція мікросудин
- Місцева терапія: метрогил-гель, скинорен-гель

Хворим на ринофіму з метою прогнозування перебігу захворювання рекомендовано імуногістохімічне дослідження біоптатів шкіри для оцінки експресії проліферативного ядерного антигену (PCNA) клітинами епідермісу.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Возіанова С. В. Сучасний погляд на систему мікроциркуляторного русла шкіри та його зміни при розацеа / С. В. Возіанова // Дерматологія та венерологія. - 2004. - № 4 (26). - С. 43-47.
2. Возіанова С. В. Сучасні аспекти етіології та патогенезу розацеа, роль змін гемімікроциркуляторного русла в розвитку дерматозу / С. В. Возіанова, В. В. Верещака // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. – К. : [б. в.], 2005. - Вип.14, - С. 423-426.
3. Калюжная Л. Д. Клинико-иммунологическая оценка состояния больных с различными клиническими формами розацеа / Л. Д. Калюжная, О. В. Стоянова., С. В. Возіанова // Дерматологія та венерологія. - 2006. – № 3 (33). – С. 55–61.
4. Возіанова С. В. Експресія судинного ендотеліального фактора росту в місці та дермі хворих на розацеа / С. В. Возіанова // Дерматологія та венерологія. – 2007. - № 1 (35). - С. 32-35.
5. Возіанова С. В. Роль факторів росту фібробластів та їх рецепторів в патогенезі розацеа / С. В. Возіанова // Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. - 2007.- № 1-2 (14). - С. 10-14.
6. Возіанова С. В. Молекулярні аспекти ангиогенезу у хворих на розацеа / С. В. Возіанова // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика – К. : [б. в.], 2007. - Вип. 16. - С. 423-426.
7. Возіанова С. В. Експресія проліферативного ядерного антигену в епідермісі хворих на розацеа / С. В. Возіанова // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2007. - № 1-4 (10). – С. 83-85.
8. Возіанова С. В. Біомікроскопічні дослідження судин бульбарної кон'юнктиви у хворих на розацеа / С. В. Возіанова // Український бальнеологічний журнал. - 2007. – № 4. – С. 81-85.
9. Возіанова С. В. Зміни гормонального гомеостазу хворих на розацеа жінок, їх роль в розвитку дерматозу / С. В. Возіанова, З. Б. Хомінська // Дерматологія та венерологія. - 2008. - № 2 (40). - С. 29-34.
10. Возіанова С. В. Дослідження вмісту пролактину у хворих на розацеа / С. В. Возіанова // Львівський медичний часопис. – 2008. – Т. XIV, № 1-2. – С. 11-14.
11. Калюжна Л. Д. Вікові аспекти патогенезу хронічних дерматозів у жінок / Л. Д. Калюжна Л.Д., Ж. В. Корольова., С. В. Возіанова, В. В. Верещака, Є. М. Міхньова, І. М. Бондаренко // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2008. - Вип. 17, кн. 2. – С. 127-132.
12. Возіанова С. В. Розацеа: патогенез, лікування та перспективи нових досліджень / С. В. Возіанова // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2008. – № 2 (12). - С. 127-132.
13. Возіанова С. В. Ультраструктурні особливості судин гемімікро-циркуляторного русла при різних формах розацеа, молекулярні основи неангіогенезу / С. В. Возіанова, С. В. Базалицька // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2008. - Вип.17, кн. 3 - С.

80-87.

14. Возіанова С. В. Ультразвукова доплерографія в оцінці артеріального мозкового кровообігу у хворих на розацеа / С. В. Возіанова, С. Г. Мазур // Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. - 2008. - № 1- 2 (16). – С. 45-49.

15. Возіанова С. В. Взаимосвязь показателей гемодинамики и содержания в крови гормонов у больных розацеа / С. В. Возіанова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. - № 3 (37). – С. 235-238.

16. Возіанова С. В. Вікові аспекти змін гормонального гомеостазу чоло-віків, хворих на розацеа / С. В. Возіанова // Галицький лікарський вісник. - 2008. - Т. 15, № 2. – С. 16-18.

17. Возіанова С.В. Ринофіма: сучасні клініко- патогенетичні аспекти; зміни гормонального гомеостазу / С. В. Возіанова // 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2008. - Вип.17, кн. 4. - С. 301-307.

18. Калюжна Л. Д. Розацеа: сучасні аспекти патогенезу та лікування / Л. Д. Калюжна, С. В. Возіанова // Ліки України. – 2008. - № 4 (120). - С. 204-207.

19. Возіанова С. В. Патоморфологічні зміни в шкірі хворих на ринофіму; роль молекулярних факторів у розвитку патології / С. В. Возіанова // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 2. – С. 64-66.

20. Возіанова С. В. Допплерографія лицевої вени / С. В. Возіанова // Український бальнеологічний журнал. - 2008. – № 1. – С. 11-13.

21. Возіанова С. В. Процеси неоангіогенезу у хворих на розацеа: морфологічні та морфометричні дослідження / С. В. Возіанова., С. В. Базалицька // Український бальнеологічний журнал. - 2008. – № 2. – С. 60-64.

22. Пат. 21701 Україна, МПК<sup>8</sup> А 61 В 5/02, А 61 В 8/06, G 01 Р 3/36. Спосіб діагностики порушень кровообігу в зовнішній сонній артерії у хворих на розацеа / С. В. Возіанова, С. Г. Мазур, О. В. Стоянова. - № u 2006 13209 ; заявл. 14.12.2006; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3.

23. Пат. 23579 Україна, МПК<sup>8</sup> А 61 Р 17/00, А 61 К 35/12. Спосіб корекції порушень імунного статусу хворих на запальну форму розацеа /О.В. Стоянова, С. В. Возіанова.- № u 200702117; заявл. 27.02.2007 ; опубл. 25.05.2007. Бюл.№7.

24. Пат. 24015 Україна, МПК<sup>8</sup> G 01 N 33/53. Спосіб діагностики порушень імунного статусу хворих на запальну форму розацеа / О. В. Стоянова, С. В. Возіанова. - № u 2007 02116 ; заявл. 27.02.2007; опубл. 11.06.2007. Бюл. № 8.

25. Калюжна Л. Д. Розацеа / Л. Д. Калюжна, С. В. Возіанова // Les Nouvelles Esthetiques Україна. - 2003-2004. - № 6 (22). – С. 16-19.

26. Возіанова С. В. Дослідження гемоциркуляторних змін у хворих на розацеа / С. В. Возіанова, В. В. Верещака, О. Г. Черкасова // Матеріали науково- практ. конф. „ Вік та шкіра”, 3 -

4 червня 2004 р., м. Київ. – К. : [б. в.], 2004. - С. 38-40.

27. Возіанова С. В. Дослідження гормонального статусу у хворих на розацеа чоловіків / С. В. Возіанова, О. Г. Черкасова // Зб. наук. практ. робіт лікарського складу Центрального Київського госпіталю ДПС України, К. : [б. в.], 2004. - С. 239-240.

28. Возіанова С. В. Исследование гормонального статуса у больных розацеа / С. В. Возіанова, С. И. Шармазан // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2004. - № 1-2 (7). – С. 218.

29. Возіанова С. В. Роль ендокринних дисфункцій в патогенезі розацеа / С. В. Возіанова, Е. Г. Черкасова // Матеріали науково- практ. конф. «Шкіра та внутрішні хвороби, дерматологічні синдроми», 24-25 лютого 2005 р., Київ. – К. : [б. в.], 2005. - С. 21-22.

30. Возіанова С. В. Сучасні аспекти етіопатогенезу розацеа / С. В. Возіанова // Український журнал дерматол., венерол., косметол. : тези допов. I (VIII) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, 20-23 вересня 2005 р, м. Київ. - К. : [б. в.], 2005. – С. 165-169.

31. Возіанова С. В. Дослідження вмісту пролактину у хворих на розацеа чоловіків / С. В. Возіанова, І. В. Ковальчук // Матеріали науково- практ. конф. «Дерматовенерологія в проблемі сімейного лікаря», 30-31 березня 2006 р., м. Київ. - К. : [б. в.], 2006. - С. 21-32.

32. Vozianova S. Study of hormonal status in male patients with rosacea / S. Vozianova, E. Stoyanova // Abstracts of the 16 th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 16-20 May 2007, Vienna, Austria. 2007. – P. 18-24.

33. Основні аспекти етіопатогенезу, клініки і лікування розацеа: методичні рекомендації / уклад. С. В. Возіанова, Л. Д. Калюжна, О. Г. Черкасова [та інш.] ; Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України. – К. : [б. в.], 2005. – 42 с.

## АНОТАЦІЯ

**Возіанова С.В. Клініко-патогенетичні особливості формування та перебігу розацеа у жінок та чоловіків, їх порівняльна характеристика та розробка диференційованого алгоритму лікування. Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Державна установа "Інститут дерматології та венерології АМН України". - Харків, 2008.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукової проблеми підвищення ефективності лікування хворих на розацеа з урахуванням патофізіологічних, морфологічних, гормональних та імунологічних змін.

Особливості клінічного перебігу розацеа зумовлені гендерними відмінностями гормонального гомеостазу, системи гемоциркуляції, супутніх захворювань. Встановлена



системність гемоциркуляторних порушень.

Імуногістохімічним, електронномікроскопічним та морфометричним методами виявлено активацію процесів неоангіогенезу при запальній формі розацеа; посилення процесів проліферації в епідермісі та дермі хворих на ринофіму.

Розроблено оригінальний метод лікування хворих на розацеа із застосуванням препаратів флєбодіа (600), кртал та ербісол. Терапевтичний ефект досягнуто у 77,6 - 83,3 % пацієнтів.

**Ключові слова:** розацеа, етіопатогенез, клініка, гемоциркуляція, гормональний гомеостаз, морфологія та імуногістохімія шкіри, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Возианова С.В. Клинико-патогенетические особенности формирования и течения розацеа у женщин и мужчин, их сравнительная характеристика и разработка дифференцированного алгоритма лечения. Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – Государственное учреждение «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины». - Харьков, 2008.

Диссертационная работа посвящена теоретическому обоснованию и новому решению научной проблемы повышения эффективности лечения больных розацеа с учетом патофизиологических, морфологических, гормональных и иммунологических изменений.

Установлено, что клиническое течение розацеа имеет определенные особенности, обусловленные гендерными отличиями в гормональном гомеостазе, системе гемоциркуляции, а также влиянием на развитие дерматоза триггерных факторов, сопутствующих заболеваний, типа кожи пациента. У обследованных нами больных отягощенный семейный анамнез зарегистрирован у 32 (40%) женщин и 14 (17,5%) мужчин. У обследованных нами женщин среди воспалительных форм преобладали менее тяжелые папулезные (57,8%), у мужчин 65,5% составляли папуло-пустулезные и конглобатные.

Осуществлен оригинальный подход к проведению комплексных инструментальных исследований кровотока в сосудах головы и шеи больных розацеа. При ультразвуковой доплерографии экстракраниальных сосудов головы и шеи выявлено достоверное снижение линейной и объемной скоростей кровотока в наружной сонной артерии, уменьшение диаметра сосуда, что свидетельствует об уменьшении притока крови к мягким тканям головы и лица. Определено снижение пиковой систолической скорости кровотока в лицевой вене и увеличение ее диаметра, свидетельствующих о замедлении оттока от тканей лиц. Установлены гендерные отличия взаимосвязей между показателями кровотока в магистральных сосудах каротидного бассейна и содержанием гипофизарных и половых гормонов в крови больных розацеа. При

биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы больных розацеа выявлено расширение и полнокровие веноулярного звена гемомикроциркуляторного русла, увеличение проницаемости микрососудов.

При исследовании гипофиз-гонадной системы больных розацеа мужчин установлено, что изменение баланса половых и гонадотропных гормонов зависело от возраста обследуемых и формы заболевания. У обследованных мужчин развитие розацеа сопровождалось абсолютной или относительной гиперэстрогенией и гипоандрогенией, которые регистрировались во всех возрастных группах. При сосудистой форме розацеа у мужчин в возрасте до 45 лет регистрировалась гиперпролактинемия, 45-59 лет – относительная гиперпрогестеронемия.

При исследовании изменений гормональной системы больных розацеа женщин выявлено достоверное снижение уровня эстрадиола в первую фазу менструального цикла и повышение уровня прогестерона во вторую фазу менструального цикла в активном репродуктивном периоде в сравнении с показателями контрольной группы. В период перименопаузы отклонения гормональных показателей имели разнонаправленный характер: у 28 (73,7%) женщин концентрация эстрадиола в крови была ниже, а у 10 (26,3%) обследованных достоверно превышала показатели контрольной группы. В постменопаузальном периоде у больных розацеа женщин определялась гипоэстрогения, увеличение уровня пролактина по отношению к контрольным показателям.

Иммуногистохимическим, электронномикроскопическим и морфометрическим методами установлено активацию процессов неангиогенеза у больных воспалительной и инфильтративно-продуктивной формами розацеа. У пациентов с воспалительной формой и ринофимой выявлено увеличение в 2,3 раза количества новообразованных сосудов в дерме в сравнении с показателями контрольной группы. Активацию процессов неангиогенеза подтверждало и достоверное увеличение у наших пациентов экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста в эпидермисе и дерме больных с воспалительной формой заболевания, и в эпидермисе больных ринофимой. Установлена активация процессов пролиферации клеток и волокнистых структур у больных инфильтративно-продуктивной формой розацеа, которая сопровождалась достоверным увеличением у них индекса экспрессии рецепторов фактора роста фибробластов и увеличением экспрессии пролиферативного ядерного антигена клетками эпидермиса.

Получены ультраструктурные характеристики морфологических изменений сосудов гемомикроциркуляторного русла больных воспалительной и инфильтративно - продуктивной формой розацеа. Изменения были более выраженными в венозном отделе гемомикроциркуляторного русла. Установлено, что при воспалительной форме розацеа преобладали дистрофические изменения эндотелиальной выстилки гемокапилляров, а при инфильтративно-продуктивной наблюдались дистрофично-деструктивные изменения всех

элементов сосудистой стенки.

Разработан оригинальный метод лечения больных розацеа с дополнением традиционной терапии препаратами с вазорегулирующим, венотоническим, метаболическим механизмами действия (флебодиа (600) и кратал, и препарата с иммунокорректирующим механизмом действия (эрбисол). Терапевтический эффект достигнут в зависимости от формы заболевания у 77,6 - 83,3 % пациентов.

Разработана комплексная программа терапии больных розацеа, включающая алгоритмы лечения и ведения больных как в период обострения заболевания, так и в период ремиссии в зависимости от формы заболевания и гендерных отличий..

**Ключевые слова:** розацеа, этиопатогенез, клиника, гемоциркуляция, гормональный гомеостаз, морфология и иммуногистохимия кожи, лечение.

## SUMMARY

**Vozianova S.V. Clinical-pathogenetic peculiarities of formation and course of rosacea in men and women, their comparative characteristics, and elaboration of differentiated treatment scheme. A manuscript.**

Dissertation for application for a scientific grade “Doctor of Medical Sciences”, specialty 14.01.20 – skin and venereal diseases. – State Establishment “Institute of Dermatology and Venereology of Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, 2008.

The dissertation work is devoted to solution of a scientific problem concerning increase of treatment efficacy of patients suffering from rosacea, taking into account pathophysiological, morphological, hormonal, and immunological changes.

It has been established that rosacea clinical course has certain peculiarities, caused by gender differences, in changes of hormonal homeostasis, blood circulation system, concomitant diseases. Systemic nature of blood circulation has been proven.

Activation of neoangiogenesis processes has been revealed using immunohistochemical, electron microscopy, and morphometric methods in inflammatory form of rosacea; intensification of proliferation processes in epidermis cells and derma among patients with rhinophyma.

An original treatment method for rosacea patients has been elaborated; it uses phlebodia (600), cratal erbisol. Therapeutic effect has been achieved in 77.6 – 83,3 % of the patients.

**Key words:** rosacea, etiological pathogenesis, clinical course, blood circulation, hormonal homeostasis, skin morphology and immunohistochemistry, treatment.