

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШЕЛЕМБА ЄВГЕНІЯ ІГОРІВНА

УДК 616.5-003.829.5-02:618.2-06-002-071.2-039

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З
ГІПЕРПІГМЕНТАЦІЄЮ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ ПРИ РІЗНИХ ФОТОТИПАХ

14.01.20 – Шкірні та венеричні хвороби

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Є.І. Шелемба

Науковий керівник Цепколенко Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Шелемба Є.І. Оптимізація тактики ведення пацієнтів з гіперпігментацією шкіри обличчя при різних фототипах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.20 “Шкірні та венеричні хвороби”. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації тактики ведення хворих на гіперпігментацію шкіри обличчя шляхом розробки комплексного персоналізованого методу терапії на підставі вивчення клініко-епідеміологічних особливостей мелази та постзапальної гіперпігментації (ПЗГ) залежно від фототипів шкіри та статі хворих, виявлення глибини залягання пігменту за допомогою лампи Вуда і дерматоскопічних ознак та проведення клініко-гормональних та біохімічних зіставлень при різноманітних видах гіпермеланозів шкіри обличчя та фототипах шкіри.

Метою дослідження стало підвищення ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя в пацієнтів з різними фототипами шкіри на основі вивчення патогенетичної ролі вітаміну D, факторів, що впливають на пігментоутворення, та розробки комплексного диференційованого лікування із застосуванням препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) та топічної азелаїнової кислоти.

На початковому етапі дослідження були вивчені клініко-епідеміологічні особливості мелази та ПЗГ залежно від фототипів шкіри та статі хворих. При гендерному аналізі розподілу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від фототипу шкіри було відмічено, що в проведених спостереженнях

було трохи більше хворих з темними фототипами (IV-VI) порівняно зі світлими (I-III), причому особи з IV фототипом шкіри переважали і серед чоловіків, і серед жінок. При вивченні спадкового фактора було виявлено, що у 48 % пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя щонайменше один з найближчих родичів також страждав на дану патологію. При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від давності захворювання було отримано, що в проведених спостереженнях переважали пацієнти, які хворіли від 1 до 5 років.

На наступному етапі був досліджений біохімічний, гормональний і D-статус осіб з різними видами гіпермеланозів при різноманітних фототипах шкіри. Комплексні клініко-гормональні та біохімічні зіставлення були проведені у 115 пацієнтів (18 чоловіків і 97 жінок) віком 18-64 років з різними видами гіпермеланозів шкіри обличчя (у 64 осіб з мелазмою та 51 – ПЗГ), а також у 25 здорових осіб (16 жінок і 9 чоловіків) контрольної групи. Вказані дослідження виконувалися до призначення терапії з метою оцінки функціонального стану печінки, гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи та D-статусу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

При оцінці біохімічних показників у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя були встановлені достовірні відмінності даних порівняно зі здоровими особами в контролі. Характерними порушеннями були наступні: розвиток цитолітичного синдрому за рахунок підвищення показників аланінамінотрансферази (АЛТ) та загального білірубіну, переважно в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя; порушення білоксинтезуючої функції печінки зі зменшенням показника загального білка, переважно в жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя. Загалом порушення біохімічних показників печінки були виявлені в 49,6 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя. При дослідженні рівнів гормонів щитоподібної залози в пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя було встановлене підвищення рівня тиреотропного гормона

(ТТГ), значно частіше в осіб з мелазмою, ніж ПЗГ.

Найбільш показовими були дослідження рівнів вітаміну D у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від статі, фототипу шкіри та виду гіпермеланозу. В основній когорті хворих на гіпермеланози шкіри обличчя адекватний D статус організму був виявлений лише в 35,6 %, дещо частіше в пацієнтів з ПЗГ, ніж з мелазмою, а нестача вітаміну D спостерігалася в 22,6 % осіб, частіше в пацієнтів з мелазмою, ніж з ПЗГ.

Отже, в пацієнтів з усіма видами гіпермеланозів шкіри обличчя (як у чоловіків, так і жінок) були встановлені виражені біохімічні порушення, у 61,7 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя – порушення рівнів статевих гормонів, дефіцит і недостатність вітаміну D, що необхідно враховувати при веденні, лікуванні та реабілітації таких пацієнтів.

При встановленні гормональних і/або біохімічних порушень на 1-у етапі хворі отримували лікування за консультаціями відповідних суміжних спеціалістів (гінеколога-ендокринолога, уролога-андролога чи терапевта-гастроентеролога) в зв'язку з визначеними відповідними діагнозами, на 2-у – терапію за розробленим методом. На 2-й етап лікування перейшли 104 пацієнти з гіпермеланозами шкіри обличчя. Виявлені в процесі комплексних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень дані слугували підґрунтям для розробки комплексного персоніфікованого методу лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя із застосуванням поряд з традиційною терапією препарату вітаміну D (холекальциферол) і топічної азелаїнової кислоти. Персоніфіковане комбіноване лікування із застосуванням холекальциферолу включало щоденний прийом препарату протягом трьох місяців у добовій дозі 1000-4000 МЕ залежно від маси тіла та рівня 25(OH)D у сироватці крові. Зовнішньо використовували азелаїнову кислоту у вигляді 20 % крему, який при світлих фототипах застосовували 2 рази на день, темних – 1 раз на день увечері на вогнища гіперпігментації впродовж 8 тижнів.

Результати терапії оцінювали за переносимістю призначених препаратів, найближчими (ступінь регресу пігментації) та віддаленими (6 місяців після лікування) ефектами. Впровадження розробленого методу забезпечило значне покращення в 28 (62,2 %) хворих на мелазму, пролікованих за розробленим методом, і лише в 2 (10,5 %) пацієнтів, які отримували традиційне лікування; серед хворих на ПЗГ – в 21 (58,5 %) і 4 (26,6 %) відповідно. Позитивна динаміка шкірного процесу при всіх видах гіпермеланозів шкіри обличчя супроводжувалася підвищенням рівня вітаміну D, показників якості життя, більш вираженим у пацієнтів, пролікованих за розробленою методикою.

Ключові слова: гіпермеланози шкіри обличчя, мелазма, постзапальна гіперпігментація, патогенез, статус вітаміну D, коморбідність, лікування.

ANNOTATION

Shelemba E.I. Optimization of management tactics for patients with facial hyperpigmentation with different skin phototypes. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in speciality 14.01.20 “Skin and sexually transmitted diseases”. – P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of MH of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to optimization of the tactics of managing patients with hyperpigmentation of the skin by developing a complex personalized method of therapy based on the study of clinical and epidemiological features of melasma and postinflammatory hyperpigmentation (PIH) depending on skin phototypes and conducting clinical and hormonal and biochemical comparisons in various types of skin hypermelanosis and skin phototypes.

The aim of the study was to improve the effectiveness of the treatment of

hypermelanosis of the skin in patients with different skin phototypes based on the study of the pathogenetic role of vitamin D, factors affecting pigmentation, and the development of complex personalized treatment with the use of vitamin D₃ (cholecalciferol) and topical azelaic acid.

During the initial stage of study, clinic-epidemiological signs of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation depending on the skin phototype and patients' gender were studied. In the gender analysis of patients' distribution depending of skin phototype it was noticed, that the number of patients with dark skin phototypes (IV-VI) was greater than the number of patients with light skin phototypes. In 48 % of patients minimum one close relative also had facial hypermelanosis. In analysis of the duration of the disease it was established, that most patients have been suffering from facial hypermelanoses from 1 to 5 years.

During the next stage of study, the biochemical, hormonal and D status of patients with different hypermelanoses and skin phototypes was established. The clinic-hormonal and biochemical studies were performed in 115 patients (18 males and 97 females) aged 18-64 years with different types of facial hypermelanoses (in 64 patients with melasma and in 51 patients with post-inflammatory hyperpigmentation) and in 25 healthy persons (9 males and 16 females), who were in the control group. The mentioned analyses were done before the administration of treatment.

Patients with facial hypermelanoses had statistically significant differences in biochemical indicators compared to healthy people from the control group. Patients with facial hypermelanoses had the following disturbances: hepatic cytolytic syndrome based on the elevation of ALT and total bilirubin, mostly in males; the disturbance of protein-synthesizing function of liver with the depression of total protein in blood serum, mostly in females. Overall, the disturbances of biochemical hepatic markers were detected in 49,6 % patients with facial hypermelanoses. While studying the thyroid function, the elevation of TTH was detected, mostly in patients with melasma compared to patients with post-inflammatory hyperpigmentation.

Of significant value were the studies of vitamin D levels in patients with facial hypermelanoses depending on gender, skin phototype and type of hypermelanosis. The adequate vitamin D status was detected only in 35,6 %, more often in patients with post inflammatory hyperpigmentation, rather than in patients with melasma, while the deficiency of vitamin D was detected in 22,6 % of patients, more often in patients with melasma, rather than in patients with post inflammatory hyperpigmentation.

Therefore, patients with all types with facial hypermelanoses (both males and females) had significant biochemical disturbances; 61,7 % of patients with facial hypermelanoses had the disturbances of sex hormones, deficiency and insufficiency of vitamin D levels, which should be taken into consideration in management, treatment and rehabilitation of such patients.

After the detection of hormonal and/or biochemical disturbances, at the 1st stage patients were treated by related specialists (gynecologist-endocrinologist, urologist-andrologist and therapist-gastroenterologist), at the 2nd stage – patients received the therapy based on the developed method. 104 patients with facial hypermelanoses have reached the 2nd stage of treatment. The clinic-laboratory and instrumental findings of the study have been the basis for the development of comprehensive and personalized treatment method for patients with facial hypermelanoses, which is based on the integrated usage of vitamin D3 and azelaic acid. The developed treatment method included daily administration of cholecalciferol in the dosage of 1000-4000 IU depending on the body mass and on the level of 25(OH)D in the blood serum. Topically patients received the 20 % azelaic acid cream, 2 times per day in light skin phototypes and 1 time per day in dark skin phototypes for 8 weeks.

The implementation of the developed treatment method has enabled significant improvement in 28 (62,2 %) patients with melasma, who were treated according to the developed method, and only in 2 (10,5 %) of patients, who received the traditional therapy; among patients with post-inflammatory

hyperpigmentation – in 21 (58,5 %) and 4 (26,6 %) accordingly. The positive dynamics of skin process in all types of facial hypermelanoses was accompanied by the elevation of vitamin D levels, life quality indexes, which were higher in patients treated by the developed method.

Key words: facial hypermelanoses, melasma, post-inflammatory hyperpigmentation, pathogenesis, vitamin D status, comorbidity, treatment.

Список публікацій здобувача

1. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Мониторинг уровней витамина D у дерматологических пациентов с IV-VI фототипами кожи по классификации Фитцпатрика. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;5(1, 2):31-5.
2. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Обзор современных теорий этиологии и патогенеза гипермеланозов кожи лица в аспекте методов лечения данных состояний. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2017;65(2):112-7.
3. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Качество жизни пациентов с мелазмой. Дерматол. та венерол. 2017;77(3):76-80.
4. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Этиологическое типирование гипермеланозов кожи лица у пациентов с различными фототипами. Дерматолог. 2018;2:24-31.
5. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Оценка дермоскопической диагностики мелазмы в сравнении с использованием лампы Вуда. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):71-5.
6. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Обзор современных методов топической терапии мелазмы. Дерматовенерол. Косметол. 2018;1(4):45-54.
7. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой. Дерматовенерол. Косметол. 2018;3(4):280-90.
8. Шелемба ЕИ. Оптимизация метода лечения пациентов с

гипермеланозами кожи лица при разных фототипах. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2018;4:63-70.

9. Shelemba EI. Skin phototypes and vitamin D levels in blood serum. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 17th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2017 March 27-29; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2017. p. 102.

10. Shelemba EI. Quality of life of patients with melasma. In: Al Madani EA, editor. Official Catalogue. Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference & Exhibition “Emirates Derma”; 2017 Nov 2-4; Abu Dhabi. Abu Dhabi, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2017. p. 43.

11. Shelemba EI. Types of facial hypermelanoses based on etiological factor and clinical signs. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 18th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2018 March 19-21; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2018. p. 109.

12. Шелемба ЕІ. Типы гипермеланозов кожи лица в зависимости от этиологии и клинических проявлений у пациентов с разными фототипами кожи. В: Літус ОІ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Київські дерматологічні дні: весняний симпозиум; 2018 Квіт 12-13; Київ. Київ: Medical Knowledge Hub; 2018, с. 4.

13. Шелемба ЕІ. Профиль лабораторных анализов крови пациентов с мелазмой. В: Пінчук ВД, Цепколенко ВО, Літус ОІ, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Medical aesthetic synergy congress; 2018 Черв 1-2; Київ. Київ; 2018, с. 60-1.

14. Shelemba EI. Hormonal profile of patients with melasma. In: Al Nuaimi K, editor. Scientific Program. The Third Middle East International Dermatology & Aesthetic Medicine Conference & Exhibition “MEIDAM”; 2018 Oct 4-6; Dubai. Dubai, UAE: InfoPlus Events; 2018. p. 44.

15. Shelemba EI. The role of lasers and light devices for the treatment of melasma. In: Al Madani EA, editor. Official Catalogue. 2nd Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference & Exhibition “Emirates Derma”; 2018 Oct 18-20; Abu Dhabi. Abu Dhabi, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2018. p. 52.

16. Shelemba EI. Practical aspects of permanent makeup removal with Q-switched Nd: YAGlaser. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 19th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2019 March 18-20; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2019. p. 131-2.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. ГІПЕРМЕЛАНОЗИ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ ПРИ РІЗНИХ ФОТОТИПАХ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	22
1.1. Меланогенез і особливості його порушень при різних фототипах шкіри за класифікацією Фітцпатрика	22
1.2. Роль вітаміну D у розвитку патології шкіри	34
1.3. Сучасні підходи до ведення пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя	38
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1. Клінічна характеристика хворих	47
2.2. Методи дослідження	53
2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження	53
2.2.2. Клініко-лабораторні та біохімічні методи дослідження	54
2.2.3. Визначення рівня вітаміну D	56
2.2.4. Визначення ступеня тяжкості гіперпігментації	58
2.2.5. Інструментальні методи дослідження	60
2.2.6. Оцінка якості життя пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя	63
2.2.7. Методи статистичної обробки отриманих результатів	65
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРМЕЛАНОЗІВ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОТОТИПАМИ ШКІРИ	68
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ ГІПЕРМЕЛАНОЗАХ РІЗНОМАНІТНОГО ГЕНЕЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД	

	11
ФОТОТИПІВ ШКІРИ	96
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНІ ТА БІОХІМІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРМЕЛАНОЗИ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ	107
РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРМЕЛАНОЗИ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ	122
6.1. Методика лікування	122
6.2. Результати лікування	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	134
ВИСНОВКИ	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	158
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	182
ДОДАТОК Б СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	187

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АКТГ	адренкортикотропний гормон
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АТ	артеріальний тиск
АФ	алкалінфосфатаза
ГГТ	гамма-глутамілтрансфераза
ДЖВШ	дискінезія жовчовивідних шляхів
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
Е2	естрадіол
ЖВШ	жовчовивідні шляхи
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
НДНОПМ	набуті двобічні невус-Ота подібні макули
ПЗГ	постзапальна гіперпігментація
ПМЦ	порушення менструального циклу
Пр	пролактин
Прог	прогестерон
РНК	рибонуклеїнова кислота
СГА	синдром гіперандрогенії
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
Т3	трийодтиронин
Т4	тироксин
ТК	транексамова кислота
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
УФ	ультрафіолет

УФ-В	ультрафіолетові промені типу В
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
bFGF	basic fibroblast growth factor, основний фактор росту фібробластів
DLQI	Dermatology Life Quality Index, індекс якості життя дерматологічного пацієнта
DOPA	L-3,4-dihydroxyphenylalanine
ECLIA	chemiluminescence immunoassay
ERs	рецептори естрогену
ET-1	endothelin-1, ендотелін-1
FGF	fibroblast growth factor, фактор росту фібробластів
HGF	hepatocyte growth factor, фактор росту гепатоцитів
KGF	keratinocyte growth factor, фактор росту кератиноцитів
MASI	Melasma Area Severity Index, індекс площі та тяжкості мелазми
miR	мікроРНК (рибонуклеїнова кислота)
MSH	melanocyte-stimulating hormone, меланоцитстимулюючий гормон
NGF	nerve growth factor, фактор росту нервів
PDZK1	PDZ Domain Containing 1, ген, що кодує білок
POMC	proopiomelanocortin, проопіомеланокортин
PRs	рецептори прогестерону
SCF	stem cell factor, фактор стовбурових клітин
TRP	tyrosinase related protein
25(OH)D	25-гідроксихолекальциферол
VDR	vitamin D receptor, рецептор вітаміну D
VEGF	vascular endothelial growth factor, судинний ендотеліальний фактор росту
WIF-1	Wnt inhibitory factor-1

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Актуальність проблеми гіперпігментацій шкіри обличчя обумовлена постійно зростаючим зверненням пацієнтів різного віку, як чоловіків, так і жінок, соціальною дезадаптацією та зниженням якості життя хворих. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, гіпермеланози шкіри обличчя складають від 1,5 до 33,3 % популяції, спостерігаються в 13,6 % чоловіків, 29,9 % жінок, 50-70 % жінок під час вагітності. За даними Бразильської дерматологічної асоціації, меланодермії (зокрема гіпермеланози шкіри обличчя) є третьою за частотою патологією в повсякденній дерматологічній практиці. Гіпермеланози шкіри обличчя зустрічаються в усіх етнічних і популяційних групах, проте епідеміологічні дослідження показали їх переважання в осіб з темними фототипами шкіри. Останні дослідження, проведені в Північній Америці, вказали, що гіпермеланози шкіри обличчя часто зустрічаються при II-III фототипах шкіри та нерідко помилково діагностуються як хронічне фотопошкодження. Враховуючи значну міграцію населення та збільшення кількості змішаних шлюбів, характерні для останніх десятиріч, проблема гіпермеланозів шкіри обличчя набуває актуальності для всіх країн і континентів, зокрема для України. Складнощі лікування гіпермеланозів шкіри обличчя пов'язані з віковими, етнічними та конституційними відмінностями хворих [7, 19, 28, 199].

Відповідно до сучасних уявлень, до основних етіологічних факторів гіпермеланозів шкіри обличчя відносять прямий стимуляторний ефект ультрафіолетового (УФ) випромінювання на меланоцит, гормональні (зв'язок початку чи загострення захворювання з вагітністю, підвищений ризик виникнення мелази при прийомі оральних контрацептивів), генетичні й етнічні (підвищена схильність до захворювання при IV-VI фототипах шкіри, родинна

схильність у визначених етнічних групах), судинні фактори (збільшені кількість і розмір кровоносних судин у ділянках гіперпігментованої шкіри, підвищене вивільнення медіаторів – похідних арахідонової кислоти та плазміногена) фактори, ятрогенні впливи (косметика) [12, 153, 177]. Вважають, що надлишкове УФ випромінювання однаково часто викликає розлад пігментації шкіри за типом гіпермеланозу в осіб з темними та світлими фототипами шкіри [187, 206].

Спостерігається роз'єднання поглядів на те, які саме гормони впливають на підсилене вироблення меланіну в шкірі [30, 99]. Обговорюється дія вітаміну D, андрогенів, гормонів надниркових і щитоподібної залоз на розвиток гіперпігментації, проте ці дослідження нечисельні, не враховують фототипи шкіри, що особливо важливо при темних фототипах [54, 59, 163, 149].

Залишається відкритим питання про практичну цінність фізикальних, інструментальних і дерматоскопічних досліджень у діагностиці ступеня вираженості пігментації в пацієнтів з різними фототипами шкіри [2, 27, 140].

Актуальними є виявлення взаємозв'язку клінічного перебігу гіпермеланозів шкіри обличчя з фототипами шкіри, оцінка ефективності діагностичних методів, лабораторних досліджень і динамічного контролю якості життя хворих в оптимізації підходу до корекції надлишкової пігментації при різних фототипах шкіри.

Все вищевикладене стало підґрунтям для проведення даного наукового дослідження, що сприятиме вирішенню важливої медико-соціальної проблеми гіпермеланозів шкіри обличчя.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної теми кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика “Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри й інфекцій, що передаються статевим шляхом, з

урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і факторів оточуючого середовища” (№ держреєстрації 0108V009971, термін виконання 2014-2019 рр.)

Мета дослідження.

Підвищення ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя в пацієнтів з різними фототипами шкіри на основі вивчення патогенетичної ролі вітаміну D, факторів, що впливають на пігментоутворення, та розробки комплексного персоніфікованого лікування із застосуванням препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) та топічної азелаїнової кислоти.

Для досягнення поставленої мети передбачалося вирішення наступних **завдань дослідження:**

1. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості гіпермеланозів шкіри обличчя (мелазми, постзапальної гіперпігментації) залежно від фототипів шкіри та статі пацієнтів.

2. Встановити глибину залягання пігменту за допомогою лампи Вуда та дерматоскопічні ознаки при різних видах гіпермеланозів шкіри обличчя та фототипах шкіри.

3. Дослідити вміст вітаміну D3 в сироватці крові хворих на різноманітні види гіпермеланозів при різних фототипах шкіри.

4. Провести клініко-гормональні та біохімічні зіставлення при різноманітних видах гіпермеланозів шкіри обличчя та фототипах шкіри.

5. Розробити комплексний спосіб лікування пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від дефіциту або недостатності вітаміну D3, виду гіпермеланозу та фототипу шкіри із застосуванням у комплексній персоніфікованій терапії препарату вітаміну D3 та топічної азелаїнової кислоти, впровадити його в практику охорони здоров'я.

6. Проаналізувати ефективність розробленого комплексного методу терапії хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

Об'єкт дослідження: гіпермеланози шкіри обличчя (L81.0 Постзапальна гіперпігментація, L81.1 Хлоазма (мелазма) – МКХ Х).

Предмет дослідження: клінічні прояви, фототип шкіри, патогенез, статус вітаміну D, функціональний стан печінки, гіпоталамо-гіпофізарно-статева система, діагностика, ефективність лікування.

Методи дослідження: бібліосемантичні, соціологічні, психометричні, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, імунохімічні з електрохемілюмінісцентною детекцією, морфологічні, інструментальні (вивчення вогнищ гіпермеланозу за допомогою дерматоскопа FotoFinder Handyscope, Німеччина; лампи Вуда), математично-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертації наведене нове вирішення наукової проблеми, що полягає в теоретичному узагальненні результатів комплексного обстеження пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя з різними фототипами шкіри та патогенетичному обґрунтуванні концептуальної моделі діагностично-лікувальних заходів на цій основі.

Розширені існуючі дані щодо епідеміологічних особливостей і чинників ризику розвитку гіпермеланозів шкіри обличчя та коморбідних станів у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя зі світлими та темними фототипами шкіри.

Вперше виявлені особливості порушень синтезу вітаміну D у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від виду гіпермеланозу та фототипу шкіри, статі та віку пацієнта, наявності та виду соматичної патології.

Визначені дерматоскопічні ознаки гіпермеланозів шкіри обличчя при різних фототипах шкіри та показана їхня значущість в оцінці ефективності терапії.

Встановлені гендерні особливості гормональних порушень при

різноманітних видах гіпермеланозів шкіри обличчя (збільшення рівня ТТГ, зниження рівня Т4, підвищення прогестерону (Прог) та пролактину (Пр), зниження ФСГ в жінок і збільшення загального тестостерону в усіх обстежених чоловіків з мелазмою).

Вперше обґрунтований і розроблений метод визначення ступеня тяжкості постзапальної гіперпігментації (ПЗГ) з підрахунком Melasma Area Severity Index (MASI), показана його значущість в оцінці ефективності терапії.

Отримані нові дані щодо якості життя пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя та доведено, що показники якості життя є значущим методом оцінки ефективності лікувально-реабілітаційних заходів.

Обґрунтований і розроблений оригінальний метод лікування гіпермеланозів шкіри обличчя залежно від дефіциту чи недостатності вітаміну D із застосуванням у комплексній персоналізованій терапії препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) та топічно 20 % азелаїнової кислоти.

Практичне значення отриманих результатів.

Для практичної охорони здоров'я запропонований алгоритм етапних діагностично-лікувальних заходів для пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя та різними фототипами шкіри.

Комплексними біофізичними методами встановлений змішаний характер пігментації з епідермо-дермальним заляганням пігменту при мелазмі та ПЗГ. Показана перевага дерматоскопічного методу у визначенні глибини залягання пігменту й оцінки ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя порівняно з використанням лампи Вуда.

Розроблений і впроваджений у практику метод оцінки ступеня тяжкості ПЗГ з застосуванням індексу MASI.

Встановлені дерматоскопічні властивості пігментної ознаки при гіпермеланозах шкіри обличчя, що полягають у виявленні поряд з пігментними глобулами, гранулами та крапками аročних і кільцеподібних структур, зон

перифолікулярного просвітлення, що може бути використано в диференціальній діагностиці пігментних утворень.

Показано, що у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя чоловіків переважають біохімічні порушення функціонування печінки, а в жінок – супутня патологія щитоподібної залози та репродуктивної сфери. Показана значущість порушень синтезу вітаміну D3 в пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя.

Розроблений новий метод лікування гіпермеланозів шкіри обличчя з персоналізованим використанням препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) й азелаїнової кислоти, впровадження якого в практику призводило до значного покращення гіперпігментації в 25 (64,1 %) пацієнтів з мелазмою, 21 (58,5 %) – ПЗГ (зниження MASI до 50-75 %) порівняно з традиційною терапією.

Отримані в роботі нові дані та діагностично-лікувальний алгоритм застосовуються в практичній діяльності дерматовенерологічних відділень КУ “Одеський обласний клінічний медичний центр” (м. Одеса), Інституту пластичної хірургії “Віртус” (м. Київ, м. Одеса), “Обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру” (м. Ужгород), медичного центру “Асклепій” (м. Ужгород), КУ “Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер” (м. Дніпро). Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача.

Автору належить ідея наукової роботи, спільно з науковим керівником були визначені мета, завдання та напрями досліджень. Дисертант самостійно провів патентний пошук, огляд та узагальнення літературних даних; здійснив клініко-лабораторне й інструментальне обстеження, лікування хворих. Здобувачем особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, підготовані до друку наукові праці. У наукових працях, опублікованих у співавторстві,

дисертанту належить більша частина виконаної роботи, автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені й обговорені на науково-практичних конференціях і конгресах: “Dubai Derma” (м. Дубаї, ОАЕ, 27-29 березня 2017 р., 19-21 березня 2018 р., 18-20 березня 2019 р.); “Emirates Derma” (м. Абу-Дабі, ОАЕ, 2-4 листопада 2017 р., 18-20 жовтня 2018 р.); “Abu Dhabi International Conference in Dermatology and Aesthetics – AIDA” (м. Абу-Дабі, ОАЕ, 5-7 жовтня 2017 р.), “Досягнення молодих вчених дерматовенерологів” (м. Київ, 16 листопада 2018 р.); “Київські дерматологічні дні” (м. Київ, 12-13 квітня 2018 р.), “Medical Aesthetic Synergy Congress” (м. Київ, 1-2 червня 2018 р., 31 травня – 1 червня 2019 р.), “Middle East International Dermatology & Aesthetic Medicine Conference – MEIDAM” (м. Дубаї, ОАЕ, 4-6 жовтня 2018 р.), “22nd World Congress of Aesthetic Medicine” (м. Варшава, Польща, 26-29 вересня 2019 р.).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковані 16 наукових праць: 6 статей, 5 з яких у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 в міжнародних виданнях, 8 тез у збірниках матеріалів з’їздів і науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 190 сторінках комп’ютерного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 24 рисунками, 46 таблицями. Список використаної літератури містить 217 джерел, зокрема 76 – кирилицею, 141 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ГІПЕРМЕЛАНОЗИ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ ПРИ РІЗНИХ ФОТОТИПАХ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1. Меланогенез і особливості його порушень при різних фототипах шкіри за класифікацією Фітцпатрика

Нормальний колір шкіри визначається наявністю в ній хромофорів: меланіну, гемоглобіну та каротиноїдів. Приблизна маса всіх пігментних клітин тіла складає біля 1,5 г [195]. Більшість з них – це меланоцити, що розташовані в епідермісі. Процес синтезу меланіну в меланоцитах триступінчастий, він включає не тільки вироблення меланосом у меланоциті, але й транспортування цих пігментних гранул дендритними відростками до оточуючих епідермальних кератиноцитів [59]. Кожний епідермальний меланоцит разом з епідермальними клітинами, що він обслуговує, складає “епідермальну меланінову одиницю”, що була вперше описана Фітцпатриком і Брітнах у 1963 році [114]. Хоча кількість активних епідермальних меланінових одиниць помітно варіює на різних ділянках тіла, кількість кератиноцитів, що обслуговуються кожним меланоцитом, залишається постійною. Орієнтовно підраховано, що один меланоцит постачає меланосоми групі з приблизно 36 життєздатних кератиноцитів. Цей тонкий зв’язок між меланоцитами та їхніми кератиноцитами відіграє важливу роль у пігментації шкіри: нормальна пігментація залежить і від успішного транспортування меланосом до кератиноцитів, і від формування самої органели [195, 200].

Меланоцити розташовані в базальному епідермісі. Кількість меланоцитів у шкірі лише незначно варіює серед представників різних рас і статей. Проте властивість меланоцитів синтезувати меланін у базальному стані (конституційний колір) і після стимуляції УФ променями (факультативний

колір) значно варіює. Меланоцити людей з темною шкірою чи здатністю отримувати засмагу темного відтінку володіють більшою здібністю синтезувати меланін і транспортувати його до оточуючих кератиноцитів. Проте меланоцити осіб зі світлою шкірою та слабкою здатністю до засмаги мають дуже обмежену здібність до синтезу та транспортування меланіну [123]. Меланоцити можуть бути виявлені практично в кожній тканині, але найбільш чисельні в епідермісі, волосяних фолікулах і тканинах очей [190, 195]. З віком відбувається зменшення кількості меланоцитів з приблизним зниженням щільності 6-8 % за декаду [121].

Транспортування меланосом залежить від правильного формування дендритів меланоцитами. Відомо, що цей процес стимулюють УФ випромінювання та меланоцитстимулюючий гормон (MSH) [202]. Формування дендритів меланоцитами включає полімеризацію актину, що зі свого боку контролюється за рахунок невеликих гуанозин трифосфат зв'язуючих протеїнів Rac і Rho [96, 202]. Вони також інспектуються регуляторними протеїнами. Пряма візуалізація меланосом за допомогою відеомікроскопії показала, що транспортування меланосом у дендритах відбувається за мікротубулами, цей процес контролюється динеїном і кінезином [97, 142, 201]. Вони зв'язуються з меланосомами та регулюють напрямок їхнього руху за мікротубулами. [128] На останніх стадіях пересування меланосом 3 протеїни працюють разом. Один з них (міозин Va) забезпечує захоплення меланосом на актиновому кінчику дендрита, інший (протеїн Rab27A) зв'язується з мембраною меланоцитів і надалі формує комплекс з міозином Va та третім протеїном (меланофіліном). Заключним етапом процесу транспортування меланосом є їх перенесення від мікротубул до актинових філаментів на кінчику дендрита меланоциту завдяки властивості меланофіліну зв'язувати актин [137, 207].

За синтезом меланосоми та її транспортуванням до кінчику дендрита йде передача меланосоми кератиноциту. Відомо, що УФ випромінювання та MSH

стимулюють цю передачу, тоді як ніацинамід пригнічує [135, 136]. Проте механізм, за яким меланосома передається кератиноциту, лишається незрозумілим. Можливо, це відбувається за рахунок екзоцитозу меланосом з кінчиків дендритів з наступним захопленням кератиноцитів за допомогою ендоцитозу. На підтримку цього припущення в меланосомах були виявлені білки, що асоційовані з екзоцитозом: soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor і Rab3a [155]. Потім на цифрових фотографіях з високою роздільною здатністю цього процесу *in vivo* були встановлені довгі рухомі філопедії, що виходили з кінчиків дендритів, заповнені меланосомами. Було відмічено, що філопедії відкріплялися та прикріплялися до мембрани меланоциту, причому меланоцити у філопедіях пересувалися в обох напрямках [200]. Праці декількох груп вчених довели, що лектини та їхні глікозильовані ліганди можуть функціонувати як пари рецептор-ліганд при взаємодіях між меланоцитами та кератиноцитами [103, 178].

Меланоцити не ростуть і зазвичай гинуть у середовищі, що використовується для вирощування фібробластів і кератиноцитів. На відміну від багатьох інших типів клітин, меланоцити не виробляють жодних факторів росту, які б їх стимулювали. Під час дослідження меланоцитів і їхніх мітогенів стало зрозуміло, що для того, щоб стимулювати меланоцити в культурі, необхідна комбінація синергічних факторів росту [137]. Додаткові стимуляторні пептиди включають фактори росту стовбурових клітин (SCF), також відомий як Kit ligand і Steel factor, гепатоцитів (HGF), ендотеліни та, меншою мірою, MSH [93, 106, 136]. Відносно нещодавно до списку мітогенів меланоцитів був доданий лейкомічний інгібіторний фактор [147]. Більшість цих факторів, за виключенням FGF2, теж стимулюють диференціацію меланоцитів [134, 185]. Ендотелін-1 (ET-1) також може підтримувати життєздатність меланоцитів людини за відсутності інших факторів росту, стимулювати формування та подовження дендритів [93, 143].

Існують два види меланіну: коричневий або чорний нерозчинний еумеланін, жовтий чи червонясто-коричневий розчинний феомеланін. Обидва пігменти утворюються з DOPAхінону, що формується шляхом оксидації амінокислоти L-тирозин тирозиназою [190].

У процесі утворення еумеланіну DOPAхінон, за відсутності сульфгідрилових складових, формує циклоDOPA, з якої утворюються DOPAхром і DOPA. Надалі DOPAхром перебудовується до 5,6-дигідроксиіндолу (DHI) та, меншою мірою, до 5,6-дигідроксиіндолкарбоксилітової кислоти (DHICA). Нарешті ці компоненти оксидуються та полімеризуються, виробляючи еумеланін. На сьогодні відомо, що, крім тирозинази, DOPAхром таутомераза та Trypt (DHICA оксидаза) також відіграють роль у регуляції та стимулюванні еумеланогенезу [144].

На відміну від еумеланіну, феомеланін вміщує сірку й азот, утворюється з цистеїнілDOPA. Подальша оксидація тілових хвостів призводить до формування феомеланіну через бензотіазінових посередників. Більшість меланінових пігментів у шкірі – це суміші кополімерів еу- та феомеланіну. Проте ситуація ускладнюється тим, що деякі феомеланін-подібні пігменти можуть бути структурними варіантами еумеланіну. За присутності іонів металу чорний нерозчинний еумеланін може бути оксидований хімічно чи фотохімічно до світлої розчинної форми [81, 101].

Основною функцією меланіну вважається захист шкіри від УФ випромінювання, тому серед різних рас меланін розподіляється географічно залежно від інтенсивності сонячного випромінювання. Пігментація шкіри максимальна в тропіках і зменшується в зонах з помірним кліматом, деякою мірою посилюючись серед північних народів, що піддаються відображенню від снігу випромінюванню. Проте є виключення з цієї закономірності: корінні американці незначно різняться за кольором шкіри на всьому континенті, а шкіра мешканців Тасманії відрізняється темним відтінком, незважаючи на те, що вони

живуть у помірному кліматі [116, 159].

Еволюційне значення пігментації має подвійний зміст. З одного боку, вона захищає від сонячного опіку, з іншого – меланін у шкірі знижує penetрацію УФ світла через епідерміс і пригнічує вільні радикали, що викликають ушкодження ДНК клітин шкіри. Епідерміс людей з темною шкірою неперевершений за своїми фотозахисними властивостями завдяки меланогенній активності, розміру та кількості меланосом, типу меланіну, що знаходиться в меланосомах, передачі меланосом прилеглим кератиноцитам [85, 92].

Широке застосування отримала класифікація типів шкіри на підставі її реакції на вплив сонця, що була запропонована Фітцпатриком (табл. 1.1) [115].

Таблиця 1.1

Класифікація типів шкіри

Тип шкіри	Чутливість шкіри до сонця	Пігментна реакція
I	дуже чутлива, легко згорає на сонці	незначна засмага або її відсутність
II	дуже чутлива, завжди згорає	мінімальна засмага
III	чутлива, помірно згорає	поступова засмага (світло-коричнева)
IV	помірно чутлива, мінімально згорає	швидка засмага (коричнева)
V	мінімально чутлива, рідко згорає	темна засмага (темно-коричнева)
VI	нечутлива, ніколи не згорає	сильно пігментована

Але не всі ефекти пігментації сприятливі для людини: наприклад, пігментація збільшує теплове навантаження в спекотному кліматі, тому особи з темною шкірою абсорбують на 30 % більше тепла від сонячного світла, ніж

люди зі світлою шкірою, а в країнах з холодним кліматом в осіб зі світлою шкірою втрата тепла шляхом радіації знижується [92].

Розуміння етіології та патогенезу порушень пігментації шкіри обличчя необхідне для правильного ведення пацієнтів з даними захворюваннями. Тривалий час основними причинами гіпермеланозів вважалися генетична схильність, хронічний вплив УФ випромінювання та дія жіночих статевих гормонів. Останніми роками певну роль у розвитку гіперпігментації стали приписувати запальному процесу, дермальним факторам, мікроРНК [139, 166, 184, 211]. Кожний із цих факторів викликає окремий гіпермеланоз, як-от пігментація, спричинена хронічним впливом УФ випромінювання (фотостаріння), пігментація, спровокована прийомом оральних контрацептивів, або постзапальна гіперпігментація [98, 117, 118]. Незважаючи на те, що причиною гіперпігментації можуть бути різні фактори, тактики лікування цих захворювань на сьогодні дуже схожі, оскільки існують загальні механізми розвитку гіпермеланозів у представників різних етнічних груп [17, 31, 129, 180].

Вплив генетичних факторів вважається однією з основних причин розвитку гіпермеланозів поряд з дією сонячного випромінювання й ендокринними факторами. Дані, отримані при епідеміологічних дослідженнях, вказують, що латиноамериканці й азіати з III-V типами шкіри за Фітцпатриком схильні до пігментних порушень, особливо до мелази та ПЗГ [146, 148, 152]. Мелазма уражає представників з темнішими фототипами шкіри: її частота максимальна серед пацієнтів з III і IV типами шкіри в Сінгапурі та Бразилії, а також серед осіб з IV-V типами шкіри в Індії [124, 146, 170, 209]. Згідно з даними дослідників, частота мелази в родинному анамнезі варіює від мінімальної (10,2 %) в Сінгапурі до максимальної (61 %) у Бразилії [124, 139]. Незважаючи на те, що частота позитивного сімейного анамнезу мелази в різних країнах і навіть у межах однієї країни значно варіює, епідеміологічними дослідженнями була підтверджена сильна кореляція між родинним анамнезом і

мелазмою. [49, 79, 140, 215].

УФ випромінювання також прийнято вважати ключовим фактором у розвитку мелазми, ґрунтуючись на локалізації уражених ділянок і розвитку та/або погіршенні симптомів після впливу сонячного світла. В епідеміологічних дослідженнях більше однієї чверті учасників вказали на зв'язок мелазми з сонячним впливом [127, 130, 209]. Гістопатологічна схожість біоптатів шкіри, ураженої мелазмою, та ділянок гіперпігментації, викликані хронічним УФ впливом, також підтверджує потенційну роль УФ випромінювання в розвитку мелазми [78, 123, 126, 211].

Фрідман і Гілкрест [118] першими продемонстрували вплив УФ випромінювання на меланоцити, піддавши їх культуру дії УФ променів, подібних до сонячних, і виявивши, що це призвело до дозозалежного зменшення проліферації меланоцитів і збільшення пігментації. Більш сучасні дослідження з використанням сублетальних доз УФ променів типу В (УФ-В) продемонстрували сповільнення проліферації меланоцитів у результаті зупинки поділу у фазі G2 клітинного циклу, а також підвищену активність тирозинази та збільшений вміст меланіну; причому меланоцити, отримані від людей з різними типами шкіри, прореагували однаково [77].

У наступних дослідженнях було виявлено, що УФ випромінювання стимулює меланогенез шляхом прямого впливу на меланоцити та непрямого – кератиноцити, що виробляють меланогенні фактори [121, 152]. Ендогенне утворення 1,2-діацилгліцеролу з активацією С-бета протеїнкінази та вироблення окису азоту, що супроводжується синтезом циклічного гуанілат монофосфату, були описані як прямі ефекти УФ випромінювання; а непрямі або меланогенні фактори включали основний фактор росту фібробластів (bFGF), фактор росту нервів (NGF), ET-1 і проопіомеланокортин (POMC)-утворювані пептиди, як-от MSH, АКТГ. Ролі POMC-утворюваних пептидів і рецепторів MSH, ET-1 і його рецептора, SCF і його рецептора c-KIT були детально вивчені в УФ-

індукованому меланогенезі, що супроводжувався паракринною взаємодією між кератиноцитами та меланоцитами. Також було виявлено, що дермальні фібробласти, безпосередньо піддані УФ-А чи УФ-В випромінюванню, виробляють SCF, що підтверджує важливу роль міжклітинних взаємодій між меланоцитами та фібробластами в УФ-індукованому меланогенезі [77, 88, 102, 134, 204, 208, 217].

Незважаючи на те, що роль УФ впливу в розвитку гіпермеланозів була ретельно вивчена та доведена, нині відомо, що мелаза може розвиватися й без дії УФ променів, а механізм УФ-індукованої пігментації може відрізнятися при гіпермеланозах шкіри, викликаних різними факторами. У 2010 році було доведено, що регуляція експресії H19 РНК за типом негативного зворотного зв'язку, визначена при мікроматричному аналізі гіперпігментованих і нормально пігментованих біоптатів шкіри, отриманих від пацієнтів з мелазмою, стимулює меланогенез і трансфер меланосом [168]. Регуляція H19 РНК за типом негативного зворотного зв'язку була визначена в ділянках гіперпігментованої шкіри пацієнтів, але не в місцях, підданих УФ випромінюванню. Знижена експресія H19 РНК і Wnt inhibitory factor-1 (WIF-1) спостерігалася в патогенезі мелази, але була відсутня в патогенезі ПЗГ й УФ-індукованої пігментації [165].

Дія естрогенів на пігментацію шкіри відома понад 60 років [138]. Було доведено, що естрогени, як-от альфа-естрадіол, β-естрадіол та естріол, стимулюють меланогенез у культурі меланоцитів за рахунок підвищення активності тирозинази [192].

Мелаза вважається розповсюдженим фізіологічним процесом під час вагітності (високі рівні естрогенів при вагітності пов'язують зі збільшеною пігментацією обличчя, ареолів сосків, нижньої центральної частини живота та геніталій) і побічним шкірним ефектом при прийомі оральних контрацептивів [117, 203]. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, мелаза зустрічається в

14,5-56 % вагітних жінок і 11,3-46 % пацієток, які вживали оральні контрацептиви, в різних країнах, включаючи Сінгапур, Іран, Туніс, Індію та Бразилію, що наводить на думку, що жіночі статеві гормони, зокрема естрогени та прогестерон (Прог), є сприяючим фактором у розвитку цього захворювання [120, 130, 170, 179, 181].

Дія естрогенів і Прог керується визначеними рецепторами, що знаходяться в шкірі людини, як-от рецептори естрогену (ERs) – ER – α /ER – β та Прог (PRs). [188] За допомогою імуногістохімічного дослідження в уражених ділянках шкіри була виявлена підвищена експресія ERs, але тільки в ураженій мелазмою дермі, а не в епідермісі [156]. Збільшена експресія ERs вказує на потенційну роль естрогенів при мелазмі [58, 196].

Було показано, що естрогени стимулюють меланогенез у культурі меланоцитів людини шляхом індукування синтезу меланогенних ензимів, як-от тирозиназа, TRP-1, TRP-2, MITF [157, 167]. Можна вважати, що меланоцити відповідають за експресію рецепторів естрогену, що залучені до естроген-індукованого меланогенезу, оскільки інгібування рецептора естрогену його антагоністом призводить до зменшення меланогенезу [167].

Експресія білка PDZ Domain Containing 1 (PDZK1) була визначена в ділянках гіперпігментованої шкіри пацієнтів з мелазмою з використанням полімеразно-ланцюгової реакції в реальному часі й імуногістохімічного фарбування [167]. Культура нормальних кератиноцитів і меланоцитів людини також виділяє PDZK1, але надмірне виділення PDZK1 тільки кератиноцитами, тільки меланоцитами, тими й іншими підвищує експресію тирозинази, CREB і MITF у монокультурах меланоцитів чи в со-культурах меланоцитів-кератиноцитів. PDZK1 є членом сімейства натрій-водень обмінного регуляторного фактора під назвою натрій-водень обмінний регуляторний фактор-3. Так само, як естроген діє через NHERF1 або PDZK1 регуляторні шляхи в ERs-вмісних ракових клітинах молочної залози, естроген підвищує

PDZK1 з експресією тирозинази в монокультурах меланоцитів і ко-культурах меланоцитів-кератиноцитів [120]. Крім того, підвищена експресія PDZK1 збільшує естроген-стимульовану експресію тирозинази та трансфер меланосом з ER- α й ER- β експресією [167].

При дослідженні гіпермеланозів також розглядається роль дермальних клітин, мастоцитів і фібробластів. Була висунута гіпотеза, що мастоцити відіграють роль у пігментації шкіри, адже пігментна кропив'янка – це шкірний мастоцитоз, що характеризується гіперпігментацією шкіри [8,171]. Відомо, що фактор росту мастоцитів, залучений до процесу меланогенезу при пігментній кропив'янці, не виробляється мастоцитами, тоді як гістамін, що виділяється мастоцитами, за даними досліджень, залучений до процесу меланогенезу при пігментній кропив'янці та постзапальній гіперпігментації й УФ-індукованій пігментації [160, 217]. Гістамін збільшує синтез меланіну шляхом приєднання до рецептора гістаміну в меланоцитах, переважно до H₂, шляхом внутрішньоклітинного циклічного аденозину монофосфату та наступної активації протеїнкінази A. Роль гістаміну при мелазмі повністю не вивчена, хоча в пацієнтів з мелазмою було зафіксоване підвищення кількості мастоцитів у гіперпігментованих ділянках дерми [145, 211].

Роль дермальних фібробластів у гіперпігментації шкіри була доведена при фізіологічних і патологічних станах шкіри. У шкірі темних фототипів фібробласти виділяють нейрегулін-1, що діє на меланоцити, стимулює меланогенез. При патологічній гіперпігментації шкіри була доведена роль паракринних факторів, що виділяються дермальними фібробластами: підвищена секреція SCF фібробластами, що підлягають УФ випромінюванню, залучена до процесу гіперпігментації шкіри, викликаній хронічним впливом сонячного світла [204]. Фактор росту кератиноцитів (KGF) був відмічений як утворюваний фібробластами фактор росту при постзапальній гіперпігментації. Фібробласти, що підлягають впливу сублетальних потужностей лазера, збільшують

вироблення меланогенних факторів, як-от SCF і HGF, що призводить до постлазерної гіперпігментації [28, 62, 98].

Відомості щодо фібробласт-утворюваних дермальних факторів нечисельні. Дані імуногістохімічних досліджень пацієнтів з мелазмою настановлюють на думку про підвищений SCF у дермі поряд зі збільшеним c-KIT в епідермісі ділянок гіперпігментованої шкіри [211]. Було продемонстровано, що знижена експресія WIF-1 у ділянках гіперпігментованої шкіри осіб з мелазмою збільшує меланогенез і трансфер меланосом незалежно від УФ випромінювання [165].

Деякі автори також вивчали можливу роль пошкодження мікроциркуляторного русла дерми в пацієнтів з мелазмою й осіб, які підлягають УФ випромінюванню. Дані імуногістохімічних досліджень підтвердили збільшення кількості дермальних кровоносних судин і VEGF у гіперпігментованих ділянках шкіри пацієнтів з мелазмою [17, 164]. Хоча VEGF може сприяти зростанню кількості та діаметра периферичних кровоносних судин, його роль у гіперпігментації шкіри встановлена неповністю [102]. Крім того, результати лікування бромідом міді в комбінації з жовтим лазером, що випромінює подвійні хвилі, що забезпечує селективне й одночасне руйнування кровоносних судин і меланінвмісних клітин, виявилися незадовільними [69, 109]. Терапевтичний ефект транексамової кислоти (ТК), що є інгібітором плазміну й антифібринолітичним агентом, зменшує пігментацію та кількість судин, виступає на підтримку теорії порушення дермальної судинної мережі при мелазмі [90, 108, 183]. Рандомізовані порівняльні клінічні дослідження продемонстрували, що лікування ТК дає позитивні результати при ПЗГ та мелазмі, але інші роботи не підтвердили ці висновки [95, 161]. Отже, механізм дії ТК при мелазмі залишається незрозумілим.

У пацієнтів з мелазмою експресія визначених паракринних факторів, що виробляються кератиноцитами, в гіперпігментованих ділянках шкіри підвищена

порівняно з нормально пігментованою шкірою: при конфокальному мікроскопічному дослідженні та вестерн-блоттингу була виявлена збільшена експресія NGF рецептора з нейральною ендопептидазою в гіперпігментованих ділянках шкіри 6 осіб; за допомогою імуногістохімічного дослідження в ураженій мелазмою шкірі 8 пацієнтів була встановлена підвищена експресія NGF [88, 166]. Схожий результат був зафіксований при імуногістохімічному вивченні уражених ділянок шкіри 10 корейських і 24 бразильських жінок [146].

Обговорюється роль мікроРНК в розвитку гіпермеланозів. МікроРНК (miR) – це невеликі, ендогенно експресовані, не кодуєчі ланцюжки РНК, що складаються з 20-24 нуклеотидів. Ґрунтуючись на зв'язку між miR і багатоманітним патологічним станом, як-от рак, серцево-судинні захворювання, діабет, патологія печінки, респіраторні хвороби, психіатричні, неврологічні, аутоімунні та запальні захворювання, відкриття miR є справжнім проривом у сучасній клітинній біології [133]. У галузі гіпермеланозів роль miR постійно розширюється. У меланоцитах людини miR-145 регулює меланогенез і транслокацію меланосом під зовнішньою стимуляцією форсколину й УФ випромінювання [107]. Крім того, miR-125b визначений як регулятор меланогенезу за відсутності зовнішніх стимулів, як-от лікування форсколином та УФ вплив [166]. При дослідженні ролі miR у розвитку мелази було виявлено, що експресія miR, що походить від гена H19, miR-675, у гіперпігментованих ділянках шкіри пацієнтів з мелазмою знижена [106]. Також надмірна експресія miR-675 зменшує експресію тирозинази, тирозиназопов'язаного білка-1, 2 (TRP, tyrosinase-related protein), а зниження експресії miR-675 пригнічує їх вироблення. Незважаючи на те, що меланогенез відбувається в меланоцитах, miR-675 виділяється кератиноцитами. Екзосоми – це маленькі бульбашки, що оточені мембраною, виділяються в міжклітинний простір і вміщують miR-675 в якості засобу комунікації між кератиноцитами та меланоцитами [166]. Окремі miR можуть діяти на різні макроРНК, наприклад,

miR-675 впливає на білок кадгерин (cadherin 11, CDH11). Підвищена експресія CDH також була виявлена в гіперпігментованих ділянках шкіри пацієнтів з мелазмою, що передбачає роль CDH11 при мелазмі [162].

Доведено, що чисельні сигнальні шляхи, включаючи MSH, 3',5'-циклічний аденозин монофосфат, KIT і Wnt стимулюють вироблення тирозинази та MITF, що призводить до стимуляції меланогенезу та розвитку мелазми. Паралельна активація цих шляхів лежить в основі більшості гіпермеланозів, тому стає зрозумілим, чому при мелазмі й інших гіпермеланозах застосовуються схожі тактики лікування [16, 18, 60, 206].

Отже, незважаючи на вивчені тригерні фактори, в патогенезі гіпермеланозів досі не визначені їхні відмінності при різних фототипах шкіри. Не встановлені особливості залягання пігменту при різних видах гіпермеланозів у пацієнтів з темними (IV-VI) і світлими (I-III) фототипами шкіри, що необхідно для вибору програм лікування.

1.2. Роль вітаміну D у розвитку патології шкіри

Відомо, що пігментація шкіри залежить від синтезу вітаміну D3 [46]. До організму людини вітамін D потрапляє у формі ергокальциферолу (D2) з рослинною їжею та холекальциферолу (D3), що міститься в продуктах тваринного походження. Холекальциферол також синтезується під дією УФ в шкірі, є основним джерелом вітаміну D3 та становить до 80 % добової потреби людини. Небагато харчових продуктів вміщують вітамін D або збагачені ним, тому основною причиною порушення його синтезу є недостатнє перебування людини на сонці [23, 44].

Кут, під яким сонячні промені падають на поверхню Землі, визначає кількість фотонів УФ-В, які може отримати визначена територіальна одиниця нашої планети. Цей факт зумовлює низький або неможливий синтез вітаміну D

у шкірі взимку, у вранішній чи вечірній час доби [22, 32, 45]. Люди, які проживають біля екватора, мають дефіцит вітаміну D, оскільки властивість їхньої шкіри синтезувати холекальциферол є дуже низькою. Це можна пояснити тим, що синтез вітаміну D значно залежить від концентрації меланіну в шкірі, оскільки меланін абсорбує УФ-В, що призводить до менш ефективного перетворення 7-дегідрохолестеролу в превітамін D₃, внаслідок чого в людей з темнішою шкірою синтез вітаміну D відбувається повільніше, ніж в осіб зі світлими фототипами. Аналогічний результат досягається застосуванням сонцезахисних засобів з фактором захисту SPF 15, що зменшують синтез вітаміну D у шкірі більш, ніж на 95 % [71]. З віком знижується кількість 7-дегідрохолестеролу в дермі. Люди старше 70 років мають приблизно 25 % 7-дегідрохолестеролу від загальної кількості в молодих, тому в осіб похилого віку спостерігається зниження синтезу холекальциферолу на 75 % [55, 182, 197].

Всмоктуючись у кишечнику та проникаючи зі шкіри в кров, холекальциферол потрапляє до печінки, де під дією ферментів відбувається їх перетворення в 25-гідроксикальциферол (кальцидіол, 25(OH)D). Надалі ренальним шляхом проходить гідроксилювання в активний гормон – кальцитріол (1,25(OH)₂D), що функціонує ендокринним шляхом. Також існує екстраренальний шлях гідроксилювання в багатьох органах (шкірі, ендотелії, яєчниках, підшлунковій залозі, головному мозку тощо), продукт якого чинить свою дію аутокринним шляхом [11, 14, 24, 42, 73].

Кальцитріол (активний гормон 1,25(OH)₂D) функціонує двома шляхами: клітинним – через зв'язування з нуклеарними рецепторами вітаміну D (vitamin D receptors – VDR) та експресію 229 генів; мембранним – через зв'язування з мембранними рецепторами (негеномний механізм дії) [26, 43].

Отже, шкірі людини притаманна унікальна роль у метаболізмі вітаміну D: це єдиний орган, що здійснює його фотосинтез і відіграє центральну роль у підтриманні його оптимального рівня в організмі. Крім того, шкіра володіє

властивістю синтезувати біологічно активний метаболіт $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та одночасно є для нього важливою мішенню. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулює ріст і диференціювання кератиноцитів, внаслідок чого аналоги вітаміну D були запропоновані для лікування гіперпроліферативного захворювання шкіри – псоріазу [37, 60]. Відносно нещодавно було виявлено, що себоцити також є клітинами-мішенями для $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, вказуючи на те, що аналоги вітаміну D можуть бути ефективними в лікуванні акне [12, 37, 193].

Відомо, що метаболіти вітаміну D здатні впливати на експресію та/або секрецію більшої кількості факторів, зокрема тих, що продукуються кістковими клітинами [23]. До них можна віднести фактор росту фібробластів 23 (FGF23), білок Klotho, інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-I), його рецептор і зв'язуючі білки, трансформуючий фактор росту β (TGF- β), VEGF і рецептори ендотеліну, що беруть участь у фізіологічних процесах у тканинах організму людини, зокрема в шкірі [150, 216].

Останніми роками все більша увага приділяється вивченню механізмів взаємодії компонентів системи “вітамін D – FGF23 – Klotho” в регуляції фосфорного обміну, значення якого виходить далеко за межі метаболізму кісткової тканини. Це пояснюється тим, що фосфати широко використовуються організмом у різних фізіологічних процесах і, відіграючи важливу роль у формуванні кісток, також беруть участь у клітинній сигналізації, енергетичному обміні, синтезі нуклеїнових кислот і підтримці кислотно-лужного балансу. FGF23 здійснює контроль ниркової екскреції фосфатів шляхом регуляції активності ниркових натрій залежних котранспортерів фосфатів NaPi-2a та NaPi-2c. Klotho – це протеїн, що переважно експресується в дистальних каналцях нирок і є обов'язковим кофактором при стимуляції рецепторів FGF23. Встановлено, що кальцитріол володіє властивістю посилювати синтез FGF23, а також утворення в ниркових каналцях білка Klotho. За присутності Klotho в якості корецептора FGF23 пригнічує синтез NaPi-2a та NaPi-2c. Це

призводить до підвищеної екскреції фосфатів нирками та зниження їх рівнів у сироватці крові. Крім того, кальцитріол сприяє збільшенню кишкової абсорбції фосфатів, наслідком чого є зростання їх рівнів у сироватці. За типом зворотного зв'язку FGF23, пригнічуючи експресію CYP27B1 і збільшуючи – CYP24A1, відповідно знижує інтенсивність синтезу $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і збільшує катаболізм вітаміну D. Через це надмірне надходження та/або утворення вітаміну D індукує синтез FGF23, який зі свого боку знижує рівень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [150].

Отже, вітамін D є основним регуляторним фактором для FGF23 і білка Klotho, роль яких в організмі людини важко переоцінити. У чисельних експериментах показано, що дефіцит білка Klotho, як і FGF23, супроводжується істотними порушеннями мінерального обміну та викликає синдром, що нагадує передчасне старіння в людини. У зв'язку з цим ген Klotho справедливо називається геном довголіття, а вітамін D через пряму регуляцію вищевказаного гена може опосередковано впливати на процеси старіння [71].

Отримані на сьогодні результати чисельних наукових досліджень свідчать про багатогранну системну дію вітаміну D на різні органи та системи організму людини. З недостатністю вітаміну D пов'язують безліч захворювань, включаючи ожиріння, atopічний дерматит, вітиліго, вогнищеву алопецію, псоріаз, акне, розацеа та гіперпігментацію шкіри [57, 64, 73, 80, 214]. Отже, можна припустити, що дослідження та корекція рівнів вітаміну D у дерматологічних пацієнтів може сприяти розробці нових підходів у діагностиці та лікуванні захворювань шкіри [6, 76, 216]. Водночас досі немає праць, присвячених вивченню рівня вітаміну D і порушенням його метаболізму при гіпермеланозах.

Зростаюча кількість доказів позитивного впливу вітаміну D стимулювала розробку загальнонаціональних рекомендацій із запобігання дефіциту вітаміну D у Польщі (2009), Угорщині (2012), Німеччині, Австрії, Швейцарії (2012), Об'єднаних Арабських Еміратах (2016) [41, 76, 141]. Крім того, Інститут

медицини Національної академії наук США опублікував “Норми вживання кальцію та вітаміну D” (2010), що широко обговорюються членами Асоціації ендокринологів та опубліковані у вигляді рекомендацій (2011) [149].

Дози вітаміну D, наведені в цих рекомендаціях, базуються на добре документованих даних впливу вітаміну на скелет і результатах багатьох інноваційних досліджень, що підтверджують його екстраскелетний вплив. Застосування цих рекомендацій розглядається не тільки в контексті превентивних дій проти багатьох захворювань, але й у ширшому контексті превентивних дій проти чисельних хвороб, що виникають у людей будь-якого віку [5, 25, 91].

1.3. Сучасні підходи до ведення пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя

Основні принципи топічного лікування гіпермеланозів включають захист від УФ світла, інгібування активності меланоцитів і синтезу меланіну, руйнування гранул меланіну з наступним виведенням [4, 131]. При виборі методу лікування необхідно брати до уваги глибину залягання пігменту (епідермальна, дермальна чи змішана), фототип шкіри хворого, попередні методи терапії, а також очікування пацієнта [75, 83, 158]. Ефективність лікування гіпермеланозів обличчя залежить від виявлення тригерних факторів, коморбідних патологій і можливості їх корекції [6, 9, 39, 53].

Депігментуючі препарати впливають на виробництво меланіну на рівні транскрипції та глікозиляції тирозинази, під час синтезу меланіну та передачі меланосом кератиноцитам-реципієнтам, деградації тирозинази й обігу пігментованих кератиноцитів; простіше кажучи, до, впродовж і після процесу меланін-утворення [86, 104]. В ідеалі депігментуючий препарат має забезпечувати ефективно, швидко, але водночас селективно пригнічення

гіперактивних меланоцитів, у результаті чого елімінація пігменту відбудеться без небажаних побічних ефектів. Незважаючи на наявність чисельних топічних препаратів, ідеальний депігментуючий агент ще не знайдений, а доступні топічні препарати переважно ефективні при епідермальних гіпермеланозах. [105, 110, 203].

Гідрохінон (пара-дигідроксибензол, бензол-1,4-діол) – це органічний дигідрофенол з основною функцією уповільнення продукції меланіну за рахунок інгібування ензиму тирозинази, ефективний в якості монотерапії, зазвичай використовується в концентраціях від 2 до 5 % 1 раз на добу [194]. Гідрохінон також інгібує синтез ДНК та РНК меланоцитів, що викликає припущення про можливість його канцерогенного ефекту [198, 205]. У дослідженнях на тваринах була продемонстрована канцерогенність гідрохінону, але, на додаток до власного ефекту гідрохінону, ризик розвитку раку шкіри зростає за рахунок зниження рівня меланіну в шкірі, що призводить до посилення впливу УФ-А й УФ-В променів на глибокі шари шкіри [31, 113].

Гідрохінон є найбільш широко вивченим препаратом, що застосовується для ведення пацієнтів з мелазмом, але через його побічні ефекти виникли питання безпеки його використання, тому він був заборонений у деяких країнах. Це призвело до активізації пошуку інших, більш безпечних, депігментуючих засобів [82, 89].

Арбутин (бета-D-глюкопіранозид) – це бета-глікозильована форма гідрохінону, що присутня в листі мучниці, чорниці кавказької, грушанки виду *Rhynchospora umbellata*, журавлини. Досліджені дві форми арбутину: альфа-арбутин і деоксиарбутин [83]. Арбутин діє шляхом зворотного інгібування активності тирозинази, тирозин гідроксилази та DOPA оксидази меланосом, а також за рахунок пригнічення процесу дозрівання меланосом [113]. Він чинить меншу цитотоксичну дію на меланоцити, але у високих концентраціях може викликати парадоксальну гіперпігментацію. Дія арбутину дозозалежна, він менш

токсичний порівняно з гідрохіноном [31]. Проте досі в Україні медичного топічного препарату на основі арбутину немає.

Деоксиарбутин – це синтетична похідна арбутину, що впливає на експресію протеїнів тирозинази. Порівняно з гідрохіноном, при використанні якого дуже важко втримати ефект освітлення шкіри, освітлення гіпермеланозів, викликане деоксиарбутином, зберігається довше навіть без підтримуючого лікування [82, 104].

Азелаїнова кислота – це насичена дикарбоксилова кислота, що виробляється грибом *Pityrosporum ovale* й є інгібітором активності тирозинази [67]. Вона не впливає на нормальні меланоцити, але чинить антипроліферативну та цитотоксичну дію на патологічні меланоцити, що є більшою перевагою для пацієнтів, які хочуть освітлити ділянки шкіри, уражені мелазмом, але не змінювати їхній основний колір [85, 113]. У дослідженні, виконаному Valina та Graupe, було доведено, що 20 % азелаїнова кислота порівняна за ефективністю з 4 % гідрохіноном, але без побічних ефектів [89]. У дослідженні, проведеному серед мешканців Таїланду, при порівнянні 2 % гідрохінону з 20 % азелаїновою кислотою остання виявилася ефективнішою; проте і частота побічних ефектів, включаючи подразнення шкіри, свербіж, лущення та минущу еритему, була вищою [205]. Також відомо, що сполучення 20 % азелаїнової кислоти з 0,05 % третиноїном чи 15-20 % гліколевою кислотою може призводити до швидшого та вираженішого освітлення шкіри [67].

Койєва кислота – це продукт метаболізму грибків роду *Aspergillus*, *Aerobacter* і *Penicillium*, що інгібує продукцію вільної тирозинази й є потужним антиоксидантом. Для лікування гіперпігментації вона часто використовується в концентрації 1-4 %. Бувши більш хімічно стабільною, ніж гідрохінон, в якості освітлюючої речовини ця кислота менш ефективна [83]. Стабільнішим є дипальмітат койєвої кислоти [31]. Kim і співавт. синтезували речовину Kojyl-APPA 5-[(3-амінопропил)фосфіноокси]-2-(гідроксиметил)-4Н-піран-4-1) і

довели її високу властивість до penetрації шкіри й освітлення пігментації при меланомі та в нормальних меланоцитах шкіри [205]. Побічні ефекти включають у себе підвищення чутливості шкіри, контактний дерматит, еритему.

За результатами оглядового дослідження, проведеного О.М. Лук'яновим (2014) [31], у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні була показана перевага використання 2 % койевої кислоти та 2 % гідрохінону порівняно з 10 % гліколевою кислотою та 2 % гідрохінону, а в другому – продемонстрована однакова ефективність застосування впродовж 3 місяців комбінацій 5 % гліколевої кислоти та 4 % гідрохінону, а також 5 % гліколевої кислоти та 4 % койевої кислоти, причому редукцію симптомів гіперпігментації спостерігали в 52 % пацієнтів.

Вітамін С діє шляхом хеляції іонів міді, необхідних для ензимних етапів виробництва меланіну, а також інгібує меланогенез, виступаючи в ролі редукуючого агента на окислювальних етапах формування меланіну [198]. Цей вітамін дуже легко окислюється у водному розчині, тому для топічного лікування він використовується у формі естерів: магнію 5 % L-аскорбіл-2-фосфату в 10 % кремовому складі й аскорбіл-6-пальмітату [104]. Для підвищення шкірної penetрації вітаміну С часто застосовується іонофорез. У дослідженні, проведеному Espinal-Perez і співавт. [110], було виявлено, що 5 % L-аскорбінова кислота однакова за ефективністю з 4 % гідрохіноном.

Вітамін Е – це альфа-токоферолу ферулат, розчинений у лецитині, здатний пригнічувати утворення меланіну шляхом інгібування тирозинази (непрямий шлях) без значного уповільнення клітинного росту. І альфа-токоферол, і альфа-токоферил чинять антиоксидантну дію за рахунок пригнічення біологічних реакцій, викликаних реактивними формами кисню, отже, топічний вітамін Е ефективний для корекції гіперпігментації й інших ознак фотостаріння [119]. У деяких дослідженнях було повідомлено, що комбінація вітаміну Е з аскорбіновою кислотою працює синергічно,

забезпечуючи потужну фотозахисну дію [198].

Топічні ретиноїди – це похідні вітаміну А, що використовуються для лікування мелазми в якості монотерапії та комбінованих формах. Початково ретиноїди (третиноїн) застосовували в сполученні з гідрохіноном для посилення його пенетраційної властивості [99, 100]. Ретиноїди помірно ефективні в лікуванні мелазми в якості монотерапії, сприяючи освітленню пігменту за рахунок прискорення епідермопоезу та зменшення часу контакту кератиноцитів з меланоцитами. Ретиноїди також знижують трансфер меланосом та інгібують посттранскрипцію тирозинази [125, 187]. Побічні ефекти включають еритему та пілінг у місці нанесення, також не виключається можливість ПЗГ [12, 27, 75].

Для лікування мелазми третиноїн використовується в концентраціях від 0,05 до 0,1 %. Дослідження, проведені серед населення з переважно світлими фототипами шкіри, показали його помірну ефективність [158, 169]. У дослідженні ефективності лікування мелазми за допомогою 0,05 % ізотретиноїну, проведеному в Таїланді, статистично значущих змін даних індексу MASI та колориметрії між досліджуваною та контрольною групами виявлено не було [173].

Адапален – це ретиноїд другого покоління. У дослідженні, що включало 30 жінок з Індії, в яких була діагностована мелазма, ефективність і безпечність 0,1 % адапалену порівнювалися з показниками 0,05 % третиноїну. Індекс MASI був вимірний на початку лікування, а також через 2, 6, 10 і 14 тижнів. Результати показали однакову ефективність обох препаратів: 37 % зменшення індексу тяжкості та площі мелазми при лікуванні третиноїном проти 41 % – адапаленом. Частота побічних ефектів була вищою в групі пацієнтів, які використовували третиноїн [105].

ТК – це синтетична похідна лізину, що застосовується в медичній практиці в якості фібринолітичного агента. Вона подає надії в лікуванні гіпермеланозів завдяки властивості інгібувати виробництво меланіну,

зв'язуючись з плазмінном і плазмінногенном та призводячи до зменшення кількості вільної арахідонової кислоти, внаслідок чого знижуються виробництво простагландину й активність тирозинази меланоцитів [212]. Було відмічено, що мелазма в пацієнтів освітлюється як при використанні топічних, ін'єкційних, так і оральних форм, проте результати досліджень вельми суперечливі. Не було відмічено значної різниці після застосування топічної ТК порівняно з плацебо, причому частота побічних ефектів була вищою в групі, що використовувала ТК [161]. М. Vanhashemi і співавт. [90] досліджували 5 % ТК в ліпосомальній формі – транспортері, що може як продовжити дію речовини, так і покращити його зволожуючий ефект. У цій формі ТК порівняна за силою дії з гідрохіноном. В іншому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні В. Ebrahimi та співавт. [108] порівняли топічний розчин 3 % ТК з комбінацією 0,01 % дексаметазону та 3 % гідрохінону. Результати лікування обома препаратами були приблизно однаковими. Velasquez і співавт. припустили, що ТК можна використовувати внутрішньодермально з позитивними результатами та помітили, що навіть при застосуванні в ін'єкційній та оральній формах вона не впливає на показники коагуляції крові [31]. Через недостатність вивченості ТК для лікування мелазми потрібні більше досліджень із цього питання.

Ніацинамід або вітамін В3 – це активний амід ніацину, що зворотно інгібує процес трансферу меланосом від меланоцитів до кератиноцитів на 35-68 % за рахунок інгібування протеаз-активованих рецепторів кератиноцитів. Він також знижує кількість продуктів оксидації колагену та не має активності проти тирозинази [83]. У клінічних дослідженнях ніацинамід зменшує гіперпігментацію після 4 тижнів використання. Ефективність ніацинамід зростає в 2 рази при застосуванні низькочастотного сонофорезу, що підвищує його всмоктування через шкіру [31].

Руцинол, похідна резорцинолу, функціонує шляхом інгібування тирозинази та зменшення кількості позаклітинного глутатіону. Рандомізоване

дослідження, що порівнює 0,1 % крем 4-н-бутилрезорцинолу з плацебо, показало, що перший ефективніший [158].

До нового покоління інгібіторів тирозинази відносяться й олігопептиди, що модулюють синтез ключових ензимів меланогенезу: тирозинази, TRP-1 і TRP-2 (tyrosinase-related protein), взаємодіючи з miR на рівні трансляції, а також знижуючи ензимну активність DOPA оксидази [65, 198]. У дослідженні, проведеному Ubeid і співавт. [213], був зроблений висновок, що олігопептиди P16-18 ефективніші, ніж гідрохінон, і виявляють мінімальну токсичність щодо основних типів клітин людини. Також у рандомізованому пілотному дослідженні при лікуванні стійкої мелази за допомогою олігопептидів була доведена їхня ефективність без значного подразнення [158].

Лінкоміцин і лінолева кислота – це речовини, що інгібують меланогенез шляхом збільшення деградації тирозинази та прискорення оновлення клітин у роговому шарі. М. Lee та співавт. [172] виявили, що комбінація лінкоміцину та лінолевої кислоти з 0,05 % бетаметазону валератом ефективніша, ніж плацебо або один лінкоміцин.

У лікуванні гіпермеланозів шкіри обличчя також застосовуються комбіновані види топічної терапії. У літературі описані безліч варіантів потрійного комбінованого крему: формула Клігмана (5 % гідрохінон, 0,1 % третиноїн і 0,1 % дексаметазон), модифікована формула Клігмана (4 % гідрохінон, 0,05 % третиноїн і 1 % гідрокортизону ацетат), формула Патак (2 % гідрохінон і 0,05-0,1 % третиноїн), формула Вестерхофа (4,7 % N-ацетилцистеїн, 2 % гідрохінон і 0,1 % триамцинолону ацетонід) [198,210]. Додавання третиноїну до гідрохінону запобігає окисленню гідрохінону, знижує побічні ефекти топічних стероїдів і прискорює елімінацію пігменту за рахунок десквамації. Ця комбінація потужно інгібує продукцію меланіну без руйнування меланоцитів [131].

Одним з найбільш вивчених методів топічного лікування гіпермеланозів є

потрійний комбінований крем, що вміщує 4 % гідрохінон, 0,05 % третиноїн і 0,01 % флуоцинолону ацетонід [203]. У системному огляді рандомізованих досліджень методів терапії мелазми (Cochrane) ця потрійна комбінація була визнана ефективнішою, ніж монотерапія гідрохіноном та інші методи лікування окремими препаратами [187]. Потрійні креми, що вміщують флуоцинолон, вважаються безпечними до 24 тижнів використання з мінімальним ризиком атрофії шкіри [28]. У відкритому дослідженні, виконаному Р. Grimes і співавт. [125, 127], вищезгаданий потрійний комбінований крем викликав покращення мелазми в помірному та тяжкому ступенях впродовж 12 тижнів. Після покращення стану пацієнти були переміщені на підтримуюче лікування з використанням крему двічі на тиждень. Проте це дозування призводило до рецидиву захворювання, що стимулювало відновлення щоденного нанесення крему. Важливо відмітити, що використання фторованого стероїду (флуоцинолону ацетонід) у цій потрійній комбінації посилює її безпеку порівняно з нефторованими стероїдами (метилпреднізолону ацепонат, гідрокортизону бутират, мометазону фуроат) [7, 59].

Р. Chan і співавт. [100] порівняли ефективність потрійного комбінованого крему (4 % гідрохінон, 0,01 % триамцинолон і 0,05 % третиноїн) з 4 % гідрохіноном для лікування мелазми. Потрійний комбінований крем виявився ефективнішим, ніж монотерапія гідрохіноном, серед азійського населення, незважаючи на високу частоту дерматиту, викликаного ретинолом, у досліджуваній групі. Хоча еритема була частим побічним ефектом, вона не була достатньо сильною, щоб викликати зупинку дослідження. Незважаючи на те, що пацієнти використовували крем, що вміщує кортикостероїд, наприкінці дослідження в жодного з них не було атрофії шкіри. Побічні ефекти включали еритему, лущення, сухість і подразнення [7]. Топічна терапія з потрійним комбінованим кремом була визнана найефективнішим методом лікування.

Сполучення 4 % гідрохінону з 0,01 % гіалуроновою кислотою виявилось

менш подразнюючим для шкіри, ніж тільки гідрохінон. Було встановлено, що додавання 10 % гліколевої кислоти прискорює процес десквамації епідермісу, прискорюючи освітлення шкіри, але багато пацієнтів відмітили, що ця формула крему вкрай сильно подразнює шкіру [151]. Був запропонований лосьйон з 10 % гліколевою кислотою та 2 % гідрохіноном [154].

Важливо відмітити, що результати будь-якого з методів терапії гіпермеланозів розвиваються не раніше, ніж через 1-2 місяці, ступінь редукції симптомів гіперпігментації безпосередньо залежить від пролонгації курсу лікування [2, 54].

Отже, до сьогодні багато питань патогенезу гіпермеланозів не повністю вивчені, особливо в осіб з різними фототипами шкіри. Незважаючи на доведену роль вітаміну D у синтезі меланіну та пігментації шкіри, відсутні праці з вивчення значення дефіциту та недостатності вітаміну D в осіб з різними фототипами шкіри. Не досліджені гендерні особливості порушень пігментації при різних фототипах шкіри. Не розроблені підходи до призначення вітаміну D3 при порушеннях меланінової пігментації. Відсутні комплексні підходи до ведення хворих на гіпермеланози з урахуванням порушень метаболізму вітаміну D. Не досліджені можливості інструментальних методів (дерматоскопія тощо) у визначенні глибини залягання пігменту при різних видах гіпермеланозів і не розроблені критерії оптимізації терапії при різних фототипах шкіри. У зв'язку з цим було здійснене дане дослідження.

Основні результати даного розділу висвітлено в публікації:

1. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Обзор современных теорий этиологии и патогенеза гипермеланозов кожи лица в аспекте методов лечения данных состояний. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2017;65(2):112-7.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Проведені дослідження були здійснені відповідно до вимог, що висунуті діючими міжнародними нормативними документами. Під час наукової роботи були виконані етичні норми Гельсінської декларації 1964 року, модифікованої 41-ю Всесвітньою Асамблеєю (Гонконг, 1989) і 52-ю Генеральною Асамблеєю (Единбург, Шотландія, Великобританія, 2000), Лісабонською Декларацією про права пацієнтів, затвердженою 34-ю Всесвітньою Медичною Асамблеєю (Лісабон, Португалія, 1981). При роботі з пацієнтами дотримувалися загальних вимог і положень біоетики, затверджених Першим національним конгресом з біоетики (м. Київ, 2001). Дослідження здійснювалося відповідно до ухвали Етичного комітету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол засідання комісії з питань етики № 7 від 05.09.2016 р.).

Обстеження та лікування хворих на гіпермеланози шкіри проводили згідно з наказами МОЗ України № 286 “Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України” від 07.06.2004 р., № 312 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання” від 08.05.2009 р., № 762 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при псоріазі, включаючи псоріатичні артропатії” від 20.11.2015 р., “Guidelines for clinical trials in melasma” від 2007 р. [34, 35, 186]. Дослідження здійснювалися на клінічній базі кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (в Українському інституті пластичної хірургії та косметології “Віртус”), а також на базі клініки “Канадський медичний і реабілітаційний

центр” (Абу-Дабі, ОАЕ). Спостереження за пацієнтами проводилося впродовж 2016-2018 рр.

Під спостереженням перебували 115 пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя у віці від 18 до 64 років: 18 (15,7 %) чоловіків, 97 (84,3 %) жінок. 53 (46 %) особи знаходилися у віці від 25 до 35 років, тобто в групі активного репродуктивного віку (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за статтю та віком

Вік хворих, роки	Усього		Стать			
	абс.	%	чоловіча (n=18)		жіноча (n=97)	
			абс.	%	абс.	%
18-25	32	28	1	5,6	31	31,9
26-35	53	46	10	55,6	43	44,3
36-45	16	14	1	5,6	15	15,4
46-55	6	5	3	16,6	3	3,2
56-65	8	7	3	16,6	5	5,2
Усього	115	100	18	100	97	100

При аналізі гендерних особливостей було встановлено, що в спостереженнях переважали жінки (97; 84,3 %) порівняно з чоловіками (18; 15,7 %) (рис. 2.1). Порівняльний аналіз показав, що у віковій групі від 18 до 25 років жінок було в 5 разів більше, ніж чоловіків (31 (31,9 %) і 1 (5,6 %)), від 36 до 45 – у 3 (15 (15,4 %) та 1 (5,6 %)). З усіх вікових груп чоловіки переважали в групах від 26 до 35 (10; 55,6 %), від 46 до 55 (3; 16,6 %), від 56 до 65 (3; 16,6 %) років.

Серед 115 пацієнтів з гіпермеланозами ПЗГ була виявлена в 51 (44,3 %), мелазма – 64 (55,7 %) (табл. 2.2).

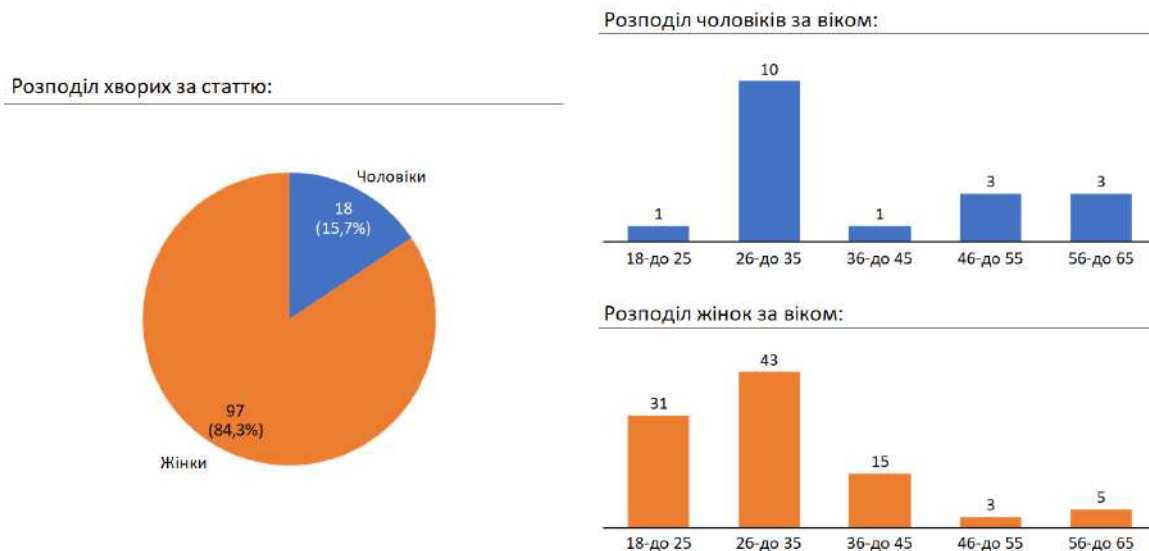


Рис. 2.1. Розподіл хворих за статтю та віком.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих залежно від виду гіпермеланозу, абс./P±m, % (95 % ДІ)

Вік хворих, роки	Усього	Вид гіпермеланозу		φ*-Фішера
		мелазма	ПЗГ	
18-25	32/27,8±4,2 (19,6-36,0)	10/15,6±4,5 (6,7-24,5)	22/43,1±6,9 (29,5-56,7)	φ*=3,30 p<0,001
26-35	53/46,1±4,6 (37,0-55,2)	34/53,1±6,2 (40,9-65,4)	19/37,3±6,8 (24,0-50,5)	φ*=1,71 p=0,044
36-45	16/13,9±3,2 (7,6-20,2)	13/20,3±5,0 (10,5-30,2)	3/5,9±3,3 (0,0-12,3)	φ*=2,37 p=0,007
46-55	6/5,2±2,1 (1,2-9,3)	5/7,8±3,4 (1,2-14,4)	1/2,0±1,9 (0,0-5,8)	φ*=1,52 p=0,064
56-65	8/7,0±2,4 (2,3-11,6)	2/3,1±2,2 (0,0-7,4)	6/11,7±4,5 (2,9-20,6)	φ*=1,84 p=0,033
Усього	115/100,0	64/100,0	51/100,0	

Порівняльний аналіз показав, що переважна більшість пацієнтів з мелазмою знаходилася у вікових групах від 26 до 35 (34; 53,1 %) і від 36 до 45 років (13; 20,3 %). При ПЗГ найбільша кількість осіб була зафіксована у вікових проміжках від 18 до 25 (22; 43,1 %) і від 26 до 35 років (19; 37,3 %) (рис. 2.2).

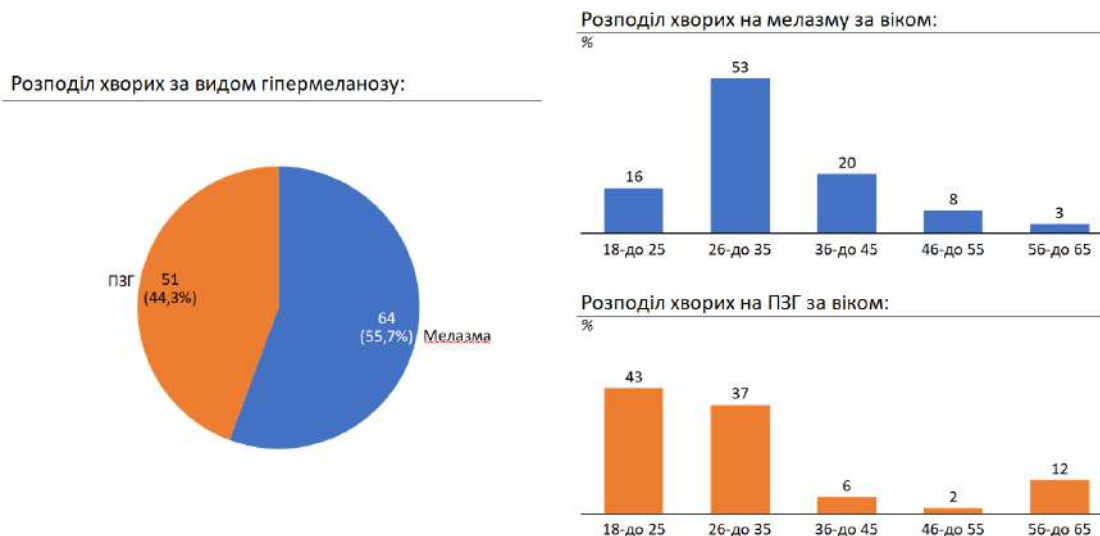


Рис. 2.2. Розподіл хворих залежно від виду гіпермеланозу.

Для виконання мети та завдань дисертаційної роботи проводився порівняльний аналіз даних досліджень 115 пацієнтів, які були розділені на 2 групи за фототипами шкіри за класифікацією Фітцпатрика.

До 1-ї групи увійшли 54 хворих з I, II і III (світлими) фототипами шкіри, до 2-ї – 61 з IV, V і VI (темними). Групи осіб були репрезентативними за статтю, віком і тривалістю захворювання (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих залежно від фототипів шкіри, абс./P±m, % (95 % ДІ)

Вік хворих, роки	Усього	Фототипи шкіри		φ*-Фішера
		I-III	IV-VI	
18-25	32/27,8±4,2 (19,6-36,0)	16/29,6±6,2 (17,5-41,8)	16/26,2±5,6 (15,2-37,3)	φ*=0,41 p>0,05

Вік хворих, роки	Усього	Фототипи шкіри		φ*-Фішера
		I-III	IV-VI	
26-35	53/46,1±4,6 (37,0-55,2)	26/48,1±6,8 (34,8-61,5)	27/44,3±6,4 (31,8-56,7)	φ*=0,42 p>0,05
36-45	16/13,9±3,2 (7,6-20,2)	4/7,4±3,6 (0,4-14,4)	12/19,7±5,1 (9,7-29,6)	φ*=1,97 p=0,024
46-55	6/5,2±2,1 (1,2-9,3)	3/5,6±3,1 (0,0-11,7)	3/4,9±2,8 (0,0-10,3)	φ*=0,15 p>0,05
56-65	8/7,0±2,4 (2,3-11,6)	5/9,3±3,9 (1,5-17,0)	3/4,9±2,8 (0,0-10,3)	φ*=0,92 p>0,05
Усього	115/100,0	54/100,0	61/100,0	-

У проведених дослідженнях при світлих і темних фототипах шкіри переважали пацієнти у віці 26-35 років (26 (42,2 %) і 27 (44,3 %) відповідно).

Критеріями включення в дослідження були:

- хворі з достовірно встановленим діагнозом гіпермеланозів;
- вік пацієнтів старше 18 років;
- особи з тривалістю захворювання понад 6 місяців, у лікуванні яких в останні 6 місяців не використовувалися депігментуючі та відбілюючі препарати (внутрішньо чи топічно), пілінги, лазерні методи впливу на гіпермеланози;
- підписана інформована згода на проведення дослідження після роз'яснення мети та завдань дослідження, включаючи готовність до заповнення анкет.

Критеріями виключення з дослідження були:

- хворі, які не підписали інформовану згоду на участь у дослідженні;
- вагітні та пацієнтки, які годують грудьми;

- особи, які приймають гормональні препарати;
- хронічні захворювання в стадії декомпенсації чи неповної ремісії (зокрема цукровий діабет, онкологічні захворювання), інфекційні (зокрема ВІЛ-інфекція, туберкульоз, гепатити В і С) і психічні захворювання, зловживання алкоголем, наркозалежність.

У двох групах порівняння був проведений аналіз коморбідної патології та видів гіпермеланозів шкіри обличчя. Визначали рівень вітаміну D3, інструментальними методами досліджували глибину залягання пігменту та дерматоскопічні особливості враженої шкіри, індекс тяжкості гіпермеланозу встановлювали за індексом MASI. Вивчали індекс якості життя залежно від виду меланозу та фототипів шкіри.

Отримані в результаті комплексного клініко-лабораторного та клініко-інструментального обстеження дані лягли в основу розробки комплексного персоналізованого способу лікування, при якому поряд з терапією коморбідної патології внутрішньо використовували препарат холекальциферол залежно від дефіциту чи недостатності вітаміну D3 та топічно крем з 20 % азелаїновою кислотою.

Залежно від методу лікування хворі на гіпермеланози були розділені на 2 групи: основну – 80 осіб, яких лікували за розробленою методикою; порівняння – 35 пацієнтів, яких лікували традиційно. Групи були репрезентативними за основними порівнюваними показниками.

Ефективність лікування оцінювали за регресом пігментації та динамікою індексу MASI. Виділяли наступні градації: повний регрес пігментації – одужання (зниження MASI більш ніж на 75 %), значне покращення (зменшення MASI від 50 до 75 %), помірне поліпшення (зниження MASI від 25 до 50 %), без ефекту чи відсутність покращення (зменшення MASI менш ніж на 25 %). Оцінювали найближчі та віддалені (до 2 років) результати лікування.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження. Комплексне обстеження пацієнтів включало аналіз анамнестичних даних (вік початку захворювання, тривалість перебігу, родинний анамнез, фактори, що спровокували й обтяжили перебіг гіпермеланозів, супутня соматична патологія, детальний гінекологічний анамнез); дані про психосоціальну адаптацію (карти-опитувальники); клінічну оцінку гіпермеланозу (локалізація, розповсюдженість, кількість патологічних вогнищ, ступінь вираженості процесу); дані інструментальних (лампа Вуда, дерматоскопія) та лабораторних (гормональні та біохімічні) методів дослідження.

Результати всіх досліджень заносилися до авторської “Індивідуальної карти клінічного обстеження пацієнта”, що складалася з 12 розділів. Загальний розділ анкети, крім даних про вік, сімейний стан, характер діяльності, включав відомості про наявність шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю), спадковий анамнез.

Оцінка дерматологічного статусу базувалася на виявленні вогнищ гіперпігментації, їхнього виду, кількості вогнищ відповідно до зон ураження, їхньої локалізації, розповсюдженості процесу. При огляді пацієнтів проводили підрахунок вогнищ гіперпігментації за чотирма зонами обличчя: лоб, ліва та права молярні ділянки, підборіддя.

Вивчення дерматологічного анамнезу включало аналіз відомостей щодо наявності в родичів (батько, мати, брати/сестри) гіпермеланозів та інших дерматологічних захворювань, віку дебюту гіпермеланозу та його тривалості, особливостей перебігу.

Під час дослідження жінок проводилося вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу, що включав відомості про менструальну функцію, характер становлення менструального циклу та його особливості протягом життя,

репродуктивне здоров'я (дані про вагітності, що закінчилися абортами, викиднями, пологами, їхню кількість та особливості перебігу). Крім того, уточнювалися відомості про характер контрацепції, її впорядкованість, тривалість, оскільки початок або загострення мелазми в дорослих жінок часто пов'язаний з прийомом оральних контрацептивів. Ендокринний статус оцінювали за даними клінічного огляду з акцентом на виявлення алопеції, гірсутизму, галактореї, стрій.

2.2.2. Клініко-лабораторні та біохімічні методи дослідження. Загальні клініко-лабораторні дослідження включали клінічний аналіз крові, основні біохімічні та серологічні показники крові (загальний білок, білкові фракції (альбумін, глобуліни, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт), активність АЛТ, АСТ, ГГТ, АФ, білірубін загальний, прямий, непрямий, холестерин загальний, тригліцериди), а також визначення рівнів гормонів щитоподібної залози, жіночих і чоловічих статевих гормонів, вітамінів D, B12, заліза в сироватці крові пацієнтів за загальноприйнятими методиками [1, 20, 36, 40].

Дослідження проводилися в сертифікованих ліцензованих лабораторіях: “MenaLab” в Абу-Дабі (ОАЕ) та “НеоЛаб” у Києві (Україна).

При вивченні біохімічних показників визначали активність ферментів АЛТ, АСТ, ГГТ, АФ, рівні загального, прямого та непрямого білірубіну з використанням автоматизованої діагностичної системи Cobas 6000 (с 501 модуль). Для встановлення рівнів загального, прямого та непрямого білірубіну застосовувався метод Enzymatic Diazonium, АСТ, АЛТ, ГГТ – метод IFCC, АФ – PNP колориметричний, тест-система Roche Diagnostics (Швейцарія) [21].

Для визначення рівнів заліза використовували апарат Cobas 6000 (с 501 модуль), метод колориметрії ферозином, тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія) [21].

Рівні гормонів (ТТГ, Т3, Т4, ЛГ, ФСГ, пролактину (Пр), естрадіолу (3-5 дні менструального циклу), Прог (20-21 дні менструального циклу), загального та вільного тестостерону), а також вітаміну B12 досліджували імунохімічним

методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (с 601 модуль) із застосуванням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) [21, 48, 51, 52]. Виходячи з циркадної циклічності синтезу статевих гормонів, дослідження в пацієток з регулярним циклом проводили вранці (з 9,00 до 10,00 години) на 3-5 дні менструального циклу, тобто в його фолікулярну фазу. За наявності порушень менструального циклу (ПМЦ) дослідження здійснювали незалежно від нього. Визначалися рівні гормонів гіпофізу (ФСГ, ЛГ, Пр, АКТГ); яєчників (Е2, Прог); загального та вільного тестостерону; щитоподібної залози (ТТГ, а також Т3 та Т4) [3, 21, 61, 66, 72, 74].

Оцінка отриманих результатів проводилася, виходячи з референтних значень (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Референтні значення гормонів

Гормони	Референтні значення	
	жінки	чоловіки
ФСГ, мМО/мл	3,5-12,5	1,5-12,4
ЛГ, мМО/мл	2,4-12,6	1,7-8,6
Пр, нг/мл	4,79-23,3	4,0-15,2
Е2, нг/мл	12,5-166	<44,6
Прог, нг/мл	0,2-1,5	0,1-1,0
Тестостерон загальний, нг/мл	<0,436	2,49-8,36
Тестостерон вільний, нг/мл	00,0-2,85	1,00-28,28
ТТГ, мМО/мл	0,4-4,1	
Вільний Т3, пмоль/л	3,1-6,8	
Вільний Т4, пмоль/л	12,0-22,0	
АКТГ, нг/мл	<46	

Синдром гіперандрогенії (СГА) характеризується появою в жінок симптомів вірилізації: гірсутизму, акне, андрогенетичної алопеції, порушення метаболічних процесів, надлишкової маси тіла, ПМЦ, невиношування вагітності [15, 29, 47].

Виділяли синдром полікістозних яєчників (СПКЯ); адреногенітальний синдром; нейрообмінно-ендокринний синдром (або метаболічний синдром репродуктивного віку), при якому сполучалися функціональні порушення синтезу андрогенів у надниркових залозах, яєчниках, жирової тканини та кортизолу в надниркових залозах [3, 111].

Верифікація діагнозу СПКЯ проводилася на основі критеріїв Міжнародного ESHRE/ARSM консенсусу з проблеми визначення критеріїв СПКЯ (Європейського товариства репродукції та ембріології людини й Американського товариства репродуктивної медицини; Роттердам, 2003 р.) [111]. Діагноз вважався правомірним за наявності двох з трьох наступних критеріїв:

- менструальні порушення з хронічною ановуляторною дисфункцією яєчників, що обумовила формування первинного безпліддя;
- клінічні (гірсутизм, акне, алопеція) та/або біохімічні (підвищення рівнів ЛГ, загального тестостерону, співвідношення ЛГ/ФСГ >2 тощо) ознаки гіперандрогенії;
- ультразвукова верифікація оваріального полікістозу (наявність 12 чи більше фолікулів розміром 2-9 мм у діаметрі або збільшення оваріального об'єму >10 см³) [11, 15].

2.2.3. Визначення рівня вітаміну D. Функціональним показником рівня вітаміну D в організмі людини визначена концентрація гідроксивітаміну D (25(OH)D), що є стійким попередником біологічно активних форм. Рівень даної речовини відображає утворення вітаміну D у шкірі під дією сонячних променів, а також його надходження з їжею чи лікарськими засобами, що містять холекальциферол чи ергокальциферол [84].

Усі методи дослідження рівня 25(OH)D у сироватці крові можна розділити на безпосередні (прямі), золотим стандартом яких є рідинна хроматографія та мас-спектрометрія, та проміжні (непрямі) – це методи дослідження проміжних речовин, що утворилися в результаті зв'язування 25(OH)D з білками (СРБА – метод дослідження конкурентного зв'язування з білком), антитілами (PIA – радіоімунологічний аналіз, ІФА – імуноферментний аналіз). Більшість сучасних методів вивчення рівня 25(OH)D є непрямими [91].

Рівень 25(OH)D у сироватці крові встановлювали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи АBBOT Diagnostics, США). Нестачу та дефіцит вітаміну D оцінювали відповідно до рекомендацій Ендокринологічної асоціації США, Комітету ендокринологів зі створення настанов з клінічної практики, методичних рекомендацій щодо лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи:

- рівень 25(OH)D у сироватці крові нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л) вказує на дефіцит вітаміну D і вимагає медикаментозної терапії;
- рівень від 20 нг/мл (50 нмоль/л) до 30 нг/мл (75 нмоль/л) свідчить про недостатність вітаміну D, що потребує помірного збільшення його добової дози;
- рівень від 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л) відображає оптимальний (цільовий) статус вітаміну D, схеми призначення та дози його препаратів залишаються незмінними;
- рівень вище 50 нг/мл (125 нмоль/л) і до 100 нг/мл (250 нмоль/л) вказує на високий вміст вітаміну D, при нижньому рівні дозу препаратів можна не змінювати, верхній вказаній межі – помірно зменшити;
- рівень вище 100 нг/мл (250 нмоль/л) небезпечний для загального стану здоров'я та потребує зниження/припинення додаткового прийому вітаміну D доти, доки 25(OH)D у сироватці крові не зменшиться до цільового

рівня;

- рівень вище 200 нг/мл (500 нмоль/л) вважається токсичним і вимагає припинення прийому препаратів вітаміну D до досягнення цільового рівня 25(OH)D у сироватці крові [149, 189].

2.2.4. Визначення ступеня тяжкості гіперпигментації. Одними з перших методів, розроблених для оцінки ступеня тяжкості гіперпигментації, є універсальні оціночні шкали пацієнта та лікаря. Вони створені для кількісної оцінки ступеня регресу гіперпигментації після лікування шляхом порівняння фотографій, зроблених до початку та після терапії. При універсальній оцінці лікарем (physician global assessment) ступінь покращення визначали за 3-бальною шкалою від 0 (повністю чиста шкіра), 1 (майже чиста шкіра з невеликими ознаками гіперпигментації) до 2 (шкіра зі значними ознаками гіперпигментації). Універсальна оцінка пацієнтом (patient's global assessment) здійснювалася за подібною 3-бальною шкалою від 1 (повністю чиста шкіра), 2 (майже чиста шкіра) до 3 (присутня значна гіперпигментація) [175].

Для встановлення ступеня тяжкості гіпермеланозів шкіри обличчя був використаний індекс MASI, що був розроблений Kimbrough-Green у 1994 р. й є першою системою об'єктивної оцінки ступеня тяжкості мелази. У системі MASI враховуються 3 компоненти: зона ураження (area – A), ступінь пігментації (darkness – D) і гомогенність (homogeneity – H) [186].

Для врахування зони ураження (A) оцінювалася площа ділянки шкіри, ураженої мелазмою, порівняно з нормальною шкірою обличчя в наступних градаціях: 0 – відсутність мелази; 1 – площа ураження менше 10 %; 2 – вражені 10-29 % шкіри обличчя; 3 – 30-49 %; 4 – 50-69 %; 5 – 70-89 %; 6 – 90 % або більше.

Пігментація мелази (D) також визначалася порівняно з нормальною шкірою та розраховувалася за шкалою від 0 до 4 наступним чином: 0 –

нормальний колір шкіри; 1 – шкіра з ледве помітною гіперпигментацією; 2 – наявність легкої гіперпигментації; 3 – присутність помірної гіперпигментації; 4 – значна гіперпигментація.

Гомогенність (Н) пігментної плями також оцінювалася за шкалою від 0 до 4: 0 – нормальний колір шкіри без ознак гіперпигментації; 1 – невеликі вогнища гіперпигментації; 2 – маленькі гіперпигментні плями <1,5 см у діаметрі; 3 – плями гіперпигментації >2 см у діаметрі; 4 – суцільне залучення шкіри у вогнища гіпермеланозу без неуражених ділянок шкіри.

Ці три компоненти гіперпигментації визначалися для кожної з чотирьох ділянок обличчя: лоба (30 % обличчя), лівої (30 %) і правої (30 %) молярних ділянок, підборіддя (10 %). Остаточний індекс MASI підраховували шляхом сумування оцінок пігментації та гомогенності, помножених на значення враженої площі, для кожної з чотирьох зон обличчя: загальний показник $MASI = 0,3 \times A(\text{лоб}) \times (D+H)(\text{лоб}) + 0,3 \times A(\text{ліва молярна зона}) \times (D+H)(\text{ліва молярна зона}) + 0,3 \times A(\text{права молярна зона}) \times (D+H)(\text{права молярна зона}) + 0,1 \times A(\text{підборіддя}) \times (D+H)(\text{підборіддя})$ (рис. 2.3).

$$MASI = \overbrace{0.3A(D+H)}^{\text{Forehead}} + \overbrace{0.3A(D+H)}^{\text{R.Malar}} + \overbrace{0.3A(D+H)}^{\text{L.Malar}} + \overbrace{0.3A(D+H)}^{\text{Chin}}$$

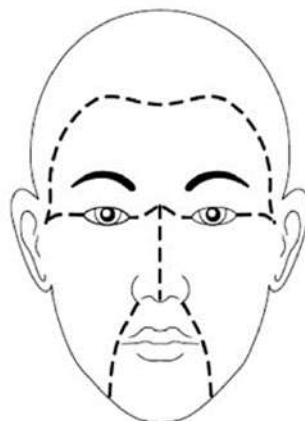


Рис. 2.3. Методика визначення Melasma Area Severity Index.

Показники MASI варіюють від 0 до 48, причому 48 означає найтяжчу вираженість мелази. Індекс MASI від 1 до 16 відповідає легкому ступеню

тяжкості мелазми, від 16,1 до 32 – середньому, від 32,1 до 48 – тяжкому. Перевага MASI полягає в тому, що цей індекс враховує площу гіперпигментації та ступінь пігментації – два найважливіших компоненти захворювання [175, 186].

Індекс MASI був застосований для оцінки вираженості ПЗГ.

2.2.5. Інструментальні методи дослідження. Інструментальне дослідження гіпермеланозів шкіри обличчя проводили за допомогою дерматоскопа FotoFinder Handyscope і лампи Вуда для диференціювання глибини залягання пігменту (епідермального, дермального та змішаного) при різних фототипах шкіри.

Світло лампи Вуда – це довгохвильове УФ світло, що генерується розрядом ртутної дуги під високим тиском, що проходить через світлофільтр у вигляді колби з майже чорного, синьо-фіолетового скла з додатками окису кобальту чи нікелю. Фільтр Вуда пропускає тільки світло з довжиною хвилі між 320 та 400 нм в УФ спектрі, з піком пропускання на довжині хвилі 365 нм. Лампа Вуда чи лампа чорного кольору була розроблена Робертом Вудом у 1903 році для застосування в криміналістиці, але згодом вона стала використовуватися для діагностики багатьох дерматологічних захворювань [122].

Лампа Вуда – один з найбільш застосовуваних методів діагностики та класифікації гіпермеланозів. Її УФ світло переважно розповсюджується в роговому шарі епідермісу та, меншою мірою, в дермі. Глибина залягання пігменту визначає те, як шкіра буде виглядати під лампою Вуда: при її світлі ділянки епідермальної пігментації більш помітні та чітко обмежені, не мають чітких меж, оскільки ми бачимо відображення флуоресцентного світла від епідермісу та рогового шару, а при денному світлі “тло” глибших хвиль, відображених від дерми, знижує контраст епідермальної пігментації. Варіації дермальної пігментації при світлі лампи Вуда,

навпаки, помітні значно менше чи навіть відсутні, оскільки менша кількість УФ променів досягає дерми й, як наслідок, менше відображеного флуоресцентного світла повертається оку. Отже, використання лампи Вуда можливе не тільки для диференціювання гіпохромії й ахромії (вітиліго), але й епідермального та дермального гіпермеланозів. Недоліком діагностики мелази за її допомогою є те, що цей метод не застосовується серед пацієнтів з V і VI типами шкіри через оптичні фактори. Крім того, судинні зміни, використання топічних препаратів і сонцезахисного крему можуть вплинути на тест, призводячи до неточних результатів [132, 163].

При дослідженні за допомогою лампи Вуда виділяють 3 типи гіперпігментації: епідермальна, при якій вогнища мелази виглядають більш яскраво, оскільки світло абсорбується надлишком меланіну в базальному та супрабазальному шарах шкіри; дермальна, при якій не спостерігається посилення кольору мелази; змішана, при якій посилення кольору помітне тільки в деяких ділянках пігментної плями, оскільки накопичення меланіну відбувається і в дермі, і в епідермісі [176, 196]. Деякі автори також описують четвертий тип мелази, що спостерігається в людей з V і VI типами шкіри, який називають невизначеним, оскільки він непомітний під лампою Вуда. У шкірі V та VI фототипів так багато меланіну, що майже все світло абсорбується пігментом і тільки невелика кількість відображається, отже, шкіра здається абсолютно темною [87, 122].

У проведеному дослідженні всі пацієнти були обстежені за допомогою лампи Вуда (Everplus skin analyzer B-601 16W), мелаза була класифікована як епідермальна, дермальна, змішана чи невизначена залежно від флуоресценції.

Дослідження гіпермеланозів шкіри обличчя виконувалося за допомогою дерматоскопії – неінвазивного методу мікроскопії шкіри, що ґрунтується на

використанні оптичного обладнання з 6-400-кратним збільшенням [10]. Перший докладний опис мікроскопії шкіри був зроблений J. Saphier, який у 1920 році ввів термін “дерматоскопія”. Відтоді цей метод продовжує активно розвиватися як надійний інструмент для прямої візуалізації всіх видів гіперпигментації шкіри. Дерматоскопія при гіпермеланозах переважно дозволяє візуалізувати глибину залягання та колір пігменту. Колір меланіну при клінічному огляді залежить від переважаючого типу пігменту (еумеланін – відтінки коричневого/чорний, феомеланін – відтінки червоного/помаранчевий), концентрації меланіну та розташування чи глибини залягання пігменту в шкірі. При локалізації меланіну в поверхневих шарах епідермісу при дерматоскопії спостерігається чорний колір утворення, епідермісі – коричневий, сосочковому шарі дерми – сірий, сітчастому шарі дерми – блакитний [94].

Крім достатньо точного визначення глибини локалізації пігменту, дерматоскопія дозволяє відмічати наявність судинного компонента пігментного утворення. У 2007 р. Е.Н. Kim і співавт. [164] за допомогою імуногістохімічного методу продемонстрували значне збільшення кількості дермальних кровоносних судин у ділянках ураженої шкіри та повідомили, що тільки в ділянках шкіри, уражених дерматозом, спостерігаються виражені судинні зміни. За їхньою думкою, кількість судин безпосередньо пов'язана зі ступенем пігментації через доведений зв'язок між зміненою судинною мережею та меланоцитами, що може чинити вплив і на розвиток ПЗГ в епідермісі [174, 184].

У проведеному дослідженні всі пацієнти були обстежені за допомогою дерматоскопа FotoFinder Handyscope (Німеччина) 20x відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, контактна рідина – прозорий гель із 70 % вмістом ізопропілового спирту (KaWe derma-gel, Німеччина).

Виділяли пігментні ознаки, що оцінювали за наступною 4-бальною системою.

Пігментна сітка (товста, тонка чи коміркова): 0 – відсутня, 1 – слабо

виражена, 2 – виражена, 3 – значно виражена. Констатували її регулярність чи нерегулярність.

Глибина залягання пігменту – епідермальна, дермальна, епідермально-дермальна (змішана).

Колір пігменту (від світло- до темно-коричневого, блакитно-сірий): 0 – відсутній, 1 – слабо виражений, 2 – виражений, 3 – значно виражений.

Судинна ознака (судинна сітка, деревоподібні судини, телеангіоектазії): 0 – відсутня, 1 – слабо виражена, 2 – виражена, 3 – значно виражена.

Виділялися наступні типи мелазми: епідермальний, при якому спостерігається коричнювата та регулярна пігментна сітка; дермальний, при якому пігментна сітка втрачає регулярність, а пігмент має блакитно-сіре забарвлення; змішаний, при якому відмічаються ділянки, що відповідають і епідермальному, і дермальному типам.

2.2.6. Оцінка якості життя пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя. Якість життя визначається як здатність виконувати повсякденні справи, що відповідають віку особи та його/її основній ролі в суспільстві (наприклад, робота за наймом, навчання, ведення домашнього господарства, догляд за собою) [13, 56, 63].

Для психометричної оцінки стану та встановлення якості життя пацієнтів використовувався дерматологічний індекс якості життя DLQI, що був розроблений у 1992 р. А.У. Finlay і застосовувався у вигляді опитувальника для скринінгу в умовах дерматологічного прийому (“Анкета якості життя дерматологічного пацієнта”) [38, 112, 191].

Для стандартизованого інтерв'ювання за допомогою опитувальника респондентам було запропоновано відповісти на 10 питань, що охоплюють 6 різних галузей життя: симптоми та відчуття (питання 1 і 2), повсякденна активність (питання 3 та 4), відпочинок (питання 5 і 6), робота та навчання (питання 7), особисті взаємовідносини (питання 8 і 9), лікування захворювання

(питання 10). Ступінь впливу хвороби на якість життя визначався за 4-бальною шкалою Likert (оцінка 0 означала, що захворювання зовсім не впливає на їхнє життя в тій або іншій галузі, 1 – небагато, 2 – помірно, 3 – дуже сильно впливає). Індекс розраховували шляхом сумування балів за кожним питанням (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Анкета якості життя дерматологічного пацієнта

1. Протягом останнього тижня наскільки сильно Ви відчували свербіння, болісність, стягнутість шкіри?	0 - 1 - 2 - 3
2. Впродовж останнього тижня наскільки збентежено та ніяково Ви себе почували через проблеми з Вашою шкірою?	0 - 1 - 2 - 3
3. Протягом останнього тижня наскільки проблеми з Вашою шкірою заважали Вам виконувати повсякденні справи (наприклад, похід по магазинах чи догляд за Вашим будинком і садом)?	0 - 1 - 2 - 3
4. Впродовж останнього тижня наскільки стан Вашої шкіри вплинув на Ваш вибір одягу?	0 - 1 - 2 - 3
5. Протягом останнього тижня наскільки стан Вашої шкіри вплинув на Ваше соціальне життя?	0 - 1 - 2 - 3
6. Впродовж останнього тижня наскільки стан Вашої шкіри вплинув на Ваші заняття спортом?	0 - 1 - 2 - 3
7. Протягом останнього тижня чи пропускали Ви роботу чи навчання через стан Вашої шкіри? Якщо ні, наскільки сильно проблеми з Вашою шкірою заважали Вам у роботі чи навчанні?	0 - 1 - 2 - 3

8. Впродовж останнього тижня чи створював стан Вашої шкіри проблеми у відносинах з Вашим партнером або близькими друзями та родичами?	0 - 1 - 2 - 3
9. Протягом останнього тижня наскільки стан Вашої шкіри негативно впливав на Ваше сексуальне життя?	0 - 1 - 2 - 3
10. Впродовж останнього тижня наскільки проблематичним було лікування Вашої шкіри?	0 - 1 - 2 - 3
позначка 0, якщо Ваша відповідь – зовсім ні; 1 – небагато; 2 – сильно; 3 – дуже сильно	

Якість життя залежно від сумарної оцінки DLQI:

- 0 балів – захворювання шкіри не впливає на якість життя пацієнта;
- 2-5 балів – захворювання чинить незначну дію на життя пацієнта;
- 6-10 балів – захворювання помірно впливає на життя пацієнта;
- 11-20 балів – захворювання чинить значну дію на життя пацієнта;
- 21-30 балів – захворювання надзвичайно сильно впливає на життя пацієнта.

Сумарна оцінка варіювала від 0 до 30 балів: чим вона вища, тим негативніше захворювання впливає на якість життя пацієнта [13, 70].

2.2.7. Методи статистичної обробки отриманих результатів. Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці з використанням методів параметричної та непараметричної статистики. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації та візуалізація отриманих результатів здійснювалися в програмі Microsoft Office Excel 2018. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 6.5 (StatSoft.Inc) відповідно до існуючих рекомендацій [33, 68].

Кількісні показники оцінювалися на відповідність нормальному розподілу

за критерієм Шапіро-Уїлка (при $n < 50$) чи критерію Колмогорова-Смірнова (при $n > 50$).

У випадку опису кількісних показників, що мають нормальний розподіл, проводився розрахунок середніх арифметичних величин (M) і стандартних відхилень (SD), а для порівняння двох середніх використовували t -критерій Ст'юдента.

Для зіставлення незалежних сукупностей у випадках відсутності ознак нормального розподілу даних застосовувався U -критерій Манна-Уїтні. Розраховані показники U -критерію порівнювалися з критичними при заданому рівні значущості: якщо отримане значення U дорівнювало або було меншим за критичне, визнавалася статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$).

Для перевірки різниці між двома порівнюваними парними вибірками застосовувався W -критерій Уїлкоксона. Водночас для кожного пацієнта обраховувалася величина зміни ознаки. Якщо розраховане значення W було менше або дорівнювало критичному, робився висновок про наявність статистичної значущості відмінностей порівнюваних вибірок ($p < 0,05$).

Номинальні дані описувалися у форматі абс. $P \pm m$ у % із зазначенням абсолютних значень, відсоткових часток і помилки репрезентативності m . У деяких випадках наводився 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Для перевірки статистичних гіпотез про відмінність відносних частот у незалежних вибірках використовувався багатофункціональний критерій ϕ^* -Фішера (кутове перетворення Фішера). Нульову гіпотезу про рівність частот відкидали на рівні значущості $p < 0,05$ при $\phi^* \geq 1,64$.

При статистичній обробці клініко-функціональних даних застосовували методи описового статистичного аналізу, непараметричні методи виявлення зв'язків і перевірки гіпотез. Результати аналізу кількісних параметрів були представлені у вигляді оцінок вибіркового середнього ($Mean$), середнього значення ($M \pm m$), похибки середнього (m), стандартного відхилення (SD), а

також медіани (Median), якісні показники – абсолютних або відносних часток (n, %). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію χ^2 .

При аналізі достовірності різниці середніх величин між групами (залежно від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок або U-критерію Манна-Уїтні. При проведенні порівнянь парних показників всередині групи застосовували парний t-критерій Ст'юдента або критерій Вілкоксона. Для опису зв'язків між порядковими ознаками використовували непараметричний кореляційний аналіз із застосуванням методів Пірсона та Спірмена (r_s). Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників і їхніх зв'язків з кількісними розраховували непараметричний критерій рангової кореляції Спірмена (R). Різницю вважали вірогідною при досягненні рівня значущості $p < 0,05$ [33, 50].

Представлені в даному розділі матеріали та методи є необхідною умовою для вирішення поставлених завдань дослідження.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРМЕЛАНОЗІВ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОТОТИПАМИ ШКІРИ

Серед 115 обстежених пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя у віці від 18 до 64 років було 18 (15,6 %) чоловіків, 97 (84,3 %) жінок. Середній вік хворих складав $(32,9 \pm 0,9)$ років. Середній вік жінок становив $(31,5 \pm 0,6)$ років, чоловіків – $(39,2 \pm 0,3)$ років. З обстежених пацієнтів не працювала 41 (35,7 %) жінка, працювали 56 (48,7 %) жінок і 18 (15,6 %) чоловіків.

При гендерному аналізі розподілу хворих залежно від виду гіпермеланозу було відмічено, що в проведених спостереженнях переважали пацієнти з мелазмою (64; 55,6 %) порівняно з ПЗГ (51; 44,3 %) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих за типом гіпермеланозу (мелазма та постзапальна гіперпігментація) та статтю

Тип гіпермеланозу	Усього		Чоловіки (n=18)		Жінки (n=97)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мелазма	64	55,6	8	44,5	56	57,7
ПЗГ	51	44,3	10	55,5	41	42,3
Усього	115	100	18	100	97	100

ПЗГ в чоловіків спостерігалася дещо частіше, ніж у жінок (10 (55,5 %) і 41 (42,3 %)). Мелазма дещо частіше відмічалася в жінок, ніж у чоловіків (56 (57,7 %) і 8 (44,5 %)).

Для виконання мети та завдань дисертаційної роботи був проведений порівняльний аналіз даних досліджень 115 пацієнтів, розділених на 2 групи за фототипами шкіри за класифікацією Фітцпатрика. До 1-ї групи увійшли 54

(46,9 %) хворих з I, II і III (світлими) фототипами шкіри, до 2-ї – 61 (53,1 %) з IV, V і VI (темними). Групи осіб були репрезентативними за статтю, віком і тривалістю захворювання.

При гендерному аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від фототипу шкіри було відмічено, що III фототип спостерігався в 29 (25,2 %) осіб, дещо частіше в жінок (27; 27,8 %), ніж у чоловіків (2; 11,1 %). II і IV фототипи в чоловіків зустрічалися однаково часто – по 3 (16,7 %) ($p < 0,01$). У жінок IV фототип спостерігався частіше, ніж II (36 (37,1 %) і 20 (20,6 %) відповідно; $p < 0,01$). Найменше було осіб з I фототипом шкіри (2; 1,7 %), причому він не відмічався в жодного з чоловіків, хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, 2 (2,1 %) жінок. VI фототип спостерігався в 3 (2,6 %) пацієнтів, зокрема в 1 (5,6 %) чоловіка та 2 (2,1 %) жінок (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від статі та фототипу шкіри

Фототип шкіри	Усього		Чоловіки (n=18)		Жінки (n=97)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	2	1,7	0	0,0	2	2,1
II	23	20	3	16,7	20	20,6
III	29	25,2	2	11,11	27	27,8
IV	45	39,1	9	50,0	36	37,1
V	13	11,3	3	16,7	10	10,3
VI	3	2,6	1	5,6	2	2,1
Усього	115	100	18	100	97	100

Дещо більше було пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри (61; 53,1 %)

порівняно з I-III (54; 46,9 %) ($p < 0,05$). Особи з IV фототипом шкіри (45; 39,1 %), переважали і серед чоловіків (9; 50 %), і серед жінок (36; 37,1 %) ($p < 0,05$ по відношенню до 1-ї групи) (рис. 3.1).

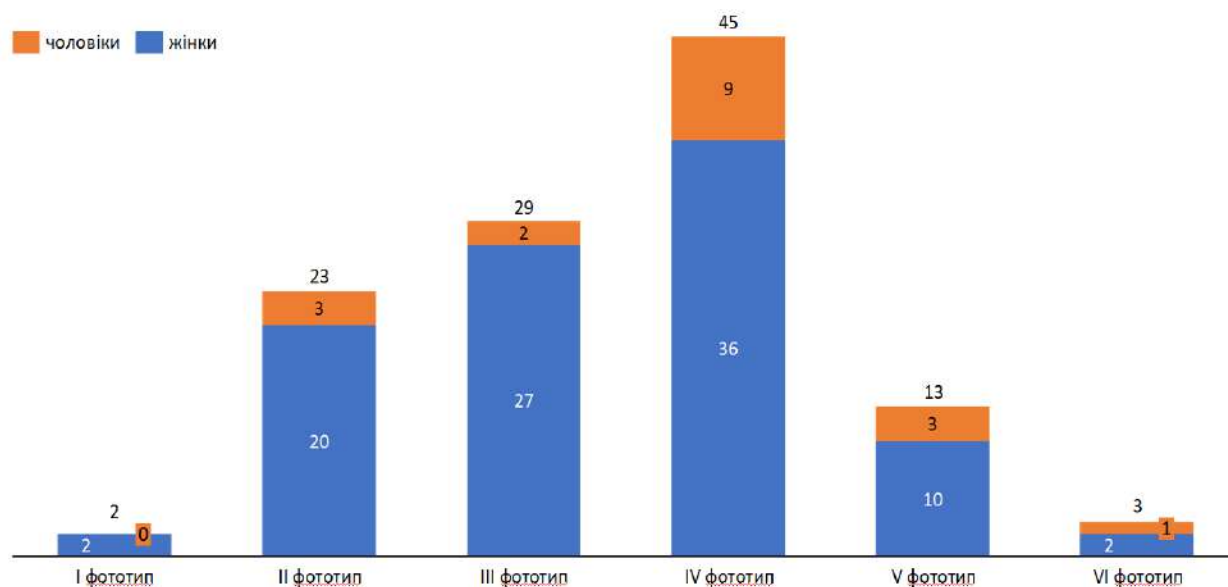


Рис. 3.1. Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від статі та фототипу шкіри.

При вивченні анамнезу було виявлено, що в 55 (48 %) пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя щонайменше один з найближчих родичів також страждав на дану патологію (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Обтяжений родинний анамнез хворих на гіпермеланози шкіри обличчя

Тип гіпермеланозу	Усього		Чоловіки (n=18)		Жінки (n=97)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мелазма (n=64)	36	56,2	5	62,5	31	55,3
ПЗГ (n=51)	19	37,2	3	30	16	39
Усього (n=115)	55	47,8	8	44,4	47	48,4

При гендерно-видовому аналізі було відмічено, що родинна обтяженість була дещо більшою при мелазмі, ніж при ПЗГ (у 36 (56,2 %) і 19 (37,2 %) осіб відповідно), та майже однаковою в чоловіків і жінок (у 3 (30 %) і 47 (48,4 %) відповідно; $p < 0,05$).

При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від давності захворювання було отримано, що в проведених спостереженнях переважали пацієнти, які хворіли від 1 до 5 років (47; 41 %), трохи частіше чоловіки, ніж жінки (8 (44 %) та 39 (40 %) відповідно; $p < 0,05$) (табл. 3.4, рис. 3.2).

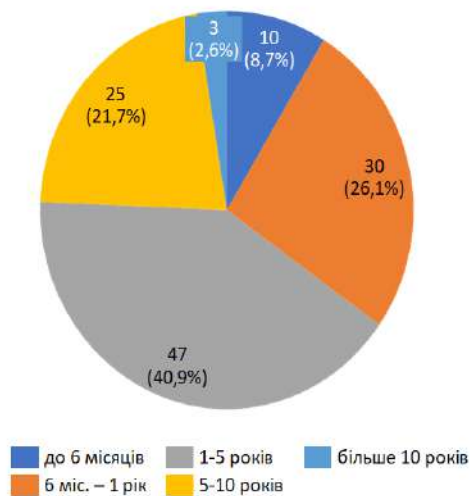
Таблиця 3.4

**Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за давністю
захворювання**

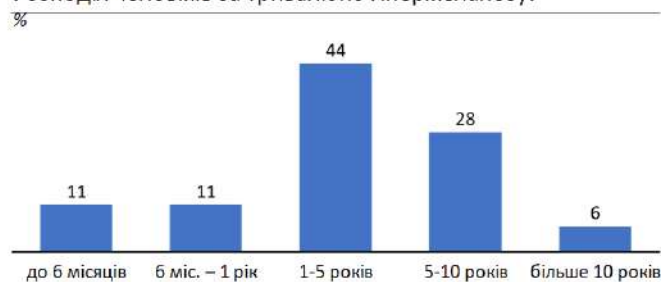
Тривалість гіпермеланозу	Усього		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 6 міс.	10	9	2	11	8	8
6 міс. – 1 рік	30	26	2	11	28	29
1-5 років	47	41	8	44	39	40
5-10 років	25	22	5	28	20	21
Більше 10 років	3	3	1	6	2	2
Усього	115	100	18	100	97	100

Оцінюючи тригерні фактори, що сприяли розвитку та загостренню гіпермеланозів шкіри обличчя, пацієнти відмічали УФ вплив, інфекційні фактори, вагітність, прийом оральних контрацептивів, вплив психоемоційних факторів (нестача сну), травму шкіри (табл. 3.5, рис. 3.3).

Розподіл хворих за тривалістю гіпермеланозу:



Розподіл чоловіків за тривалістю гіпермеланозу:



Розподіл жінок за тривалістю гіпермеланозу:

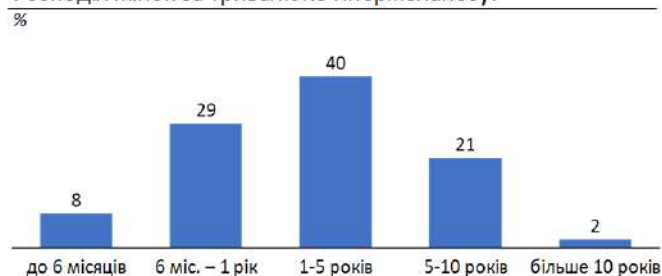


Рис. 3.2. Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за давністю захворювання.

Таблиця 3.5

Тригерні фактори розвитку мелазми в пацієнтів з різними фототипами шкіри, абс./ в %

Тригерні фактори	1-а група (I, II, III фототипи шкіри) (n=30)		2-а група (IV, V, VI фототипи шкіри) (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
УФ вплив	15	50	11	32
Вагітність	9	18,4	18	36,7
Прийом оральних контрацептивів	6	12,2	4	8,1
Психоемоційні фактори (зокрема нестача сну)	0	0	1	3



Рис. 3.3. Тригерні фактори розвитку мелазми в пацієнтів з різними фототипами шкіри.

При оцінці тригерних факторів розвитку мелазми у хворих зі світлими та темними фототипами шкіри були виявлені значущі відмінності. УФ вплив як тригерний фактор спостерігався в 15 (50 %) пацієнтів зі світлими фототипами (1-а група) та лише в 11 (32 %) – темними (2-а група). Вагітність виступила як тригерний фактор у 18 (36,7 %) жінок 2-ї групи та лише в 9 (18,4 %) – 1-ї. Прийом оральних контрацептивів як тригерний фактор частіше відмічався в пацієнок 1-ї групи, ніж 2-ї (6 (12,2 %) та 4 (8,1 %) відповідно).

При аналізі тригерних факторів розвитку ПЗГ залежно від фототипів шкіри було отримано, що в обох групах домінували особи з постакне (21 (88 %) і 17 (63 %) відповідно; $p < 0,05$) (табл. 3.6, рис. 3.4). Постакне, що підсилювалося після УФ впливу, спостерігалось в 2 (7 %) хворих з темними фототипами шкіри та в жодного з 54 1-ї групи зі світлими. Психоемоційний фактор (зокрема нестача сну) при постакне посилював гіперпигментацію в 1 (4 %) пацієнта 2-ї групи з темними фототипами та в жодного з 54 1-ї групи зі світлими. Травма шкіри сприяла розвитку гіперпигментації в 7 (26 %) хворих 2-ї групи з темними фототипами та лише в 3 (13 %) 1-ї групи зі світлими.

Тригерні фактори розвитку постзапальної гіперпигментації в пацієнтів з різними фототипами шкіри

Тригерні фактори	1-а група (I, II, III фототипи шкіри) (n=24)		2-а група (IV, V, VI фототипи шкіри) (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
УФ вплив	0	0	2	7
Запальний процес шкіри, обумовлений акне	21	88	17	63
Травма шкіри	3	13	7	26
Психоемоційні фактори (зокрема нестача сну)	0	0	1	4
Усього	24	100	27	100

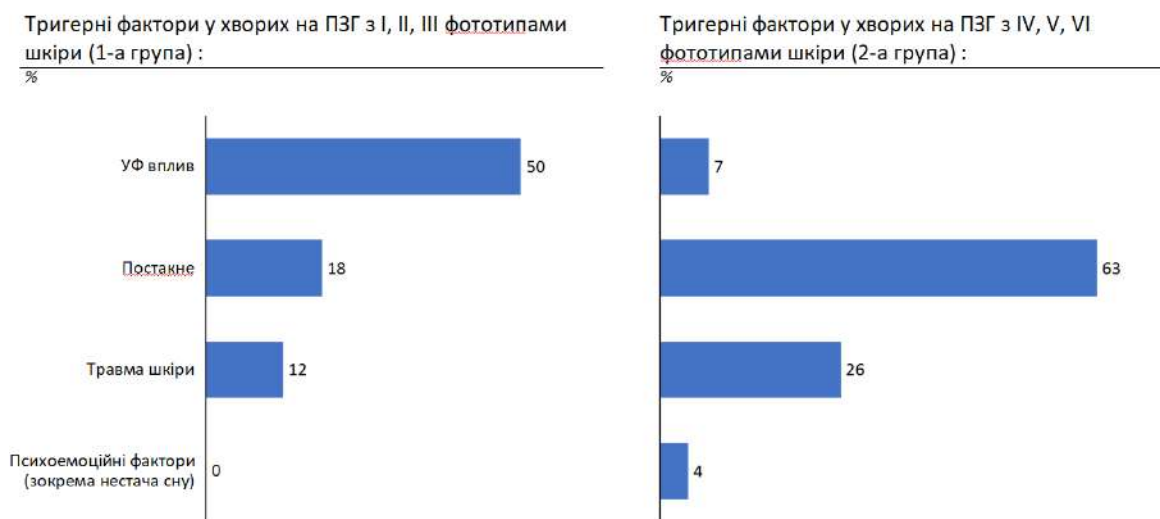


Рис. 3.4. Тригерні фактори розвитку постзапальної гіперпигментації в пацієнтів з різними фототипами шкіри.

Отже, хворі зі світлими фототипами шкіри відмічали вплив УФ світла й

інфекційних факторів на розвиток гіпермеланозів шкіри обличчя частіше, ніж пацієнти з темними, водночас особи з темними фототипами шкіри вказували на вплив вагітності та травми шкіри на розвиток гіпермеланозів шкіри обличчя частіше, ніж пацієнти зі світлими ($p < 0,05$). Прийом оральних контрацептивів і психоемоційні фактори у хворих зі світлими та темними фототипами шкіри не мали значних відмінностей і зустрічалися однаково часто.

При комплексному клініко-лабораторному й інструментальному обстеженні в усіх пацієнтів з гіпермеланозами була виявлена та чи інша коморбідна та супутня патологія (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Коморбідна патологія в пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя

Патологія	Усього				Мелазма				ПЗГ			
	чол. (n=18)		жін. (n=97)		чол. (n=8)		жін. (n=56)		чол. (n=10)		жін. (n=41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хвороби щитоподібної залози												
- гіпотиреоз	1	5,5	5	5,15	1	12,5	3	5,3	-	-	2	4,8
- гіпертиреоз	-	-	6	6,2	-	-	5	8,9	-	-	1	2,4
Патологія жіночої репродуктивної системи												
- ПМЦ	-	-	18	18,5	-	-	11	19,6	-	-	9	21,9
- СПКЯ	-	-	15	15,5	-	-	7	12,5	-	-	8	19,5
- СГА	-	-	19	19,6	-	-	10	17,8	-	-	9	21,9
- ендометріоз	-	-	2	2,1	-	-	2	3,6	-	-	-	-
- інші	-	-	5	5,2	-	-	3	5,35	-	-	2	4,9
Захворювання шлунково-кишкового тракту та ЖВШ												
- гастрит	1	5,5	6	6,2	-	-	2	3,6	1	10	4	9,7

Патологія	Усього				Мелазма				ПЗГ			
	чол. (n=18)		жін. (n=97)		чол. (n=8)		жін. (n=56)		чол. (n=10)		жін. (n=41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Захворювання шлунково-кишкового тракту та ЖВШ												
- гепатит	1	5,5	-	-	1	12,5	-	-	-	-	-	-
- ДЖВШ	4	22,2	5	5,15	2	25	4	7,1	2	20	1	2,4
- паразитарні інвазії	2	11,1	1	1,03	1	12,5	1	1,8	1	10	-	-
Залізодефіцитна анемія	2	11,1	32	32,9	1	12,5	18	32,1	1	10	14	34,1

Привертало увагу те, що серед коморбідних станів ПМЦ спостерігалися у 18 (18,5 %) жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя, достатньо часто як при ПЗГ (9; 21,9 %), так і мелазмі (11; 19,6 %). СГА був виявлений в анамнезі в 19 (19,6 %) пацієток: частіше при ПЗГ (9; 21,9 %), ніж при мелазмі (10; 17,8 %). СПКЯ спостерігався в кожній шостій жінки (15; 15,5 %): частіше при ПЗГ (8; 19,5 %), ніж при мелазмі (7; 12,5 %).

Гіпотиреоз однаково часто відмічався в анамнезі у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя чоловіків і жінок (1 (5,5 %) і 5 (5,15 %) відповідно), тоді як гіпертиреоз був виявлений тільки в жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя (6; 6,2 %): при мелазмі майже в 4 рази частіше, ніж при ПЗГ (5 (8,9 %) і 1 (2,4 %) відповідно).

Залізодефіцитна анемія спостерігалася в кожній третій жінки з гіпермеланозами шкіри обличчя (32; 32,9 %) і кожного десятого чоловіка (2; 11,1 %). Паразитарна інвазія частіше відмічалася в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя, ніж у жінок (2 (11,1 %) і 1 (1,03 %) відповідно).

При обстеженні хворих на гіпермеланози шкіри обличчя відповідно до Guidelines for clinical trials in melasma пігментацію шкіри диференціювали з ефелідами, сонячним і простим лентиго, невусом Ота, набутими двобічними невус-Ота-подібними макулами (НДНОПМ), перибукальною пігментацією Брока, фолікулярним еритромеланозом обличчя та ший, пойкилодермою Сіватта, меланозом Ріля, макулами «кафе-о-ле», себорейним кератозом, плоским лишаєм, периорбітальною гіперпігментацією [186].

У деяких пацієнтів у дослідженні було відмічене сполучення двох гіпермеланозів шкіри обличчя (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Супутні типи гіпермеланозів шкіри обличчя.

У 48 (41,7 %) хворих спостерігалися інші порушення пігментації у вигляді невусу Ота (3; 6,25 %), НДНОПМ (4; 8,3 %), ефелід (7; 14,5 %), периорального (7; 14,5 %) і периорбітального (17; 35,4 %) гіпермеланозів (табл. 3.8).

Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за типом супутнього порушення пігментації та статтю

Тип гіпермеланозу	Усього		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Периорбітальний гіпермеланоз	17	35,4	5	45,4	12	32,4
Лентіго	10	20,8	3	27,2	7	18,9
Периоральний гіпермеланоз	7	14,5	0	0	7	18,9
Ефеліди	7	14,5	2	18,2	5	13,5
НДНОПМ	4	8,3	1	9,1	3	8,1
Невус Ота	3	6,25	0	0	3	8,1
Усього	48	100,0	11	100,0	37	100,0

При гендерному аналізі було відмічено, що периорбітальний гіпермеланоз дещо частіше спостерігався в чоловіків, ніж у жінок (12 (32,4 %) і 5 (45,4 %)). Периоральний гіпермеланоз у проведених спостереженнях був встановлений тільки в жінок (7; 18,9 %) (рис. 3.6).

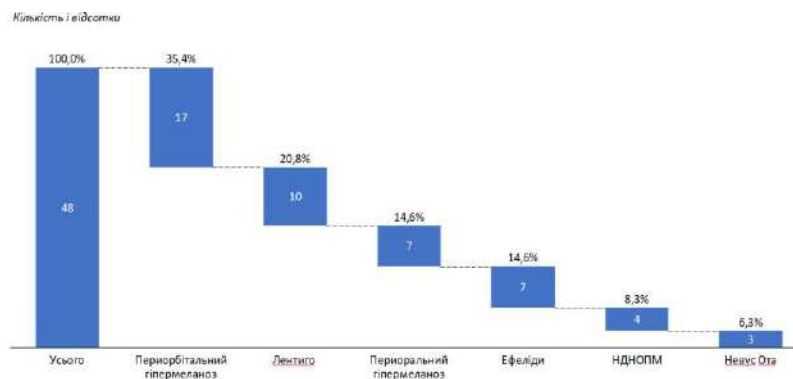


Рис. 3.6. Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за типом супутнього порушення пігментації.

Особливо цікавим був аналіз розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від виду гіпермеланозу та фототипів шкіри (табл. 3.9). Пацієнти з мелазмою та ПЗГ однаково часто зустрічалися в 1-й (I-III фототипи) та 2-й (IV-VI фототипи) групах (30 (55,5 %) і 34 (55,7 %); 24 (44,5 %) і 27 (44,3 %) відповідно; $p < 0,05$).

Таблиця 3.9

Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за типом гіпермеланозу (мелазма та постзапальна гіперпигментація) та фототипом шкіри

Тип гіпермеланозу	Усього		I-III фототипи		IV-VI фототипи	
	абс.	% за групою	абс.	% за групою	абс.	% за групою
Мелазма	64	55,6	30	55,5	34	55,7
ПЗГ	51	44,4	24	44,5	27	44,3
Усього	115	100	54	100	61	100

Периорбітальний гіпермеланоз як супутнє порушення пігментації був виявлений у 16 (59,2 %) хворих 2-ї групи та лише в 1 (4,7 %) 1-ї зі світлими фототипами шкіри ($p < 0,05$). Периоральний гіпермеланоз також достовірно частіше зустрічався в пацієнтів 2-ї групи з темними фототипами шкіри порівняно з хворими 1-ї групи зі світлими (5 (18,5 %) і 2 (2,7 %) відповідно; $p < 0,01$). Невус Ота спостерігали тільки в осіб зі світлими фототипами (3; 14,3 %), тоді як НДНОПМ частіше відмічалися в пацієнтів з темними фототипами шкіри порівняно з 1-ю групою (3 (11,1 %) і 1 (4,7 %) відповідно; $p < 0,05$). Ефеліди спостерігалися тільки в осіб зі світлими фототипами (7; 9,5 %) (табл. 3.10).

У проведених дослідженнях клінічно мелазма переважно зустрічалася на ділянках шкіри обличчя, більш схильних до сонячного впливу (лоб, верхня губа,

молярні та мандибулярні ділянки). Вогнища мелазми були симетричними, мали вигляд темних плям, точкових або зливних, розміри до 5 см, чіткі межі. Найбільш частими ділянками шкіри, що вражалися мелазмою, були щоки, верхня губа, підборіддя та лоб.

Таблиця 3.10

Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за типом гіпермеланозу (супутні порушення пігментації) та фототипом шкіри

Тип гіпермеланозу	Усього		I-III фототипи		IV-VI фототипи	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Периорбітальний гіпермеланоз	17	35,4	1	4,7	16	59,2
Лентиго	10	20,8	7	33,3	3	11,1
Периоральний гіпермеланоз	7	14,6	2	2,7	5	18,5
Ефеліди	7	14,6	7	9,5	0	0,0
НДНОПМ	4	8,3	1	4,7	3	11,1
Невус Ота	3	6,2	3	14,3	0	0,0
Усього	48	100,0	21	100,0	27	100,0

При клінічному огляді виділяли 3 типи мелазми: центрально-лицьовий, молярний і мандибулярний (рис. 3.7) [126].

Найчастішим типом мелазми в проведених спостереженнях був молярний (45; 70,3 %), що в 2-й групі зустрічався дещо частіше, ніж у 1-й (29 (79 %) і 18 (60 %) відповідно). Центрально-лицьовий тип спостерігався в 16 (13,9 %) хворих: у 1-й групі майже в 2 рази частіше, ніж у 2-й (10 (33 %) і 6 (18 %) відповідно). Мандибулярний тип мелазми був встановлений лише в 3 (2,6 %) осіб, частіше при світлих фототипах шкіри, ніж при темних (2 (6,7 %) і 1 (2,9 %)

відповідно) (табл. 3.11, рис. 3.8).

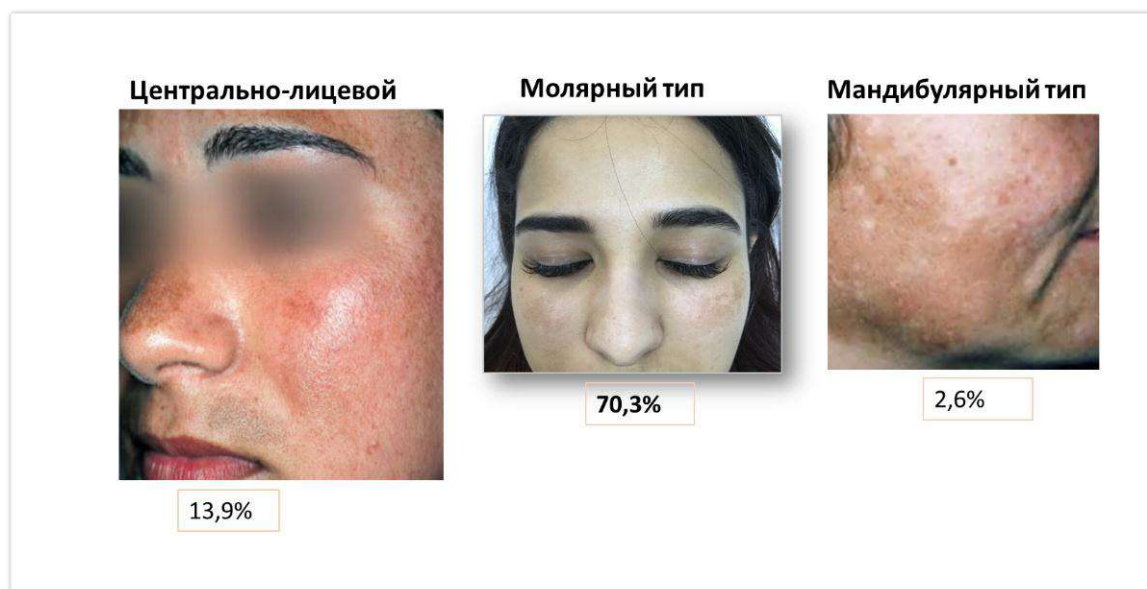


Рис. 3.7. Типи мелазми при клінічному огляді.

Таблиця 3.11

Типи мелазми в пацієнтів з різними фототипами шкіри, абс./P±m, % (95 % ДІ)

Тип мелазми	1-а група (I-III фототипи)	2-а група (IV-VI фототипи)	ϕ^* -Фішера
Центрально-лицьовий	10/33,3±8,6 (16,5-50,2)	6/17,6±6,5 (4,8-30,5)	$\phi^*=1,45$ $p=0,074$
Молярний	18/60,0±8,9 (42,5-77,5)	27/79,4±6,9 (65,8-93,0)	$\phi^*=1,71$ $p=0,044$
Мандибулярний	2/6,7±4,6 (0,0-15,6)	1/2,9±2,9 (0,0-8,6)	$\phi^*=0,71$ $p>0,05$
Усього	30/100,0	34/100,0	—

Для визначення ступеня тяжкості мелазми був проведений аналіз давності захворювання та індексу MASI (табл. 3.12).

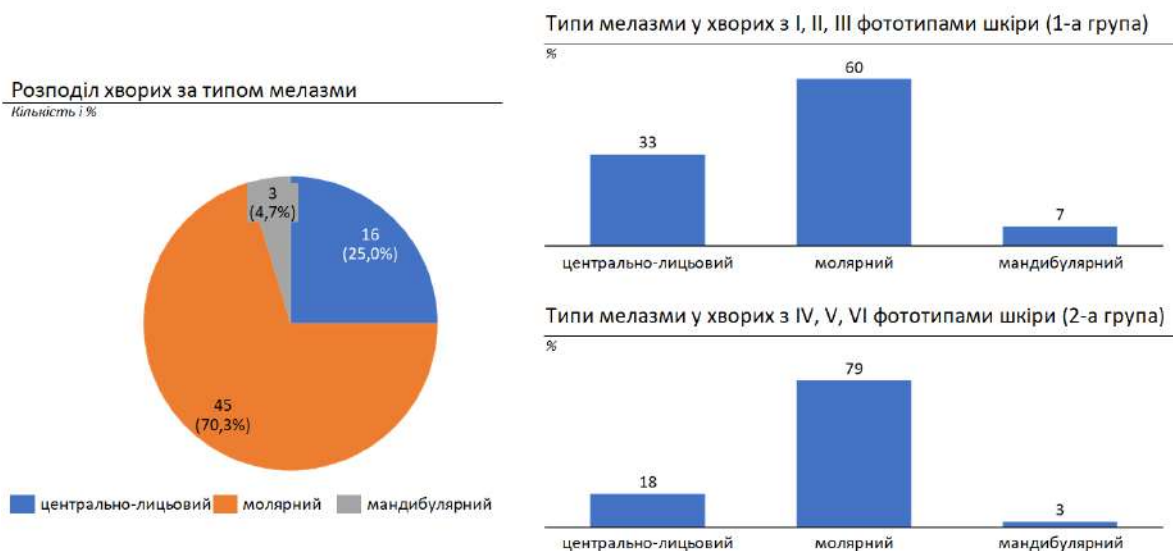


Рис. 3.8. Типи мелазми в пацієнтів з різними фототипами шкіри.

Таблиця 3.12

Показник Melasma Area Severity Index у пацієнтів з мелазмою залежно від тривалості захворювання, $M \pm sd$

Тривалість захворювання	1-а група (I-III фототипи шкіри) (n=30)	2-а група (IV-VI фототипи шкіри) (n=34)
До 6 міс.	n=3 11,6±6,3	n=3 28,1±11,0 (p=0,19)
6 міс. – 1 рік	n=9 14,0±6,8	n=8 15,6±9,4 (p=0,81)
1-5 років	n=11 10,7±6,1	n=14 21,3±9,2* (p=0,009)
5-10 років	n=6 9,4±5,3	n=9 19,3±9,4* (p=0,034)
Більше 10 років	n=1	–

Примітка. * – статистично значуща відмінність $p < 0,05$ між показниками 1-ої та 2-ої груп.

Максимально виражений індекс MASI спостерігався в пацієнтів з мелазмою та темними фототипами шкіри з давністю захворювання до 6 місяців ($(28,1 \pm 11,0)$; $p=0,19$) і 1-5 років ($(21,3 \pm 9,2)$; $p<0,05$). Звертало на себе увагу те, що за будь-якої давності хвороби індекс MASI був вищим в осіб з темними фототипами порівняно зі світлими.

У пацієнтів зі світлими фототипами шкіри максимально виражений індекс MASI відмічався за давності захворювання від 6 місяців до 1 року ($14,0 \pm 6,8$).

Отже, наведені дані показали відсутність взаємозв'язку ступеня тяжкості мелазми з давністю захворювання, але виявили його зв'язок з фототипом шкіри. У хворих з темними фототипами шкіри мелазма перебігала тяжче, ніж в осіб зі світлими.

Наведемо клінічний приклад 1.

Хвора М., 36 років, звернулася зі скаргами на зміну кольору шкіри обличчя. Вважає себе хворою впродовж 1,5 років, коли вперше у вересні помітила появу темних плям на обличчі без суб'єктивних відчуттів. Появу висипу пов'язує з вагітністю, проте після пологів пігментація не регресувала. Самостійно застосовувала різноманітні аптечні відбілюючі засоби без видимого покращення.

Менархе з 14 років. Відзначає ПМЦ після пологів. Вагітностей – 4, пологів – 3. В анамнезі відмічалася завмерла вагітність, що завершилася медичним абортom. Загальний стан задовільний, АТ – 120/75 мм рт. ст., пульс – 74 удари на хвилину.

На шкірі щік і верхньої губи відмічаються симетричні зливні плями коричневого кольору, встановлений діагноз “Мелазма, молярний тип”, індекс MASI – 31,8, DLQI – 19, фототип шкіри – IV (рис. 3.9).

При дерматоскопії вогнищ ураження були виявлені ділянки епідермальної мелазми з коричнюватою та регулярною пігментною сіткою, дермальної мелазми з відсутністю регулярності пігментної сітки та блакитно-сірим

пігментом; отже, тип вогнища був визначений як змішана мелазма. При огляді за допомогою лампи Вуда мелазма була визначена як змішана.



Рис. 3.9. Хвора М., 36 років. Мелазма, молярний тип.

При обстеженні загальні аналізи крові та сечі без патології, білірубін загальний – 13,9 ммоль/л, АЛТ – 18,72 Од/л, АСТ – 21,5 Од/л, вітамін D3 – 33,1 нг/мл. При УЗД щитоподібної залози патології не виявлено. При УЗД органів малого таза вагінальним датчиком виявлений ендометріоз.

Особливістю даного клінічного випадку є те, що мелазма розвинулася під час вагітності, відмічався прогресуючий перебіг під час вагітності та після пологів. При наступному обстеженні виявлені ПМЦ, ендометріоз.

ПЗГ в проведених дослідженнях проявилася вогнищами гіперпігментації на місці раніше існуючого гострого чи хронічного запального процесу (постакне), пошкодження шкіри (травми) з чіткими межами та розмірами від 0,5 до 4 см у діаметрі.

Причина ПЗГ зазвичай очевидна, хоча вогнища, що їй передують, іноді були непомічені пацієнтом або мали транзиторний характер. У проведеному дослідженні найбільш частою причиною ПЗГ було акне, на другому місці –

травма шкіри (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Хвора К., 30 років. Постзапальна гіперпигментація в пацієнтки з IV фототипом шкіри внаслідок травми шкіри (1 день після травми/через 7 днів після травми шкіри).

Клінічний приклад 2. Хворий А., 25 років, звернувся зі скаргами на зміну кольору шкіри обличчя. Вважає себе хворим впродовж 9 років, коли вперше помітив появу темних плям на обличчі без суб'єктивних відчуттів (рис. 3.11). Появу висипу пов'язує з регресом запальних елементів акне. Самостійно застосовував різноманітні аптечні засоби без видимого покращення.

На шкірі обох щік відмічалися несиметричні світло-коричневі макули, індекс MASI – 15,2, DLQI – 14, фототип шкіри – IV. При дерматоскопії та дослідженні за допомогою лампи Вуда вогнища були визначені як дермальні. При обстеженні загальні аналізи крові та сечі без патології, вітамін D3 – 32,9 нг/мл. Виявлене підвищення прямого білірубіну (5 ммоль/мл), АЛТ (53 Од/л). При УЗД печінки встановлена ДЖВШ за гіпокінетичним типом. В анамнезі – паразитарна інвазія шлунково-кишкового тракту (лямбліоз).

Особливістю даного клінічного випадку було те, що ПЗГ розвинулася після регресу елементів акне, відмічався тривалий персистуючий перебіг. При наступному обстеженні була виявлена ДЖВШ.

З метою визначення ступеня тяжкості гіпермеланозів (мелазми та ПЗГ), а також для проведення порівняльного аналізу перебігу гіпермеланозів шкіри обличчя в пацієнтів з темними та світлими фототипами використовувався індекс MASI, водночас враховувалися показники площі ураження, ступеня та гомогенності гіперпігментації.



Рис. 3.11. Хворий А., 25 років. Постзапальна гіперпігментація в пацієнта з IV фототипом шкіри внаслідок резолюції елементів акне (постакне).

При порівняльному аналізі розподілу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від тяжкості гіперпігментації було відмічено, що більшість хворих мали ПЗГ легкого ступеня (9; 90 %), жодний – середнього та лише 1 (10 %) – важкого. Більшість чоловіків і жінок вказували на мелазму легкого ступеня (5 (62,5 %) і 31 (55,4 %)). Її середній ступінь спостерігався в 2 (25 %) чоловіків і 19 (33,9 %) жінок, важкий – 1 (12,5 %) і 6 (10,7 %) (табл. 3.13). Така сама тенденція відмічалася при ПЗГ.

Більшість пацієнтів зі світлими (I-III) фототипами шкіри хворіли на мелазму легкого ступеня тяжкості (22; 73,3 %), жодний – важкого. 14 (41,2 %) осіб з темними (IV-VI) фототипами страждали на мелазму легкого ступеня

тяжкості, 13 (38,2 %) – середнього, 7 (20,6 %) – важкого. При ПЗГ, незалежно від фототипу шкіри, було менше пацієнтів з високим ступенем тяжкості гіпермеланозу: легкий ступінь спостерігався в 11 (45,8 %) осіб з I-III фототипами, 12 (44,4 %) – IV-VI; середній – 10 (41,7 %) і 9 (33,3 %); важкий – 3 (12,5 %) і 6 (22,2 %) відповідно (табл. 3.14).

Таблиця 3.13

Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від тяжкості гіперпігментації

Ступінь тяжкості за індексом MASI	Усього		Мелазма				ПЗГ			
			чол.		жін.		чол.		жін.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкий (1-16)	59	51,3	5	62,5	31	55,4	9	90,0	14	34,1
Середній (16,1-32)	40	34,8	2	25,0	19	33,9	0	0	19	46,3
Тяжкий (32,1-48)	16	13,9	1	12,5	6	10,7	1	10,0	8	19,5
Усього	115	100	8	100	56	100	10	100	41	100

Впродовж останнього десятиріччя підвищився інтерес дослідників до вивчення якості життя при хронічних захворюваннях як нового інтегрального показника загального стану хворого, що допомагає обрати оптимальну тактику лікування та вести моніторинг його ефективності [38,70]. ВООЗ рекомендує визначати якість життя як властивість виконувати повсякденні справи, що відповідають віку пацієнта та його/її основній ролі в суспільстві (наприклад, робота за наймом, ведення домашнього господарства, догляд за собою) [13].

З метою визначення впливу гіпермеланозів шкіри обличчя на якість життя хворих даний показник був досліджений за допомогою дерматологічного індексу якості життя DLQI. Це обґрунтований, простий і практичний опитувальник, розроблений для вимірювання зниження працездатності,

викликаною різноманітними захворюваннями шкіри [139].

Таблиця 3.14

Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за ступенем тяжкості захворювання залежно від фототипу шкіри

Ступінь тяжкості за індексом MASI	Усього		Мелазма				ПЗГ			
			I-III фототипи		IV-VI фототипи		I-III фототипи		IV-VI фототипи	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкий (1-16)	59	51,3	22	73,3	14	41,2	11	45,8	12	44,4
Середній (16,1-32)	40	34,8	8	26,6	13	38,2	10	41,7	9	33,3
Тяжкий (32,1-48)	16	13,9	0	0	7	20,6	3	12,5	6	22,2
Усього	115	100	30	100	34	100	24	100	27	100

Під час дослідження було встановлено, що в усіх обстежених хворих спостерігалось порушення якості життя. При розгляді середніх показників за кожним з 10 питань анкети найвищі результати були зафіксовані при відповіді на питання № 2, що стосується почуттів пацієнта, а також № 3 та № 4, що відносяться до повсякденного життя хворих.

Найбільше погіршення якості життя виявлене у пацієнтів з мелазмою, на другому місці перебували хворі на ПЗГ (табл. 3.15). При проведенні аналізу розподілу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від ступеня впливу захворювання на якість життя значущих особливостей не встановлено.

При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за ступенем впливу захворювання на якість життя залежно від фототипу шкіри (табл. 3.16) було відмічено, що мелазма чинила дуже сильну дію на якість життя більшості пацієнтів з темними (IV-VI) фототипами (17; 50 %) і однакових ступенів помірну та дуже сильну – зі світлими (I-III) (11 (36,7 %) і 10 (33,3 %))

відповідно; $p < 0,05$).

Таблиця 3.15

**Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за ступенем впливу
захворювання на якість життя**

Вплив на якість життя за індексом DLQI, бали	Усього		Мелазма				ПЗГ			
			чол.		жін.		чол.		жін.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Відсутність впливу (0-1)	2	1,7	0	0	0	0	1	10,0	1	2,44
Незначний вплив (2-5)	27	23,5	3	37,5	11	19,6	8	80,0	5	12,2
Помірний вплив (6-10)	36	31,3	1	12,5	16	28,6	0	0	19	46,3
Дуже сильний вплив (11-20)	43	37,4	4	50,0	23	41,1	1	10,0	15	36,6
Надзвичайно сильний вплив (21-30)	7	6,1	0	0	6	10,7	0	0	1	2,44
Усього	115	100,0	8	6,9	56	48,7	10	8,7	41	35,6

Таблиця 3.16

**Розподіл хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за ступенем впливу
захворювання на якість життя залежно від фототипу шкіри, абс./ $P \pm m$, %
(95 % ДІ)**

Вплив на якість життя за індексом DLQI, бали	Усього	Мелазма		ПЗГ	
		I-III фототипи	IV-VI фототипи	I-III фототипи	IV-VI фототипи
Відсутність впливу (0-1)	2/1,7 \pm 1,2 (0,0-4,1)	0	0	1/4,2 \pm 4,1 (0,0-12,2)	1/3,7 \pm 3,6 (0,0-10,8)

Вплив на якість життя за індексом DLQI, бали	Усього	Мелазма		ПЗГ	
		I-III фототипи	IV-VI фототипи	I-III фототипи	IV-VI фототипи
Незначний вплив (2-5)	27/23,5±4,0 (15,7-31,2)	8/26,7±8,1 (10,8-42,5)	6/17,6±6,5 (4,8-30,5)	6/25,0±8,8 (7,7-42,3)	7/25,9±8,4 (9,4-42,5)
Помірний вплив (6-10)	36/31,3±4,3 (22,8-39,8)	11/36,7±8,8 (19,4-53,9)	6/17,6±6,5 (4,8-30,5)	12/50,0±10,2 (30,0-70,0)	7/25,9±8,4 (9,4-42,5)
Дуже сильний вплив (11-20)	43/37,4±4,5 (28,5-46,2)	10/33,3±8,6 (16,5-50,2)	17/50,0±8,6 (33,2-66,8)	5/20,8±8,3 (4,6-37,1)	11/40,7±9,5 (22,2-59,3)
Надзвичайно сильний вплив (21-30)	7/6,1±2,2 (1,7-10,5)	1/3,3±3,3 (0,0-9,8)	5/14,7±6,1 (2,8-26,6)	0	1/3,7±3,6 (0,0-10,8)
Усього	115/100,0	30/26,1	34/29,6	24/20,9	27/23,5

Середній показник якості життя був вищим в осіб, які страждають на мелазму від 5 до 10 років ((13±7) балів), тоді як коротші строки захворювання відповідали нижчим значенням індексу якості життя: від 6 місяців до 1 року – (10±3) балів.

При ПЗГ такого взаємозв'язку виявлено не було: загальний показник якості життя був приблизно однаковим у групах хворих з тривалістю захворювання до 6 місяців ((8±3) балів), від 6 місяців до 1 року ((9±5) балів), від 1 до 5 років ((10±5) балів) і мінімальним у групі пацієнтів з тривалістю хвороби від 5 до 10 років ((7±5) балів; $p < 0,05$).

**Показники якості життя у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя
залежно від тривалості захворювання, M±sd**

Тривалість захворювання	Мелазма			ПЗГ		
	I-III фототипи	IV-VI фототипи	всього (n=64)	I-III фототипи	IV-VI фототипи	всього (n=51)
До 6 міс.	n=3 10±3	n=3 15±2	n=6 12±4	n=2	n=2	n=4 8±3
Від 6 міс. до 1 року	n=9 10±4	n=8 10±3	n=17 10±3	n=7 8±4	n=6 11±5	n=13 9±5
Від 1 до 5 років	n=11 9±5	n=14 13±6	n=25 11±6	n=10 9±4	n=12 11±6	n=22 10±5
Від 5 до 10 років	n=6 8±5	n=9 16±7	n=15 13±7	n=4 6±5	n=6 7±6	n=10 7±5* p=0,048
Більше 10 років	n=1	–	n=1	n=1	n=1	n=2
Усього	n=30 9±4	n=34 13±6	n=64 11±6	n=24 8±4	n=27 10±6* p=0,047	n=51 9±5* p=0,036

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні між групами.

Висновки до розділу 3

1. При гендерному аналізі розподілу хворих залежно від виду гіпермеланозу було встановлено, що ПЗГ дещо частіше спостерігалася в чоловіків (55,5 %), ніж у жінок (42,3 %). Мелазма в жінок відмічалася трохи частіше (57,7 %), ніж у чоловіків (44,5 %).

2. При гендерно-видовому аналізі було встановлено, що родинна

обтяженість при мелазмі спостерігалася дещо частіше, ніж при ПЗГ (56,2 % і 37,2 % відповідно), та була майже однаковою у чоловіків та жінок (30 % і 48,4 % відповідно; $p < 0,05$).

3. При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від давності захворювання було отримано, що в проведених спостереженнях переважали пацієнти, які хворіли від 1 до 5 років (41 %): трохи частіше чоловіки (44 %), ніж жінки (40 %) ($p < 0,05$).

4. При оцінці тригерних факторів, що сприяли розвитку та загостренню гіпермеланозів шкіри обличчя, були виділені УФ вплив, вагітність, прийом оральних контрацептивів, вплив психоемоційних факторів (нестача сну), травма шкіри. Пацієнти зі світлими фототипами шкіри відмічали вплив УФ світла й інфекційних факторів на розвиток гіпермеланозів шкіри обличчя частіше, ніж особи з темними, водночас хворі з темними фототипами шкіри вказували на вплив вагітності та травми шкіри на розвиток гіпермеланозів шкіри обличчя частіше, ніж пацієнти зі світлими. Прийом оральних контрацептивів і психоемоційні фактори не мали значних відмінностей у хворих зі світлими та темними фототипами шкіри та зустрічалися однаково часто.

5. При комплексному клініко-лабораторному й інструментальному обстеженні в усіх пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя була виявлена та чи інша коморбідна та супутня патологія. Привертало увагу те, що ПМЦ спостерігалися у 18,5 % жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя: достатньо часто як при ПЗГ (21,9 %), так і мелазмі (19,6 %). СГА був виявлений у 19,6 % пацієток: частіше при ПЗГ (21,9 %), ніж при мелазмі (17,8 %). СПКЯ спостерігався в кожній шостій жінки (15,5 %): частіше при ПЗГ (19,5 %), ніж при мелазмі (12,5 %). Гіпотиреоз однаково часто відмічався у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя чоловіків і жінок (5,5 % і 5,15 % відповідно), тоді як гіпертиреоз був виявлений тільки в жінок (6,2 %): при мелазмі майже в 4 рази частіше, ніж при ПЗГ (8,9 % і 2,4 % відповідно). Залізодефіцитна анемія

спостерігалася в кожній третій жінки з гіпермеланозом шкіри обличчя (32,9 %) і кожного десятого чоловіка (11,1 %). Паразитарна інвазія частіше відмічалася в чоловіків (11,1 %), ніж у жінок (1,03 %).

6. При вивченні сполучених гіпермеланозів шкіри обличчя в 41,7 % хворих були виявлені інші порушення пігментації у вигляді невусу Ота (6,25 %), НДНОПМ (8,3 %), ефелідів (14,5 %), периорального (14,5 %) і периорбітального (35,4 %) гіпермеланозів.

7. При аналізі розподілу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від виду та фототипів шкіри було встановлено, що хворі на мелазму та ПЗГ однаково часто зустрічалися в 1-й (I-III фототипи) та 2-й (IV-VI фототипи) групах (55,5 % і 55,7 %; 44,5 % і 44,3 % відповідно; $p < 0,05$).

8. При клінічному огляді найчастішим типом мелазми був молярний (70,3 %), що в 2-й групі зустрічався дещо частіше, ніж у 1-й (79 % і 60 % відповідно). Центральньо-лицьовий тип спостерігався в 13,9 % хворих: у 1-й групі майже вдвічі частіше, ніж у 2-й (33 % та 18 % відповідно). Мандибулярний тип мелазми був встановлений лише в 2,6 % осіб, значно частіше при світлих фототипах шкіри, ніж при темних (7 % і 3 % відповідно).

9. Для визначення ступеня тяжкості мелазми був проведений аналіз давності захворювання й індексу MASI. Максимально виражений індекс MASI спостерігався в пацієнтів з мелазмою та темними фототипами шкіри з давністю захворювання до 6 місяців ($(28,1 \pm 11,0)$; $p = 0,19$) і 1-5 років ($(21,3 \pm 9,2)$; $p < 0,05$). Звертало на себе увагу те, що за будь-якої давності хвороби індекс MASI був вищим в осіб з темними фототипами порівняно зі світлими. У пацієнтів зі світлими фототипами шкіри максимально виражений індекс MASI відмічався за давності захворювання від 6 місяців до 1 року ($14,0 \pm 6,8$). Отже, були встановлені відсутність взаємозв'язку ступеня тяжкості мелазми з давністю захворювання та наявність його зв'язку з темними фототипами шкіри, тобто у хворих з темними фототипами шкіри мелазма перебігала тяжче, ніж в осіб зі

світлими.

10. При порівняльному аналізі розподілу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від тяжкості гіперпігментації було відмічено, що більшість хворих серед чоловіків і жінок мали ПЗГ легкого ступеня (90 %), жодний – середнього та лише 10 % – тяжкого. Більшість чоловіків і жінок вказували на мелазму легкого ступеня (62,5 % та 55,4 %). Її середній ступінь спостерігався у 25 % чоловіків і 33,9 % жінок, важкий – у 12,5 % і 10,7 %. Така сама тенденція відмічалася при ПЗГ.

11. Більшість пацієнтів зі світлими (I-III) фототипами шкіри хворіли на мелазму легкого ступеня тяжкості (73,3 %), жодний – важкого ступеня. 41,2 % осіб з темними (IV-VI) фототипами страждали на мелазму легкого ступеня тяжкості, 38,2 % – середнього, 20,6 % – важкого. При ПЗГ, незалежно від фототипу шкіри, було менше пацієнтів з високим ступенем тяжкості гіпермеланозу: легкий ступінь спостерігався у 45,8 % осіб з I-III фототипами, 44,4 % – IV-VI; середній – 41,7 % і 33,3 %; важкий – 12,5 % і 22,2 % відповідно.

12. Встановлено, що в усіх обстежених хворих відмічалось порушення якості життя. Найбільше погіршення якості життя було виявлене в групі пацієнтів з мелазмою, на другому місці перебували особи з ПЗГ.

13. При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за ступенем впливу захворювання на якість життя залежно від фототипу шкіри було відмічено, що мелазма чинила дуже сильну дію на якість життя більшості пацієнтів з темними (IV-VI) фототипами (50 %) і однакових ступенів помірно та дуже сильну – зі світлими (I-III) (36,7 % і 33,3 % відповідно, $p < 0,05$).

14. ПЗГ помірно впливала на якість життя більшості хворих з I-III фототипами (50 %), дуже сильно – IV-VI (40,7 %) ($p < 0,01$). Вона практично не чинила дуже сильного впливу на якість життя пацієнтів незалежно від фототипу їхньої шкіри (3,7 %).

15. Середній показник якості життя був вищим в осіб, які страждають

на мелазму від 5 до 10 років ((13±7) балів), тоді як коротші строки захворювання відповідали нижчим значенням індексу якості життя: від 6 місяців до 1 року – (10±3) балів. При ПЗГ такого взаємозв'язку виявлено не було: загальний показник якості життя був приблизно однаковим у групах хворих з тривалістю захворювання до 6 місяців ((8±3) балів); від 6 місяців до 1 року ((9±5) балів), від 1 до 5 років ((10±5) балів), і мінімальним у групі пацієнтів з тривалістю хвороби від 5 до 10 років ((7±5) балів; $p < 0,05$).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Качество жизни пациентов с мелазмой. Дерматол. та венерол. 2017;77(3):76-80.
2. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Этиологическое типирование гипермеланозов кожи лица у пациентов с различными фототипами. Дерматолог. 2018;2:24-31.

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ
ГІПЕРМЕЛАНОЗАХ РІЗНОМАНІТНОГО ГЕНЕЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД
ФОТОТИПІВ ШКІРИ

При визначенні глибини залягання пігменту за допомогою лампи Вуда було встановлено, що епідермальний гіпермеланоз спостерігався в 46 (40 %) хворих, дермальний – 37 (32,2 %), змішаний – 25 (21,7 %), невизначений – 7 (6,1 %).

Особливий інтерес становив порівняльний аналіз виявлення глибини залягання пігменту залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя та фототипу шкіри за допомогою лампи Вуда (табл. 4.1, 4.2) та дерматоскопії (табл. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.1

Глибина залягання пігменту за допомогою лампи Вуда залежно від виду
гіпермеланозу при I-III фототипах

Вид гіпермеланозу	Глибина залягання пігменту							
	епідермальна		дермальна		змішана		невизначена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мелазма	17	57	8	27	5	17	0	0
ПЗГ	13	54	7	29	4	17	0	0

Таблиця 4.2

Глибина залягання пігменту за допомогою лампи Вуда залежно від виду
гіпермеланозу при IV-VI фототипах

Вид гіпермеланозу	Глибина залягання пігменту							
	епідермальна		дермальна		змішана		невизначена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мелазма	8	24	13	38	11	32	2	6

Вид гіпермеланозу	Глибина залягання пігменту							
	епідермальна		дермальна		змішана		невизначена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЗГ	8	30	9	33	5	19	5	19

Таблиця 4.3

Глибина залягання пігменту за допомогою дерматоскопії залежно від виду гіпермеланозу при I-III фототипах

Вид гіпермеланозу	Глибина залягання пігменту					
	епідермальна		дермальна		змішана	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мелазма	13	43	1	3	16	53
ПЗГ	11	46	6	25	7	29

Таблиця 4.4

Глибина залягання пігменту за допомогою дерматоскопії залежно від виду гіпермеланозу при IV-VI фототипах

Вид гіпермеланозу	Глибина залягання пігменту					
	епідермальна		дермальна		змішана	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мелазма	8	24	2	6	24	71
ПЗГ	7	26	13	48	7	26

Використання дерматоскопії дозволило ідентифікувати змішану глибину залягання пігменту при мелазмі в 16 (53 %) осіб з I-III фототипами, лампи

Вуда – лише в 5 (17 %). Дермальна глибина залягання пігменту при I-III фототипах за допомогою дерматоскопії була визначена лише в 1 (3 %) пацієнта з мелазмою, лампи Вуда – 8 (27 %). Епідермальна глибина залягання пігменту при дерматоскопії була встановлена в 13 (43 %) осіб з мелазмою та I-III фототипами, лампи Вуда – 17 (57 %).

Аналогічна тенденція простежувалася в пацієнтів з ПЗГ. Змішана глибина залягання пігменту за умови використання дерматоскопії була показана в 7 (29 %) хворих, лампи Вуда – 4 (17 %). Дермальна глибина залягання пігменту була відмічена в 6 (25 %) і 7 (29 %) осіб відповідно, епідермальна – 11 (46 %) і 13 (54 %).

Особливо практично значущим був порівняльний аналіз глибини залягання пігменту у хворих з темними типами шкіри (IV-VI фототипи). Невизначений тип залягання пігменту при дослідженні лампою Вуда при мелазмі спостерігався в 2 (6 %) пацієнтів, ПЗГ – 5 (19 %). Використання дерматоскопії дозволило ідентифікувати глибину залягання пігменту в усіх випадках. Водночас дермальне залягання пігменту при мелазмі за допомогою лампи Вуда було визначене в 13 (38 %) хворих, дерматоскопії – лише в 2 (6 %) ($p < 0,05$). Епідермальна глибина залягання пігменту при мелазмі в пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри при використанні лампи Вуда та дерматоскопії істотно не відрізнялася ($p < 0,001$). Змішана глибина залягання пігменту була підтверджена при застосуванні дерматоскопії в 24 (71 %) хворих на мелазму, лампи Вуда – лише в 11 (32 %). Співставні результати були отримані при дослідженні ПЗГ в пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри ($p < 0,05$).

Був вивчений ступінь вираженості судинної ознаки залежно від виду гіпермеланозу та фототипу шкіри (табл. 4.5).

В обох групах при ПЗГ судинна ознака була більш вираженою, ніж при мелазмі (в 6 (25 %) і 9 (33 %) хворих відповідно).

Ступінь вираженості судинної ознаки залежно від виду гіпермеланозу та фототипу шкіри

Вид гіпермеланозу	Фототип шкіри			
	I-III		IV-VI	
	абс.	%	абс.	%
Мелазма	4	13	7	20
ПЗГ	6	25	9	33

Отже, під лампою Вуда варіації епідермальної пігментації були помітніші, а зміни дермальної пігментації спостерігалися менш виражено чи взагалі не визначалися (рис. 4.1-4.5). Контраст між ураженою та нормальною шкірою значно знижений і навіть непомітний порівняно з оглядом при звичайному освітленні, тоді як при дерматоскопічному дослідженні дуже ясно візуалізувалися як компоненти дермальної пігментації, так і їхнє розташування в усіх шарах шкіри при всіх фототипах. Цей метод дозволив провести об'єктивну класифікацію мелазми, оскільки при дерматоскопії відтінок меланіну визначався доволі точно та на нього не впливали фактори, як-от фототип шкіри пацієнта, зміни судин або використання топічних препаратів. Дерматоскопія також дає можливість візуалізувати судинні зміни в шкірі пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя.

Комплексний порівняльний аналіз дерматоскопічних ознак дозволив відмітити, що при дермальній мелазмі частіше спостерігалася псевдоретикулярна сітка, серед дерматоскопічних ознак переважали коричневі гранули, глобули та крапки пігменту, абочні та кільцеподібні структури, зони перифолікулярного просвітлення. Було встановлено, що неконтактна дерматоскопія з використанням поляризованого світла краща для візуалізації

судинних дерматоскопічних ознак, що відповідає спостереженням інших дослідників.



Рис. 4.1. Неконтактна дерматоскопія з використанням поляризованого світла, візуалізація дерматоскопічних ознак дермальної мелазми: коричневі гранули, глобули та крапки пігменту, абочні та кільцеподібні структури, зони перифолікулярного просвітлення.

Використання лампи Вуда в практиці ведення хворих на гіпермеланози шкіри обличчя виявилось дуже корисним при проведенні процедури хімічного пілінгу. Додавання 20 % саліцилової кислоти до розчину пілінгу в співвідношенні 1:5 дозволяло спостерігати зеленувате світіння під лампою Вуда в ділянках його нанесення й уникати повторного застосування чи пропусків деяких ділянок (рис. 4.6).

Отже, за результатами проведеного дослідження було показано, що дерматоскопія є найбільш точним і зручним методом рутинного обстеження, контролю й оцінки результатів лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя при всіх фототипах. Лампу Вуда доцільно використовувати як допоміжний метод для діагностики гіпермеланозів у пацієнтів з I-III фототипами шкіри й як метод контролю якості проведення хімічного пілінгу.



Рис. 4.2. Епідермальний тип мелази. Зліва направо: фото при денному світлі; фото під лампою Вуда; фото при дерматоскопії: візуалізуються коричнювата та регулярна дифузна ретикулярна пігментна сітка, множинні фолікули.



Рис. 4.3. Епідермальний тип мелази з судинним компонентом. Зліва направо: фото при денному світлі; фото під лампою Вуда; фото при дерматоскопії: коричнювата та регулярна дифузна ретикулярна пігментна сітка, розгалужені телеангіоектазії з широкими та нечіткими судинами – ознака фотопшкодження шкіри обличчя.

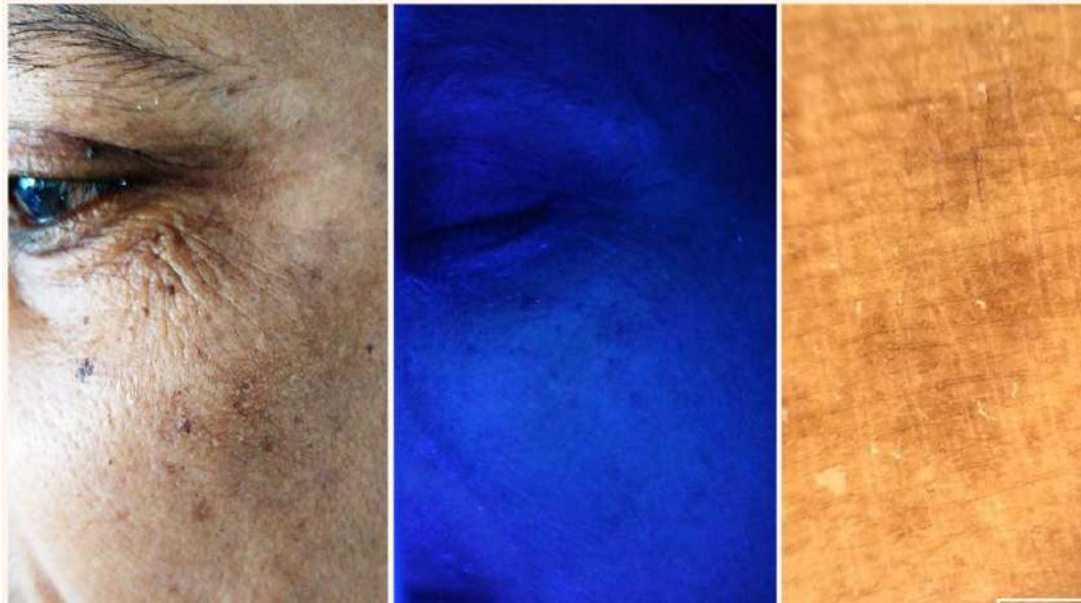


Рис. 4.4. Дермальний тип мелазми. Зліва направо: фото при денному світлі; фото під лампою Вуда; фото при дерматоскопії: нерегулярна псевдоретикулярна пігментація сіро-коричневого відтінку.



Рис. 4.5. Змішаний тип мелазми. Зліва направо: фото при денному світлі; фото під лампою Вуда; фото при дерматоскопії: сполучення ділянок коричневатого та регулярної дифузної ретикулярної пігментної сітки з нерегулярною псевдоретикулярною пігментацією сіро-коричневого відтінку.



Рис. 4.6. Проведення пілінгу (саліцилова кислота 20 %) під лампою Вуда. На фото чітко помітні ділянки нерівномірного нанесення пілінгу.

При дерматоскопічному обстеженні було показано, що при мелазмі, незалежно від світлого чи темного фототипів шкіри, переважали епідермальна й епідермо-дермальна глибина залягання пігменту (лише в 2 (6 %) осіб з гіпермеланозами шкіри обличчя при IV-VI фототипах був виявлений дермальний тип мелазми), тоді як при ПЗГ однаково часто зустрічалися епідермальна, дермальна та змішана глибина залягання пігменту. Тому з метою оптимізації тактики ведення пацієнтів з мелазмою в дослідженні було запропоновано виділяти наступні типи даного гіпермеланозу: епідермальний, змішаний і мелазма з судинним компонентом. Визначення типу гіпермеланозу може істотно оптимізувати вибір тактики лікування хворих.

Висновки до розділу 4

1. При визначенні глибини залягання пігменту за допомогою лампи Вуда було встановлено, що епідермальний гіпермеланоз спостерігався у 40 %, дермальний – у 32,2 %, змішаний – у 21,7 %, невизначений – у 6,1 % хворих.

2. Використання дерматоскопії дозволило ідентифікувати змішану глибину залягання пігменту при мелазмі у 53 % осіб з I-III фототипами, лампи

Вуда – лише в 17 %. Дермальна глибина залягання пігменту при I-III фототипах за допомогою дерматоскопії була визначена лише у 3 % пацієнтів з мелазмою, лампи Вуда – 27 %. Епідермальна глибина залягання пігменту при дерматоскопії була встановлена у 43 % осіб з мелазмою та I-III фототипами, лампи Вуда – у 57 %.

3. Аналогічна тенденція простежувалася в пацієнтів з ПЗГ. Змішана глибина залягання пігменту за умови використання дерматоскопії була показана у 29 % хворих, лампи Вуда – у 17 %. Дермальна глибина залягання пігменту була відмічена у 25 % і 29 % осіб відповідно, епідермальна – у 46 % і 54 %.

4. Особливо практично значущим був порівняльний аналіз глибини залягання пігменту у хворих з темними типами шкіри (IV-VI фототипи). Невизначений тип залягання пігменту при дослідженні лампою Вуда при мелазмі спостерігався у 6 % пацієнтів, ПЗГ – у 19 %. Використання дерматоскопії дозволило ідентифікувати глибину залягання пігменту в усіх випадках. Водночас дермальне залягання пігменту при мелазмі за допомогою лампи Вуда було визначене у 38 % хворих, дерматоскопії – лише у 6 % ($p < 0,05$). Епідермальна глибина залягання пігменту при мелазмі в пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри при використанні лампи Вуда та дерматоскопії істотно не відрізнялася ($p < 0,001$). Змішана глибина залягання пігменту була підтверджена при застосуванні дерматоскопії у 71 % хворих на мелазму, лампи Вуда – лише в 32 %. Співставні результати були отримані при дослідженні ПЗГ у пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри ($p < 0,05$).

5. Під лампою Вуда варіації епідермальної пігментації були помітніші, а зміни дермальної пігментації спостерігалися менш виражено чи взагалі не визначалися. Контраст між ураженою та нормальною шкірою значно знижений і навіть непомітний порівняно з оглядом при звичайному освітленні, тоді як при дерматоскопічному дослідженні дуже ясно візуалізувалися як компоненти дермальної пігментації, так і їхнє

розташування в усіх шарах шкіри при всіх фототипах, дерматоскопія також дала можливість візуалізувати судинні зміни в шкірі пацієнтів з гіпермеланозами. Цей метод дозволив провести об'єктивну класифікацію мелази, оскільки при дерматоскопії відтінок меланіну визначався доволі точно та на нього не впливали фактори, як-от фототип шкіри пацієнта, зміни судин або використання топічних препаратів.

6. За результатами проведеного дослідження було показано, що дерматоскопія є найбільш точним і зручним методом рутинного обстеження, контролю й оцінки результатів лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя при всіх фототипах. Лампу Вуда доцільніше використовувати як допоміжний метод для діагностики гіпермеланозів шкіри обличчя в пацієнтів з I-III фототипами шкіри.

7. При дерматоскопічному обстеженні лише у 6% осіб з гіпермеланозами шкіри обличчя при IV-VI фототипах був виявлений дермальний тип мелази. Тому з метою оптимізації тактики ведення пацієнтів з мелазмою в дослідженні було запропоновано виділяти наступні типи даного гіпермеланозу: епідермальний, змішаний і мелазма з судинним компонентом. Визначення типу гіпермеланозу може істотно оптимізувати вибір тактики лікування хворих.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Шелемба ЕИ. Оптимизация метода лечения пациентов с гипермеланозами кожи лица при разных фототипах. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2018;4:63-70.
2. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Оценка дермоскопической диагностики мелазмы в сравнении с использованием лампы Вуда. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):71-5.
3. Shelemba EI. Types of facial hypermelanoses based on etiological factor and clinical signs. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 18th Dubai World

Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2018 March 19-21; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences& Exhibitions Organisation Est.; 2018. p. 109.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНІ ТА БІОХІМІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРМЕЛАНОЗИ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ

Комплексні клініко-гормональні та біохімічні зіставлення були проведені в пацієнтів з різноманітними видами гіпермеланозів шкіри обличчя (в 64 осіб з мелазмою та 51 – ПЗГ), а також у 25 здорових людей (16 жінок і 9 чоловіків) контрольної групи.

Усім хворим на гіпермеланози шкіри обличчя в дослідження включався біохімічний аналіз крові з визначенням загального білка, білкових фракцій, загального білірубину, активності АЛТ, АСТ, ГГТ, алкалінфосфатази. Вказані дослідження виконувалися до призначення терапії з метою оцінки функціонального стану печінки, гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи та D-статусу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя (табл. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.1

Біохімічні показники у жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя, $M \pm sd$

Показник	Хворі на мелазму (n=49)	Хворі на ПЗГ (n=48)	Група контролю (n=16)
Загальний білок (66-87 г/л)	63,2±2,9*	65,1±2,4*	75,4±4,6
Альбумін (35-52 г/л)	44,2±2,9	41,4±2,3*	47,4±1,9
Глобулін (15-31 г/л)	26,1±3,3	25,8±1,9	25,6±2,4
Загальний білірубін (8,5-25,5 мкмоль/л)	16,8±1,1*	16,3±1,5	13,5±1,2
АЛТ (0-40 Од/л)	24,4±2,5	25,6±1,4	23,5±2,4
АСТ (0-41 Од/л)	18,4±1,4	18,7±1,2	18,0±1,6
АФ (35-104 Од/л)	45,1±3,9	48,3±3,5	39,4±3,7
ГГТ (5-36 Од/л)	17,3±2,9	17,12±2,3	18,1±2,1

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

Біохімічні показники в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя, М±sd

Показник	Хворі на мелазму (n=5)	Хворі на ПЗГ (n=13)	Група контролю (n=9)
Загальний білок (66-87 г/л)	72,4±2,3	72,1±2,4	79,6±3,6
Альбумін (35-52 г/л)	45,2±2,8	46,4±3,1	48,8±3,2
Глобулін (15-31 г/л)	25,6±2,3	26,7±1,7	28,6±2,2
Загальний білірубін (8,5-25,5 мкмоль/л)	24,9±1,5	27,9±1,2*	23,6±1,8
АЛТ (0-40 Од/л)	38,4±1,4	39,9±1,2*	36,5±1,2
АСТ (0-41 Од/л)	20,4±1,3	21,7±1,7*	22,1±1,8
АФ (35-104 Од/л)	43,6±2,3	44,2±1,6	41,2±1,8
ГГТ (15-106 Од/л)	20,1±1,7	19,8±1,9	19,2±1,4

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

При оцінці біохімічних показників у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя були встановлені достовірні відмінності даних порівняно зі здоровими особами в контролі. Характерними порушеннями були наступні: розвиток цитолітичного синдрому за рахунок підвищення показників АЛТ та загального білірубіну, переважно в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя (загальний білірубін: (24,9±1,5) при мелазмі, (27,9±1,2) – при ПЗГ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою); АЛТ – (38,4±1,4) та (39,9±1,2) відповідно ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою)); порушення білоксинтезуючої функції печінки зі зменшенням показника загального білка, переважно в жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя (загальний білок: (63,2±2,9) при мелазмі, (65,1±2,4) – при ПЗГ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою); альбумін – (44,2±2,9) і (41,4±2,3) відповідно ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою)).

Порушення біохімічних показників печінки були виявлені в 57 (49,6 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя (табл. 5.3).

Найчастіше спостерігалось підвищення загального білірубіну (21; 18,3 %), дещо частіше в пацієнтів з ПЗГ (10; 20 %), ніж з мелаемою (11; 17 %). Збільшення АЛТ відмічалось в 14 (12,2 %) хворих, дещо частіше при мелаемі (9; 14 %), ніж при ПЗГ (5; 10 %).

Таблиця 5.3

Зміни біохімічних показників у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя

Показник	Тренд показника	Хворі на мелаему (n=64)		Хворі на ПЗГ (n=51)		Усього (n=115)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Білірубін загальний	зниження	0	0	0	0	0	0
	підвищення	11	17	10	20	21	18,3
АЛТ	зниження	0	0	0	0	0	0
	підвищення	9	14	5	10	14	12,2
АСТ	зниження	0	0	0	0	0	0
	підвищення	1	1,5	0	0	1	0,87
АФ	зниження	1	1,5	1	2	2	1,74
	підвищення	2	3	2	4	4	3,5
ГГТ	зниження	7	11	4	8	11	9,6
	підвищення	4	6	0	0	4	3,5
Усього, порушення біохімії		35	55	22	43	57	49,6

З патогенетичних позицій однією з причин формування гіпермеланозів шкіри обличчя є порушення гормонального гомеостазу, водночас низка гормонів безпосередньо впливають на процеси меланогенезу (естрогени, Прог), тоді як дія тиреоїдних гормонів, вітаміну D реалізується опосередковано, шляхом змін синтезу,

секреції та біодоступності статевих стероїдів, модифікації рецептивності тканин. Зміна функціональної активності щитоподібної залози виступає своєрідним пусковим моментом для різноманітних порушень метаболічного, гормонального, неврологічного й імунного статусів. При дефіциті тиреоїдних гормонів відбувається порушення продукції тропних гормонів гіпофізу з розвитком гіперпролактинемії, зниженням стероїдогенезу, недостатністю лютеїнової фази менструального циклу. Водночас функціональні розлади репродуктивної системи зі зміною рівнів статевих стероїдних і гонадотропних гормонів зі свого боку можуть слугувати одним з факторів розвитку патології щитоподібної залози [73]. Усе вищезазначене зумовило проведення диференційованої порівняльної оцінки функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та тиреоїдної систем у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Рівні гормонів щитоподібної залози у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, $M \pm sd$

Показник	Хворі на мелазму		Хворі на ПЗГ		Група контролю	
	жін. (n=49)	чол. (n=5)	жін. (n=48)	чол. (n=13)	жін. (n=16)	чол. (n=9)
ТТГ (0,4-4,0 мкМО/мл)	4,2±0,6*	3,1±0,2	3,1±0,8	3,0±0,7	2,2±0,8	2,7±0,6
Т3 (3,1-6,8 пмоль/л)	5,6±1,5	5,0±0,4	5,5±1,4	5,1±0,6	6,0±1,1	5,4±0,5
Т4 (12,0-22,0 пмоль/л)	12,1±1,6*	15,0±0,3	14,7±0,7	14,5±1,1	15,6±0,5	14,9±0,7

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

При оцінці показників гормонів щитоподібної залози у хворих на

гіпермеланози шкіри обличчя були встановлені достовірні відмінності порівняно зі здоровими особами в контролі, достовірно частіше в жінок з мелазмою: збільшення рівня ТТГ ($(4,2 \pm 0,6)$; $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою) та зниження рівня Т4 ($(12,1 \pm 1,6)$; $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою).

При дослідженні рівнів гормонів щитоподібної залози у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя було виявлене підвищення рівня ТТГ (6; 5,2 %), значно частіше в осіб з мелазмою (5; 8 %), ніж з ПЗГ (1; 2 %). Т4 був знижений у 6 (5,2 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки серед осіб з мелазмою (6; 9 %). Підвищення рівня Т4 спостерігалось лише в 2 (1,7 %) пацієнтів і тільки при мелазмі (2; 3 %) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Зміни гормонів щитоподібної залози у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя

Показник	Тренд показника	Хворі на мелазму (n=64)		Хворі на ПЗГ (n=51)		Усього (n=115)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТТГ	зниження	2	3	0	0	2	1,7
	підвищення	5	8	1	2	6	5,2
Т3	зниження	0	0	0	0	0	0
	підвищення	1	2	0	0	1	0,87
Т4	зниження	6	9	0	0	6	5,2
	підвищення	2	3	0	0	2	1,7

Особливо цікавим був аналіз змін рівнів статевих гормонів у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя (табл. 5.6, 5.7).

Підвищення Прог було встановлене в 32 (27,8 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки в жінок; значно частіше в пацієнтів з мелазмою, ніж з

ПЗГ (у 23 (41 %) і 9 (22 %) відповідно; $p < 0,05$). Збільшення Пр було виявлене в 23 (20 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки в жінок; значно частіше при ПЗГ, ніж при мелазмі (у 13 (32 %) та 10 (18 %) відповідно; $p < 0,01$).

Таблиця 5.6

**Рівні статевих гормонів у жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя,
M±sd**

Показник	Хворі на мелазму (n=49)	Хворі на ПЗГ (n=48)	Група контролю (n=16)
ФСГ (3,5-12,5 мМО/мл)	6,1±1,8*	7,5±1,4	10,4±1,1
ЛГ (2,4-12,6 мМО/мл)	6,8±1,4	6,5±1,3	6,3±0,6
Е2 (12,5-166 нг/мл)	54,8±2,1	52,6±2,2	56,7±1,7
Прог (0,2-1,5 нг/мл)	1,8±0,5*	1,6±0,4*	0,6±0,3
Пр (4,79-23,3 нг/мл)	20,8±1,6	22,9±1,6*	18,5±1,4
Тестостерон загальний (<0,436 нг/мл)	0,41±0,06*	0,43±0,09*	0,19±0,08
Тестостерон вільний (0,0-2,85 нг/мл)	1,7±0,8	1,6±0,3	1,58±0,4

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

Зниження ФСГ статистично значуще частіше спостерігалось в пацієток з мелазмою ((6,1±1,8); $p < 0,05$), ніж з контрольної групи (10,4±1,1). Підвищення Прог частіше відмічалось серед жінок з мелазмою ((1,8±0,5); $p < 0,05$) і ПЗГ ((1,6±0,4); $p < 0,05$) порівняно з контролем (0,6±0,3). Збільшення Пр достовірно частіше зустрічалось серед пацієток з ПЗГ ((22,9±1,6); $p < 0,05$), ніж з контрольної групи (18,5±1,4). Підвищення загального тестостерону статистично значуще частіше спостерігалось серед хворих на мелазму ((0,41±0,06); $p < 0,05$) і ПЗГ ((0,43±0,09); $p < 0,05$) порівняно з контролем (0,19±0,08).

Рівні статевих гормонів у чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя,**M±m**

Показник	Хворі на мелазму (n=5)	Хворі на ПЗГ (n=13)	Група контролю (n=9)
ФСГ (1,5-12,4 мМО/мл)	8,7±1,3	7,5±1,7	8,3±0,9
ЛГ (1,7-8,6 мМО/мл)	3,8±0,4	4,5±0,3	4,3±0,5
Е2 (<44,6 нг/мл)	24,8±3,1	29,1±2,1	26,7±2,7
Прог (0,1-1,0 нг/мл)	0,6±0,3	0,6±0,1	0,5±0,2
Пр (4,0-15,2 нг/мл)	10,8±0,5	11,2±0,5	10,5±0,8
Тестостерон загальний (2,49-8,36 нг/мл)	8,4±0,4*	7,9±0,2	7,3±0,3
Тестостерон вільний (1,0-28,28 нг/мл)	25,7±2,4*	20,6±1,9	19,5±1,1

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

Зниження ФСГ спостерігали в 21 (18,2 %) пацієнта з гіпермеланозами шкіри обличчя, значно частіше при мелазмі (в 15 (27 %) жінок та 1 (13 %) чоловіка; $p < 0,05$), ніж при ПЗГ (лише в 5 (12 %) жінок і в жодного чоловіка).

Підвищення загального тестостерону було відмічене в 25 (21,7 %) хворих на гіпермеланозу шкіри обличчя, однаково часто при мелазмі та ПЗГ ($p < 0,05$), але при гендерному аналізі привертало увагу те, що збільшення загального тестостерону спостерігалось в усіх обстежених чоловіків з мелазмою (8; 100 %) і лише в 6 (11 %) жінок, тоді як при ПЗГ таких жінок було майже в 2 рази більше, ніж чоловіків (10 (24 %) й 1 (10 %) відповідно).

При дослідженні вільного тестостерону було встановлено, що він був підвищений лише в 10 (8,7 %) осіб, значно частіше при мелазмі, ніж при ПЗГ (у 8

(12,5 %) і 2 (3,9 %) відповідно; $p < 0,05$). Водночас вільний тестостерон був збільшений у 6 (75 %) хворих на мелазму чоловіків і в жодного – ПЗГ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Зміни статевих гормонів у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя

Показник	Тренд показника	Хворі на мелазму (n=64)						Хворі на ПЗГ (n=51)						Усього (n=115)	
		жін.		чол.		усього		жін.		чол.		усього			
		абс.	% за групою	абс.	% за групою	абс.	% за групою	абс.	% за групою	абс.	% за групою	абс.	% за групою	абс.	% за групою
ФСГ	зниж.	15	27	1	13	16	25	5	12	0	0	5	9,8	21	18,2
	підвищ.	3	5	0	0	3	4,7	1	2	0	0	1	1,9	4	3,5
ЛГ	зниж.	6	11	1	13	7	10,9	0	0	0	0	0	0	7	6,1
	підвищ.	10	18	0	0	10	15,6	5	12	0	0	5	9,8	15	13,0
Естрадіол	зниж.	3	5	1	13	4	6,25	0	0	1	10	1	1,9	5	4,3
	підвищ.	8	14	0	0	8	12,5	3	7	0	0	3	5,8	11	9,5
Прог	зниж.	5	9	0	0	5	7,8	4	10	0	0	4	7,8	9	7,8
	підвищ.	23	41	0	0	23	35,9	9	22	0	0	9	17,6	32	27,8
Пр	зниж.	1	2	0	0	1	1,6	0	0	0	0	0	0	1	0,87
	підвищ.	10	18	0	0	10	15,6	13	32	0	0	13	25,5	23	20,0
Тестостерон загальний	зниж.	4	7	0	0	4	6,25	2	5	1	10	3	5,8	7	6,1
	підвищ.	6	11	8	100	14	21,9	10	24	1	10	11	21,6	25	21,7
Тестостерон вільний	зниж.	1	2	0	0	1	1,6	0	0	0	0	0	0	1	0,87
	підвищ.	2	4	6	75	8	12,5	2	5	0	0	2	3,9	10	8,7

Найбільш показовими були дослідження рівнів вітаміну D у пацієнтів з

гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від статі, фототипу шкіри та виду гіпермеланозу.

Вивчення D-статусу організму осіб контрольної групи без гіпермеланозів шкіри обличчя вказало, що адекватний D-статус (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(36,5 \pm 2,3)$ нг/мл) спостерігався в 13 (54 %) пацієнтів, нестача вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(22,8 \pm 3,3)$ нг/мл) – 8 (33 %), D-дефіцит (рівень 25(OH)D у середньому $(14,6 \pm 2,1)$ нг/мл) – 3 (11 %) (табл. 5.9).

В основній когорті хворих на гіпермеланози шкіри обличчя адекватний D статус організму (рівень 25(OH)D у середньому $(31,2 \pm 1,7)$ нг/мл) був виявлений лише в 41 (35,6 %), дещо частіше в пацієнтів з ПЗГ, ніж з мелазмою (19 (37,3 %) та 22 (34,4 %) відповідно), а нестача вітаміну D при середньому рівні 25(OH)D $(20,4 \pm 1,1)$ нг/мл спостерігалася в 26 (22,6 %) осіб, більше в пацієнтів з мелазмою, ніж з ПЗГ (17 (26,6 %) і 9 (17,6 %) відповідно). Хоча рівень нестачі вітаміну D у контрольній та основній групах не різнився між собою ($p > 0,05$), його дефіцит переважно був притаманний хворим на гіпермеланози шкіри обличчя (45 (39,1 %); $p < 0,01$), більшою мірою особам з ПЗГ, ніж з мелазмою (21 (41,1 %) і 24 (37,5 %) відповідно; $p < 0,01$), при 3 (11 %) у контрольній групі. Водночас звертало на себе увагу те, що важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(13,1 \pm 2,9)$ нг/мл) у пацієнтів без гіпермеланозів шкіри обличчя не спостерігався, тоді як при них він відмічався в 9 (7,8 %) випадках.

Особливо цікавим був гендерний аналіз дефіциту вітаміну D залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя. Зменшення рівня вітаміну D нижче 20 нг/мл частіше спостерігали в чоловіків, хворих на мелазму, ніж у жінок (5 (63 %) та 19 (34 %) відповідно); а при ПЗГ – частіше в жінок, ніж у чоловіків (18 (44 %) та 3 (30 %) відповідно).

Таблиця 5.9

**Розподіл пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя за рівнем вітаміну D залежно від статі,
абс./P±m, % (95 % ДІ)**

Рівні вітаміну D	Мелазма			ПЗГ			Гіпермеланози шкіри обличчя (n=115)	Група контролю (n=25)
	жін. (n=56)	чол. (n=8)	усього (n=64)	жін. (n=41)	чол. (n=10)	усього (n=51)		
Дефіцит (<20 нг/мл)	19/33,9±6,3 (21,5-46,3)	5	24/37,5±6,1* (25,6-49,4)	18/43,9±7,8 (28,7-59,1)	3	21/41,2±6,9** (27,7-54,7)	45/39,1±4,6** (30,2-48,1)	3/12,0±6,5 (0,0-24,7)
Недостатність (20-30 нг/мл)	14/25,0±5,8 (13,7-36,3)	3	17/26,6±5,5 (15,7-37,4)	6/14,6±5,5 (3,8-25,5)	3	9/17,6±5,3 (7,2-28,1)	26/22,6±3,9 (15,0-30,3)	8/32,0±9,3 (13,7-50,3)
Оптимальний рівень (30-50 нг/мл)	22/39,3±6,5 (26,5-52,1)	0	22/34,4±5,9 (22,7-46,0)	15/36,6±7,5 (21,8-51,3)	4	19/37,3±6,8 (24,0-50,5)	41/35,7±4,5 (26,9-44,4)	13/52,0±10,0 (32,4-71,6)
Високий рівень (50-100 нг/мл)	1/1,8±1,8 (0,0-5,3)	0	1/1,6±1,6 (0,0-4,6)	2/4,9±3,4 (0,0-11,5)	0	2/3,9±2,7 (0,0-9,2)	3/2,6±1,5 (0,0-5,5)	1/4,0±3,9 (0,0-11,7)

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 при порівнянні з групою контролю.

Привертало увагу те, що оптимального рівня вітаміну D не було в жодного з 8 обстежених чоловіків з мелазмою та в жодного з 10 з ПЗГ.

При зіставленні рівнів вітаміну D у хворих залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя та фототипів шкіри було відмічено, що його дефіцит частіше спостерігався при темних фототипах і мелазмі (17 (50 %) і 7 (23 %)), тоді як при ПЗГ – дещо частіше при світлих фототипах (10 (42 %) й 11 (40 %) відповідно). Недостатність вітаміну D при мелазмі відмічалася в 10 (29 %) осіб з темними фототипами шкіри та лише в 7 (23 %) – світлими. При ПЗГ недостатність вітаміну D значно частіше виявляли в пацієнтів з темними фототипами (8; 30 %) порівняно зі світлими (1 (4 %)); $p < 0,01$) (табл. 5.10).

Проведені дослідження показали, що для хворих на гіпермеланози шкіри обличчя характерний виражений дефіцит вітаміну D (39,1 %) за його відсутності в осіб без них, що, з огляду на плейотропні ефекти цього вітаміну, може впливати на клінічний перебіг і наслідки мелазми та ПЗГ, особливо у хворих з темними фототипами шкіри.

Отже, в пацієнтів з усіма видами гіпермеланозів шкіри обличчя (як у чоловіків, так і жінок) були виявлені виражені біохімічні порушення, у 71 (61,7 %) хворого на гіпермеланози шкіри обличчя – порушення рівнів статевих гормонів, дефіцит і недостатність вітаміну D, що необхідно враховувати при веденні, лікуванні та реабілітації таких пацієнтів.

Висновки до розділу 5

1. Порушення біохімічних показників печінки були виявлені у 49,6 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя. Найчастіше спостерігалось підвищення загального білірубину (18,3 %), дещо частіше в пацієнтів з ПЗГ (20 %), ніж з мелазмою (17 %). Збільшення АЛТ відмічалось у 12,2 % хворих, дещо частіше при мелазмі (14 %), ніж при ПЗГ (10 %).

Таблиця 5.10

Розподіл пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя до лікування за рівнем вітаміну D залежно від фототипу шкіри, абс./%

Рівні вітаміну D	Усього (n=115)	Мелазма			ПЗГ		
		I-III фототипи (n=30)	IV-VI фототипи (n=34)	усього (n=64)	I-III фототипи (n=24)	IV-VI фототипи (n=27)	усього (n=51)
Дефіцит (<20 нг/мл)	45/39,1	7/23,3	17/50,0	24/37,5	10/41,7	11/40,7	21/41,2
Недостатність (20-30 нг/мл)	26/22,6	7/23,3	10/29,4	17/26,6	1/4,2*	8/29,6	9/17,6
Оптимальний рівень (30-50 нг/мл)	41/35,7	15/50,0	7/20,6	22/34,4	11/45,6	8/29,6	19/37,3
Високий рівень (50-100 нг/мл)	3/2,6	1/3,3	0	1/1,6	2/8,3	0	2/3,9

Примітка. * – $p < 0,01$ між групами.

2. При дослідженні рівнів гормонів щитоподібної залози в пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя встановлене підвищення рівня ТТГ (5,2 %), значно частіше в осіб з мелазмою (8 %), ніж з ПЗГ (2 %). Т4 був знижений у 5,2 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки серед осіб з мелазмою (9 %). Підвищення рівня Т4 спостерігалось лише у 1,7 % пацієнтів і тільки при мелазмі (3 %).

3. Підвищення Прог було встановлене у 27,8 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки у жінок; значно частіше в пацієнтів з мелазмою, ніж з ПЗГ (41 % і 22 % відповідно; $p < 0,05$). Збільшення Пр було виявлене у 20 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки в жінок, значно частіше при ПЗГ, ніж при мелазмі (32 % та 18 % відповідно; $p < 0,05$). Зниження ФСГ спостерігали у 18,2 % пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя, значно частіше при мелазмі (у 27 % жінок та 13 % чоловіків; $p < 0,05$), ніж при ПЗГ (лише у 12 % жінок і в жодного чоловіка).

4. Підвищення загального тестостерону було відмічене у 21,7 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, однаково часто при мелазмі та ПЗГ ($p < 0,05$), але при гендерному аналізі привертало увагу те, що збільшення загального тестостерону спостерігалось в усіх обстежених чоловіків з мелазмою (100 %) і лише у 11 % жінок, тоді як при ПЗГ таких жінок було майже вдвічі більше, ніж чоловіків (24 % і 10 % відповідно). При дослідженні вільного тестостерону було встановлено, що він був підвищений лише у 8,7 % осіб, значно частіше при мелазмі, ніж при ПЗГ (2,5 % і 3,9 % відповідно; $p < 0,05$). Водночас вільний тестостерон був збільшений у 75 % хворих на мелазму чоловіків і в жодного – ПЗГ.

5. Оптимальний рівень вітаміну D відмічався у 35,6 % хворого, децю частіше в пацієнтів з ПЗГ (37,3 %), ніж з мелазмою (34,4 %). Дефіцит вітаміну D був встановлений у 39,1 % осіб, більшою мірою у хворих на ПЗГ, ніж на мелазму (у 41,1 % і 37,5 % відповідно). Недостатність вітаміну D була виявлена

у 22,6 % осіб, більше в пацієнтів з мелазмою (26,6 %), ніж з ПЗГ (17,6 %).

6. При гендерному аналізі дефіциту вітаміну D залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя зменшення рівня вітаміну D нижче 20 нг/мл частіше спостерігали в чоловіків, хворих на мелазму, ніж у жінок (3 % та 34 % відповідно); а при ПЗГ – частіше у жінок (44 %), ніж у чоловіків (30 %). Привертало увагу те, що оптимального рівня вітаміну D не було в жодного з 8 обстежених чоловіків з мелазмою та в жодного з 10 з ПЗГ.

7. При зіставленні рівнів вітаміну D у хворих залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя та фототипів шкіри було відмічено, що його дефіцит частіше спостерігався при темних фототипах і мелазмі (50 % і 23 %), тоді як при ПЗГ – дещо частіше при світлих фототипах (42 % і 40 % відповідно; $p < 0,05$). При ПЗГ недостатність вітаміну D значно частіше виявляли в осіб з темними фототипами (30 %) порівняно зі світлими (4 %).

8. Проведені дослідження показали, що для 39,1 % пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя характерний виражений дефіцит вітаміну D за його відсутності в осіб без них, що, з огляду на плейотропні ефекти цього вітаміну, може впливати на клінічний перебіг і наслідки мелазми та ПЗГ, особливо у хворих з темними фототипами шкіри. У пацієнтів з усіма видами гіпермеланозів шкіри обличчя (як у чоловіків, так і жінок) були виявлені виражені біохімічні порушення, у 61,7 % хворих на гіпермеланози шкіри обличчя – порушення рівнів статевих гормонів, дефіцит і недостатність вітаміну D, що необхідно враховувати при веденні, лікуванні та реабілітації таких пацієнтів.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Мониторинг уровней витамина D у дерматологических пациентов с IV-VI фототипами кожи по классификации Фитцпатрика. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;5(1, 2):31-5.
2. Шелемба ЕИ. Оптимизация метода лечения пациентов с гипермеланозами

кожи лица при разных фототипах. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2018;4:63-70.

3. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой. Дерматовенерол. Косметол. 2018;3(4):280-90.

4. Shelemba EI. Hormonal profile of patients with melasma. In: Al Nuaimi K, editor. Scientific Program. The Third Middle East International Dermatology & Aesthetic Medicine Conference & Exhibition “MEIDAM”; 2018 Oct 4-6; Dubai. Dubai, UAE: InfoPlus Events; 2018. p. 44.

5. Shelemba EI. Skin phototypes and vitamin D levels in blood serum. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 17th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2017 March 27-29; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2017. p. 102.

РОЗДІЛ 6

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРМЕЛАНОЗИ ШКІРИ ОБЛИЧЧЯ

6.1. Методика лікування

При встановленні гормональних і/або біохімічних порушень на 1-у етапі хворі отримували лікування за консультаціями відповідних суміжних спеціалістів (гінеколога-ендокринолога, уролога-андролога чи терапевта-гастроентеролога) в зв'язку з визначеними відповідними діагнозами, на 2-у – терапію за розробленим методом. На 2-й етап лікування перейшли 104 пацієнти з гіпермеланозами шкіри обличчя.

Традиційну терапію гіпермеланозів шкіри обличчя (мелазми, ПЗГ) проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [59, 186]. Традиційне лікування включало вітамінотерапію, гепатопротектори, зовнішньо – відлущуючі (саліцилова кислота 2-5 %) і зволожуючі (з 2-5 % сечовиною) препарати, сонцезахисні креми, на додаток до уникання впливу УФ випромінювання (від натуральних або штучних джерел).

Виявлені в процесі комплексних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень дані слугували підґрунтям для розробки комплексного персоніфікованого методу лікування хворих на гіпермеланозі шкіри обличчя з застосуванням поряд з традиційною терапією препарату вітаміну D (холекальциферол) і азелаїнової кислоти.

Обґрунтуванням використання вітаміну D3 були його доведений вплив на синтез меланіну та багатогранна системна дія на різноманітні органи та системи організму [189, 197].

Персоніфікована комбінована терапія з застосуванням холекальциферолу включала щоденний прийом препарату протягом трьох місяців у добовій дозі 1000-4000 МЕ залежно від маси тіла та рівня 25(OH)D у сироватці крові. При

дефіциті вітаміну D у сироватці крові нижче 20 нг/мл холекальциферол призначали в дозуванні 4000 МЕ на добу, недостатньому рівні (20-30 нг/мл) – 2000 МЕ на добу, оптимальному рівні (30-50 нг/мл) – 800 МЕ на добу. При високому рівні 25(OH)D у сироватці крові препарат не приписували.

Через 3 місяці перевіряли рівень 25(OH)D у сироватці крові, після досягнення його на рівні 30-50 нг/мл призначали підтримуючу дозу 800 МЕ на добу впродовж 1-2 місяців.

Зовнішньо замість препарату саліцилової кислоти 2-5 % використовували азелаїнову кислоту у вигляді 20 % крему, який при світлих фототипах застосовували 2 рази на день, темних – 1 раз на день увечері на вогнища гіперпігментації впродовж 8 тижнів.

Залежно від методу лікування хворі були розділені на 2 репрезентативних групи (за статтю, віком, видом гіпермеланозу шкіри обличчя): основну (75 осіб), що отримувала терапію за розробленим методом; порівняння (29 осіб), що одержувала традиційне лікування.

Був розроблений і запропонований алгоритм етапних діагностично-лікувальних заходів для пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя та різними фототипами шкіри (рис. 6.1).

6.2. Результати лікування

Результати терапії оцінювали за переносністю призначених препаратів, найближчими (ступінь регресу пігментації) та віддаленими (6 місяців після лікування) ефектами.

Ступінь регресу пігментації визначали за індексом MASI: при його зниженні менш, ніж на 25 %, покращення оцінювали як незначне; від 25 % до 50 % – помірне, від 50 % до 75 % – значне, понад 75 % – одужання.

Переносність терапії в усіх пацієнтів була задовільною.

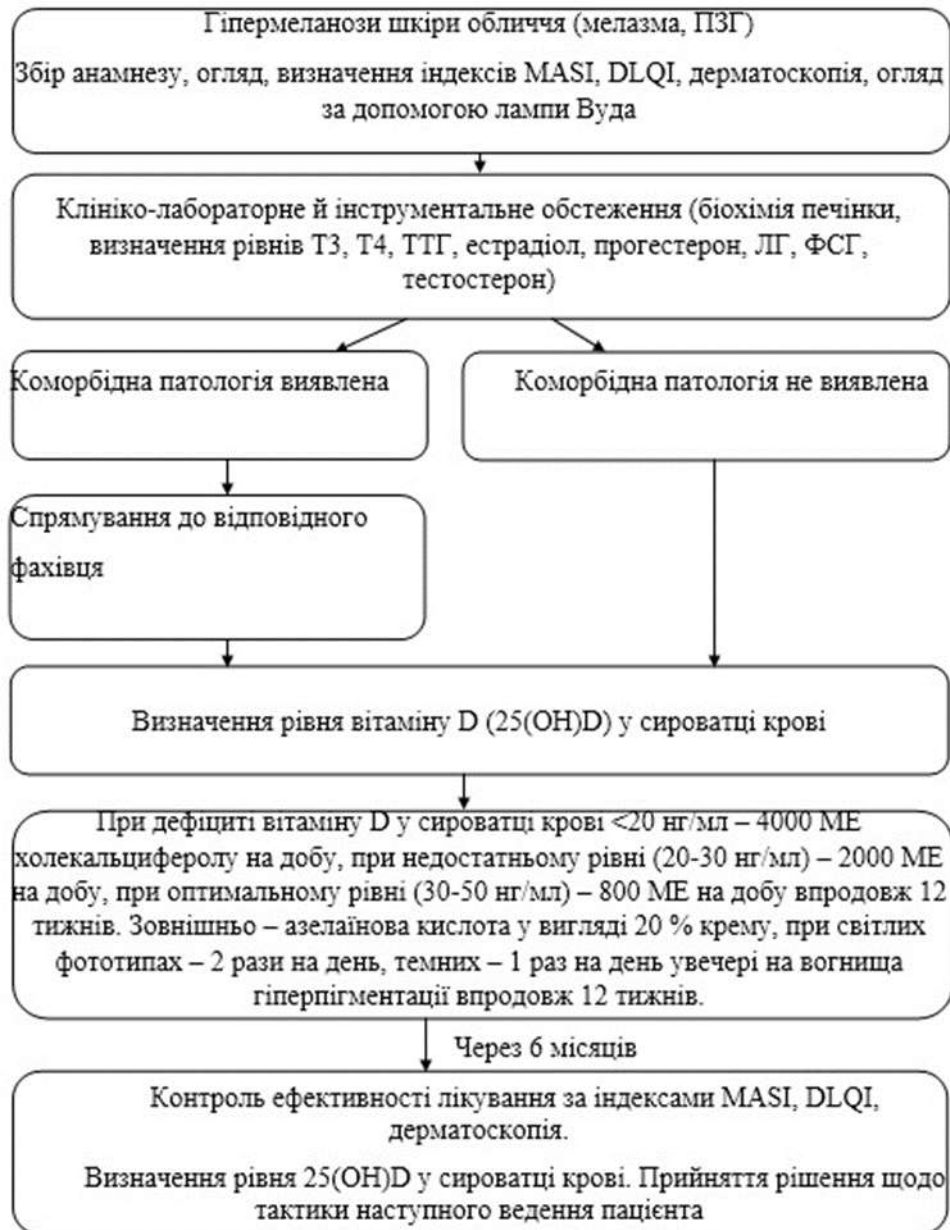


Рис. 6.1. Алгоритм ведення пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя.

При аналізі результатів лікування хворих на мелазму за індексом MASI було встановлено, що показник MASI в основній групі знизився з $(16,9 \pm 9,4)$ до $(8,6 \pm 4,8)$, що відповідає 49,1 % покращення, тоді як у порівняльній відсоток поліпшення склав лише 32,9 % ($p < 0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Результати лікування хворих на мелазму за Melasma Area Severity Index,
M±sd**

Результат лікування	Основна група (n=39)		Група порівняння (n=14)	
	M±sd	% покращення	M±sd	% покращення
MASI до лікування	16,9±9,4	–	14,3±8,2	–
MASI після курсу лікування	8,6±4,8*	49,1	9,6±6,5	32,9
MASI через 6 міс. після курсу лікування	9,3±5,6*	45,0	10,6±6,9	25,9

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння.

При аналізі результатів терапії пацієнтів з ПЗГ за індексом MASI було виявлено, що показник MASI в основній групі зменшився з (18,0±10,4) до (8,0±5,4), що відповідає 55,6 % покращення, тоді як у порівняльній відсоток поліпшення становив лише 46,1 % ($p < 0,05$) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Результати лікування хворих на постзапальну гіперпигментацію за
Melasma Area Severity Index, M±sd**

Результат лікування	Основна група (n=36)		Група порівняння (n=15)	
	M±sd	% покращення	M±sd	% покращення
MASI до лікування	18,0±10,4	–	19,1±10,9	–
MASI після курсу лікування	8,0±5,4*	55,6	10,3±5,4	46,1
MASI через 6 міс. після курсу лікування	7,6±4,6*	57,8	10,7±6,1	44,0

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння.

Значне покращення було відмічене в більшості хворих на мелазму основної групи (25; 64,1 %), лише в 1 (7,1 %) – порівняльної (табл. 6.3). Повне одужання не було досягнуте в жодного з 14 пацієнтів групи порівняння та отримане лише в 1 (2,6 %) хворого основної групи.

Таблиця 6.3

Результати лікування за ступенем покращення Melasma Area Severity Index у пацієнтів з мелазмою, абс./% за групою

Результат лікування	Основна група (n=39)	Група порівняння (n=14)	χ^2 -Пірсона
Незначне покращення, MASI<25 %	2/5,1	4/28,6	$\chi^2=15,7$ p<0,001
Помірне покращення, MASI від 25 до 50 %	11/28,2	9/64,3	
Значне покращення, MASI від 50 до 75 %	25/64,1	1/7,1	
Одужання, MASI>75 %	1/2,6	0	

При ПЗГ значне покращення було відмічене в 22 (61,1 %) хворих основної групи та лише в 4 (26,6 %) – порівняльної. Повне одужання було досягнуте в 3 (8,3 %) осіб основної групи та в жодного з 15 пацієнтів групи порівняння (табл. 6.4).

Позитивна динаміка шкірного процесу у хворих на мелазму основної групи супроводжувалася підвищенням рівня вітаміну D у сироватці крові після курсу лікування на 50 % (з (23,7±10,9) нг/мл до (35,5±11,1) нг/мл; p<0,05) і погіршенням D-статусу на 19,5 % у групі порівняння (з (30,8±15,5) нг/мл до (24,8±12,6) нг/мл) (табл. 6.5).

Результати лікування за ступенем покращення Melasma Area Severity Index у пацієнтів з постзапальною гіперпігментацією, абс./% за групою

Результат лікування	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=15)	χ^2 -Пірсона
Незначне покращення, MASI<25 %	1/2,7	2/13,3	$\chi^2=8,67$ p<0,05
Помірне покращення, MASI від 25 до 50 %	10/27,7	9/60,1	
Значне покращення, MASI від 50 до 75 %	22/61,1	4/26,6	
Одужання, MASI>75 %	3/8,3	0	

Таблиця 6.5

Результати лікування хворих на мелазму за ступенем підвищення рівнів вітаміну D

Результат лікування	Основна група (n=39)		Група порівняння (n=14)	
	M±sd	% покращення	M±sd	% покращення
Рівень вітаміну D до лікування	23,7±10,9	–	30,8±15,5	–
Рівень вітаміну D після курсу лікування	35,5±11,1*	49,8	24,8±12,6	-19,5
Рівень вітаміну D через 6 міс. після курсу лікування	31,2±9,3	43,7	19,7±11,7	-15,4

Примітка. * – p<0,001 відносно групи порівняння.

Серед пацієнтів з ПЗГ основної групи рівень вітаміну D після курсу терапії збільшився на 77 % (з $(27,4 \pm 17,0)$ нг/мл до $(48,5 \pm 14,0)$ нг/мл; $p < 0,001$) і знизився на 4,7 % у групі порівняння (з $(25,6 \pm 11,9)$ нг/мл до $(24,4 \pm 8,2)$ нг/мл) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Результати лікування хворих на постзапальну гіперпігментацію за ступенем підвищення рівнів вітаміну D

Результат лікування	Основна група (n=36)		Група порівняння (n=15)	
	M±sd	% покращення	M±sd	% покращення
Рівень вітаміну D до лікування	27,4±17,0	–	25,6±11,9	–
Рівень вітаміну D після курсу лікування	48,5±14,0*	77,0	24,4±8,2	-4,7
Рівень вітаміну D через 6 міс. після курсу лікування	34,4±12,6	55,3	21,2±6,9	-4,0

Примітка. * – $p < 0,001$ відносно групи порівняння.

Показники якості життя хворих на мелазму основної групи після курсу лікування підвищилися на 61,4 % (з $(13,2 \pm 4,6)$ до $(5,1 \pm 3,0)$ балів; $p < 0,05$), порівняльної – лише на 32,8 % (з $(11,9 \pm 6,2)$ до $(8,0 \pm 4,5)$ балів) (табл. 6.7).

Показники якості життя хворих на ПЗГ основної групи після курсу терапії збільшилися на 63,9 % (з $(7,2 \pm 4,4)$ до $(2,6 \pm 2,6)$ балів; $p < 0,05$), порівняльної – лише на 32,8 % (з $(6,4 \pm 4,0)$ до $(4,3 \pm 2,9)$ балів) (табл. 6.8).

Отже, аналіз найближчих і віддалених результатів показав гарну переносність і високу ефективність розробленого етапного підходу та

персоніфікованого лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя (рис. 6.2-6.4).

Таблиця 6.7

**Результати лікування пацієнтів з мелазмою за ступенем покращення
Dermatology Life Quality Index**

Результат лікування	Основна група (n=46)		Група порівняння (n=18)	
	M±sd	% покращення	M±sd	% покращення
Рівень DLQI до лікування	13,2±4,6	–	11,9±6,2	–
Рівень DLQI після курсу лікування	5,1±3,0*	61,4	8,0±4,5	32,8
Рівень DLQI через 6 міс. після курсу лікування	6,4±2,4	57,9	9,4±5,3	29,7

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння.

Таблиця 6.8

**Результати лікування пацієнтів з постзапальною гіперпігментацією за
ступенем покращення Dermatology Life Quality Index**

Результат лікування	Основна група (n=36)		Група порівняння (n=15)	
	M±sd	% покращення	M±sd	% покращення
Рівень DLQI до лікування	7,2±4,4	–	6,4±4,0	–
Рівень DLQI після курсу лікування	2,6±2,6*	63,9	4,3±2,9	32,8
Рівень DLQI через 6 міс. після курсу лікування	3,8±2,8	58,7	4,8±2,2	30,1

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи порівняння.



Рис. 6.2. Результат лікування пацієнтки М. (молярний тип мелазми, Melasma Area Severity Index до початку терапії – 16,6; після – 4,3).



Рис. 6.3. Результат лікування пацієнтки Р. (молярний тип мелазми, Melasma Area Severity Index до початку терапії – 14,2; після – 9,4).



Рис. 6.4. Результат лікування пацієнтки З. (молярний тип мелазми, Melasma Area Severity Index до початку терапії – 18,6; після – 4,4).

Значущим був аналіз віддалених результатів, простежених впродовж 6 місяців. Зниження MASI при мелазмі до 75 % спостерігалось в 45,0 % пацієнтів основної групи, 25,9 % – порівняльної. При аналізі результатів лікування хворих на ПЗГ кращі результати також відмічалися в осіб, лікованих за основною методикою, ніж у групі порівняння (57,8 % і 44,0 % відповідно). Рівень вітаміну D через 6 місяців після курсу терапії в пацієнтів з мелазмою та ПЗГ в основній і порівняльній групах знизився ((31,2±9,3) і (34,4±12,6) відповідно). DLQI у хворих на мелазму та ПЗГ в основній і порівняльній групах підвищився ((6,4±2,4) і (3,8±2,8) відповідно), що відповідало зниженню відсотків покращення.

Висновки до розділу 6

1. Розроблений та обґрунтований комплексний і персоніфікований метод лікування пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від дефіциту чи недостатності вітаміну D, виду гіпермеланозу та фототипу шкіри, що полягає у використанні в комплексній терапії вітаміну D3 й азелаїнової

кислоти.

2. Впровадження розробленого методу забезпечило значне покращення у 64,1 % хворих на мелазму основної групи і у 7,1 % – порівняльної; серед осіб з ПЗГ – у 61,1 % і 26,6 % відповідно. Повне одужання було досягнуто у 8,3 % пацієнтів з ПЗГ основної групи та в жодного з 15 хворих групи порівняння.

3. При аналізі результатів лікування пацієнтів з мелазмою за індексом MASI було встановлено, що показник MASI в основній групі знизився з $(16,8 \pm 9,4)$ до $(8,6 \pm 4,8)$, що відповідає 49,1 % покращення, тоді як у порівняльній відсоток поліпшення склав лише 32,9 % ($p < 0,05$). Серед хворих на ПЗГ було виявлено, що показник MASI в основній групі зменшився з $(18,0 \pm 10,4)$ до $(8,0 \pm 5,4)$, що відповідає 55,6 % покращення, тоді як у порівняльній відсоток поліпшення становив лише 46,1 % ($p < 0,05$).

4. Серед пацієнтів з мелазмою основної групи рівень вітаміну D після курсу лікування підвищився на 49,8 % (з $(23,7 \pm 10,9)$ нг/мл до $(35,5 \pm 11,11)$ нг/мл; $p < 0,001$), D-статус у групі порівняння погіршився на 19,5 % (з $(30,8 \pm 15,5)$ нг/мл до $(24,8 \pm 12,6)$ нг/мл). Серед хворих на ПЗГ основної групи рівень вітаміну D після курсу терапії збільшився на 77 % (з $(27,4 \pm 17,0)$ нг/мл до $(48,5 \pm 14,0)$ нг/мл; $p < 0,001$), порівняльної – знизився на 4,7 % (з $(25,6 \pm 11,9)$ нг/мл до $(24,4 \pm 8,2)$ нг/мл).

5. Показники якості життя пацієнтів з мелазмою основної групи після курсу лікування підвищилися на 61,4 % (з $(13,2 \pm 4,6)$ до $(5,1 \pm 3,0)$ балів; $p < 0,05$), порівняльної – лише на 32,8 % (з $(11,9 \pm 6,2)$ до $(8,0 \pm 4,5)$ балів). Показники якості життя хворих на ПЗГ основної групи після курсу терапії збільшилися на 63,9 % (з $(7,2 \pm 4,4)$ до $(2,6 \pm 2,6)$ балів; $p < 0,05$), порівняльної – лише на 32,8 % (з $(6,4 \pm 4,0)$ до $(4,3 \pm 2,9)$ балів).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Обзор современных методов топической

терапии мелазмы. Дерматовенерол. Косметол. 2018;1(4):45-54.

2. Шелемба ЕИ. Оптимизация метода лечения пациентов с гипермеланозами кожи лица при разных фототипах. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2018;4:63-70.

3. Shelemba EI. The role of lasers and light devices for the treatment of melasma. In: Al Madani EA, editor. Official Catalogue. 2nd Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference & Exhibition “Emirates Derma”; 2018 Oct 18-20; Abu Dhabi. Abu Dhabi, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2018. p. 52.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми гіперпігментацій шкіри обличчя обумовлена постійно зростаючим зверненням пацієнтів різного віку, як чоловіків, так і жінок, соціальною дезадаптацією та зниженням якості життя хворих. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, гіпермеланози шкіри обличчя складають від 1,5 до 33,3 % популяції, спостерігаються в 13,6 % чоловіків, 29,9 % жінок, 50-70 % жінок під час вагітності [139, 140]. За даними Бразильської дерматологічної асоціації, меланодермії (зокрема гіпермеланози шкіри обличчя) є третьою за частотою патологією в повсякденній дерматологічній практиці [140]. Гіпермеланози шкіри обличчя зустрічаються в усіх етнічних і популяційних групах, проте епідеміологічні дослідження показали їх переважання в осіб з темними фототипами шкіри [209]. Останні дослідження, проведені в Північній Америці, вказали, що гіпермеланози шкіри обличчя часто зустрічаються при II-III фототипах шкіри та нерідко помилково діагностуються як хронічне фотопошкодження [186]. Враховуючи значну міграцію населення та збільшення кількості змішаних шлюбів, характерні для останніх десятиріч, проблема гіпермеланозів шкіри обличчя набуває актуальності для всіх країн і континентів, зокрема для України [54, 58, 59]. Складнощі лікування гіпермеланозів шкіри обличчя пов'язані з віковими, етнічними та конституційними відмінностями хворих [7, 12, 19, 28, 199].

Відповідно до сучасних уявлень, до основних етіологічних факторів гіпермеланозів шкіри обличчя відносять прямий стимуляторний ефект УФ випромінювання на меланоцит, гормональні (зв'язок початку чи загострення захворювання з вагітністю, підвищений ризик виникнення мелази при прийомі оральних контрацептивів), генетичні й етнічні (підвищена схильність до захворювання при IV-VI фототипах шкіри, родинна схильність у визначених етнічних групах), судинні фактори (збільшена кількість і розмір кровоносних

судин у ділянках гіперпігментованої шкіри, підвищене вивільнення медіаторів – похідних арахідонової кислоти та плазміногена) фактори, ятрогенні впливи (косметика) [153, 177]. Вважають, що надлишкове УФ випромінювання однаково часто викликає розлад пігментації шкіри за типом гіпермеланозу в осіб з темними та світлими фототипами шкіри [187, 206].

Спостерігається роз'єднання поглядів на те, які саме гормони впливають на підсилене вироблення меланіну в шкірі [26,30,40,99]. Обговорюється дія вітаміну D, андрогенів, гормонів надниркових і щитоподібної залоз на розвиток гіперпігментації, проте ці дослідження нечисельні, не враховують фототипи шкіри, що особливо важливо при темних фототипах [54, 60, 149, 163].

Залишається відкритим питання про практичну цінність фізикальних, інструментальних і дерматоскопічних досліджень у діагностиці ступеня вираженості пігментації в пацієнтів з різними фототипами шкіри [2, 27, 140].

Актуальними є виявлення взаємозв'язку клінічного перебігу гіпермеланозів шкіри обличчя з фототипами шкіри, оцінка ефективності діагностичних методів, лабораторних досліджень і динамічного контролю якості життя хворих в оптимізації підходу до корекції надлишкової пігментації при різних фототипах шкіри.

Все вищевикладене стало підґрунтям для проведення даного наукового дослідження, що сприятиме вирішенню важливої медико-соціальної проблеми гіпермеланозів шкіри обличчя.

Метою дослідження стало підвищення ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя в пацієнтів з різними фототипами шкіри на основі вивчення патогенетичної ролі вітаміну D, факторів, що впливають на пігментоутворення, та розробки комплексного персоніфікованого лікування із застосуванням препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) та топічної азелаїнової кислоти.

Для досягнення поставленої мети передбачалося вирішення наступних

завдань дослідження:

1. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості гіпермеланозів шкіри обличчя (мелазми, постзапальної гіперпигментації) залежно від фототипів шкіри та статі пацієнтів.

2. Встановити глибину залягання пігменту за допомогою лампи Вуда та дерматоскопічні ознаки при різних видах гіпермеланозів шкіри обличчя та фототипах шкіри.

3. Дослідити вміст вітаміну D3 в сироватці крові хворих на різноманітні види гіпермеланозів при різних фототипах шкіри.

4. Провести клініко-гормональні та біохімічні зіставлення при різноманітних видах гіпермеланозів шкіри обличчя та фототипах шкіри.

5. Розробити комплексний спосіб лікування пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від дефіциту або недостатності вітаміну D3, виду гіпермеланозу та фототипу шкіри з застосуванням у комплексній персоніфікованій терапії препарату вітаміну D3 та топічної азелаїнової кислоти, впровадити його в практику охорони здоров'я.

6. Проаналізувати ефективність розробленого комплексного методу терапії хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

Об'єктом дослідження були гіпермеланози шкіри обличчя (L81.0 Постзапальна гіперпигментація, L81.1 Хлоазма (мелазма) – МКХ X).

Предметом дослідження були клінічні прояви, фототип шкіри, патогенез, статус вітаміну D, функціональний стан печінки, гіпоталамо-гіпофізарно-статева система, діагностика, ефективність лікування.

Використовувалися наступні методи дослідження: бібліосемантичні, соціологічні, психометричні, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, імунохімічні з електрохемілюмінісцентною детекцією, морфологічні, інструментальні (вивчення вогнищ гіпермеланозу за допомогою дерматоскопа FotoFinder Handyscope, Німеччина; лампи Вуда), математично-статистичні.

Наукова новизна полягала в наступному. У дисертації наведене нове вирішення наукової проблеми, що полягає в теоретичному узагальненні результатів комплексного обстеження пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя з різними фототипами шкіри та патогенетичному обґрунтуванні концептуальної моделі діагностично-лікувальних заходів на цій основі.

Розширені існуючі дані щодо епідеміологічних особливостей і чинників ризику розвитку гіпермеланозів шкіри обличчя та коморбідних станів у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя зі світлими та темними фототипами шкіри.

Вперше виявлені особливості порушень синтезу вітаміну D у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від виду гіпермеланозу та фототипу шкіри, статі та віку пацієнта, наявності та виду соматичної патології.

Визначені дерматоскопічні ознаки гіпермеланозів шкіри обличчя при різних фототипах шкіри та показана їхня значущість в оцінці ефективності терапії.

Встановлені гендерні особливості гормональних порушень при різноманітних видах гіпермеланозів шкіри обличчя (збільшення рівня ТТГ, зниження рівня Т4, підвищення Прог та Пр, зниження ФСГ в жінок і збільшення загального тестостерону в усіх обстежених чоловіків з мелазмом).

Вперше обґрунтований і розроблений метод визначення ступеня тяжкості ПЗГ з підрахунком MASI, показана його значущість в оцінці ефективності терапії.

Отримані нові дані щодо якості життя пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя та доведено, що показники якості життя є значущим методом оцінки ефективності лікувально-реабілітаційних заходів.

Обґрунтований і розроблений оригінальний метод лікування гіпермеланозів шкіри обличчя залежно від дефіциту чи недостатності вітаміну D із застосуванням у комплексній персоналізованій терапії препарату вітаміну

D3 (холекальциферолу) та топічно 20 % азелаїнової кислоти.

Для практичної охорони здоров'я запропонований алгоритм етапних діагностично-лікувальних заходів для пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя та різними фототипами шкіри.

Комплексними інструментальними методами встановлений змішаний характер пігментації з епідермо-дермальним заляганням пігменту при мелазмі та ПЗГ. Показана перевага дерматоскопічного методу у визначенні глибини залягання пігменту й оцінки ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя порівняно з використанням лампи Вуда.

Розроблений і впроваджений у практику метод оцінки ступеня тяжкості ПЗГ з застосуванням індексу MASI.

Встановлені дерматоскопічні властивості пігментної ознаки при гіпермеланозах шкіри обличчя, що полягають у виявленні поряд з пігментними глобулами, гранулами та крапками аročних і кільцеподібних структур, зон перифолікулярного просвітлення, що може бути використано в диференціальній діагностиці пігментних утворень.

Показано, що у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя чоловіків переважають біохімічні порушення функціонування печінки, а в жінок – супутня патологія щитоподібної залози та репродуктивної сфери. Показана значущість порушень синтезу вітаміну D3 в пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя.

Розроблений новий метод лікування гіпермеланозів шкіри обличчя з персоналізованим використанням препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) й азелаїнової кислоти, впровадження якого в практику призводило до значного покращення гіперпігментації в 25 (64,1 %) пацієнтів з мелазмою, 22 (61,1 %) – з ПЗГ (зниження MASI до 50-75 %) порівняно з традиційною терапією.

При гендерному аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від фототипу шкіри було відмічено, що III фототип

спостерігався в 29 (25,2 %) осіб, дещо частіше в жінок – 27 (27,8 %), ніж у чоловіків – 2 (11,1 %). II і IV фототипи в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя зустрічалися однаково часто – по 3 (16,7 %) ($p < 0,01$). У жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя IV фототип спостерігався частіше, ніж II – 36 (37,1 %) і 20 (20,6 %) відповідно ($p < 0,01$). Найменше було осіб з I фототипом шкіри – 2 (1,7 %), причому він не відмічався в жодного з чоловіків, хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, та був встановлений у 2 (2,1 %) жінок. VI фототип спостерігався в 3 (2,6 %) пацієнтів, зокрема в 1 (5,6 %) чоловіка та 2 (2,1 %) жінок.

У проведених спостереженнях було трохи більше хворих з темними фототипами шкіри (IV-VI) – 61 (53,1 %) порівняно зі світлими (I-III) – 54 (46,9 %) ($p < 0,05$). Особи з IV фототипом шкіри – 45 (39,1 %) переважали і серед чоловіків – 9 (50 %), і серед жінок – 36 (37,1 %) ($p < 0,05$ по відношенню до 1-ї групи).

При вивченні анамнезу було виявлено, що в 55 (48 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя щонайменше один з найближчих родичів також страждав на дану патологію. При гендерно-видовому аналізі було відмічено, що родинна обтяженість була дещо більшою при мелазмі, ніж при ПЗГ – у 36 (56,2 %) і 19 (37,2 %) осіб відповідно, та майже однаковою в чоловіків і жінок – у 3 (30 %) і 47 (48,4 %) відповідно ($p < 0,05$).

При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від давності захворювання було отримано, що в проведених спостереженнях переважали пацієнти, які хворіли від 1 до 5 років – 47 (41 %): трохи частіше чоловіки, ніж жінки – 8 (44 %) та 39 (40 %) відповідно ($p < 0,05$).

При оцінці тригерних факторів розвитку мелазми у хворих зі світлими та темними фототипами шкіри були виявлені значущі відмінності. УФ вплив як тригерний фактор спостерігався в 15 (50 %) пацієнтів зі світлими фототипами (1-а група) та лише в 11 (32 %) – темними (2-а група). Вагітність виступила як

тригерний фактор у 18 (36,7 %) жінок 2-ї групи та лише в 9 (18,4 %) – 1-ї. Прийом оральних контрацептивів як тригерний фактор частіше відмічався в пацієток 1-ї групи, ніж 2-ї – 6 (12,2 %) та 4 (8,1 %) відповідно.

При аналізі тригерних факторів розвитку ПЗГ залежно від фототипів шкіри було отримано, що в обох групах домінували особи з запальним процесом шкіри, обумовленим акне – 21 (88 %) і 17 (63 %) відповідно ($p < 0,05$). Постакне, що підсилювалося після УФ впливу, спостерігалось в 2 (7 %) хворих з темними фототипами шкіри та в жодного з 54 1-ї групи зі світлими. Психоемоційний фактор (зокрема нестача сну) при постакне посилював гіперпігментацію в 1 (4 %) пацієнта 2-ї групи з темними фототипами та в жодного з 54 хворих 1-ї групи зі світлими фототипами. Травма шкіри сприяла розвитку гіперпігментації в 7 (26 %) хворих 2-ї групи з темними фототипами та лише в 3 (13 %) 1-ї групи зі світлими.

Привертало увагу те, що серед коморбідних станів ПМЦ спостерігалися у 18 (18,5 %) жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя: достатньо часто як при ПЗГ – 9 (21,9 %), так і мелазмі – 11 (19,6 %). Синдром гіперандрогенії (СГА) був виявлений в анамнезі в 19 (19,6 %) пацієток: частіше при ПЗГ – 9 (21,9 %), ніж при мелазмі – 10 (17,8 %). Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) спостерігався в кожній шостій жінки – 15 (15,5 %): частіше при ПЗГ – 8 (19,5 %), ніж при мелазмі – 7 (12,5 %). Гіпотиреоз однаково часто відмічався в анамнезі у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя чоловіків і жінок – 1 (5,5 %) і 5 (5,15 %) відповідно, тоді як гіпертиреоз був виявлений тільки в жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя – 6 (6,2 %): при мелазмі майже в 4 рази частіше, ніж при ПЗГ – 5 (8,9 %) і 1 (2,4 %) відповідно. Залізодефіцитна анемія спостерігалася в кожній третій жінки з гіпермеланозами шкіри обличчя – 32 (32,9 %) і кожного десятого чоловіка – 2 (11,1 %). Паразитарна інвазія частіше відмічалася в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя, ніж у жінок – 2 (11,1 %) і 1 (1,03 %) відповідно.

Звертало на себе увагу те, що в 48 (41,7 %) хворих спостерігалися інші порушення пігментації у вигляді невусу Ота – 3 (6,25 %), НДНОПМ – 4 (8,3 %), ефелід – 7 (14,5 %), периорального – 7 (14,5 %) і периорбітального – 17 (35,4 %) гіпермеланозів. При гендерному аналізі було відмічено, що периорбітальний гіпермеланоз дещо частіше спостерігався в чоловіків, ніж у жінок – 12 (32,4 %) і 5 (45,4 %). Периоральний гіпермеланоз у проведених спостереженнях був встановлений тільки в жінок – 7 (18,9 %). Периорбітальний гіпермеланоз як супутнє порушення пігментації був виявлений у 16 (59,2 %) хворих 2-ї групи та лише в 1 (4,7 %) 1-ї зі світлими фототипами шкіри ($p < 0,05$). Периоральний гіпермеланоз також достовірно частіше зустрічався в пацієнтів 2-ї групи з темними фототипами шкіри порівняно з хворими 1-ї групи зі світлими – 5 (18,5 %) і 2 (2,7 %) відповідно ($p < 0,01$). Невус Ота спостерігали тільки в осіб зі світлими фототипами – 3 (14,3 %), тоді як НДНОПМ частіше відмічалися в пацієнтів з темними фототипами шкіри порівняно з 1-ю групою – 3 (11,1 %) і 1 (4,7 %) відповідно ($p < 0,05$). Ефеліди спостерігалися тільки в осіб зі світлими фототипами – 7 (9,5 %).

Особливо цікавим був аналіз розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя залежно від виду гіпермеланозу та фототипів шкіри. Пацієнти з мелазмою та ПЗГ однаково часто зустрічалися в 1-й (I-III фототипи) та 2-й (IV-VI фототипи) групах – 30 (55,5 %) і 34 (55,7 %); 24 (44,5 %) і 27 (44,3 %) відповідно ($p < 0,05$).

При клінічному огляді виділяли 3 типи мелазми: центрально-лицьовий, молярний і мандибулярний. Найчастішим типом мелазми в проведених спостереженнях був молярний – 45 (70,3 %), що в 2-й групі зустрічався дещо частіше, ніж у 1-й – 29 (79 %) і 18 (60 %) відповідно. Центрально-лицьовий тип спостерігався в 16 (13,9 %) хворих: у 1-й групі майже в 2 рази частіше, ніж у 2-й – 10 (33 %) і 6 (18 %) відповідно. Мандибулярний тип мелазми був встановлений лише в 3 (2,6 %) осіб, частіше при світлих фототипах шкіри, ніж

при темних – 2 (7 %) і 1 (3 %) відповідно.

Максимально виражений індекс MASI спостерігався в пацієнтів з мелазною та темними фототипами шкіри з давністю захворювання до 6 місяців ($28,1 \pm 11,0$) і 1-5 років ($(21,3 \pm 9,2)$; $p < 0,05$). Звертало на себе увагу те, що за будь-якої давності хвороби індекс MASI був вищим в осіб з темними фототипами порівняно зі світлими

У пацієнтів зі світлими фототипами шкіри максимально виражений індекс MASI відмічався за давності захворювання від 6 місяців до 1 року ($(14,0 \pm 6,8)$; $p < 0,05$).

Отже, наведені дані показали відсутність взаємозв'язку ступеня тяжкості мелазми з давністю захворювання, але виявили його зв'язок з фототипом шкіри. У хворих з темними фототипами шкіри мелазма перебігала тяжче, ніж в осіб зі світлими.

При порівняльному аналізі розподілу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від тяжкості гіперпігментації було відмічено, що більшість хворих мали ПЗГ легкого ступеня – 9 (90 %), жодний – середнього та лише 1 (10 %) – тяжкого. Більшість чоловіків і жінок вказували на мелазму легкого ступеня – 5 (62,5 %) і 31 (55,4 %). Її середній ступінь спостерігався в 2 (25 %) чоловіків і 19 (33,9 %) жінок, важкий – 1 (12,5 %) і 6 (10,7 %). Така сама тенденція відмічалася при ПЗГ.

Більшість пацієнтів зі світлими (I-III) фототипами шкіри хворіли на мелазму легкого ступеня тяжкості – 22 (73,3 %), жодний – важкого. 14 (41,2 %) осіб з темними (IV-VI) фототипами страждали на мелазму легкого ступеня тяжкості, 13 (38,2 %) – середнього, 7 (20,6 %) – важкого. При ПЗГ, незалежно від фототипу шкіри, було менше пацієнтів з високим ступенем тяжкості гіпермеланозу: легкий ступінь спостерігався в 11 (45,8 %) осіб з I-III фототипами, 12 (44,4 %) – IV-VI; середній – 10 (41,7 %) і 9 (33,3 %); важкий – 3 (12,5 %) і 6 (22,2 %) відповідно.

При аналізі розподілу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя за ступенем впливу захворювання на якість життя залежно від фототипу шкіри було відмічено, що мелазма чинила дуже сильну дію на якість життя більшості пацієнтів з темними (IV-VI) фототипами – 17 (50 %) і однакових ступенів помірну та дуже сильну – зі світлими (I-III) – 11 (36,7 %) і 10 (33,3 %) відповідно ($p < 0,05$).

ПЗГ помірно впливала на якість життя більшості хворих з I-III фототипами – 12 (50 %), дуже сильно – з IV-VI фототипами – 11 (40,7 %) ($p < 0,01$). Вона практично не чинила дуже сильного впливу на якість життя пацієнтів незалежно від фототипу їхньої шкіри – 1 (3,7 %).

Були вивчені показники якості життя хворих на мелазму залежно від тривалості захворювання та фототипу шкіри та встановлено, що в пацієнтів з темними фототипами шкіри спостерігалось більше зниження індексу якості життя.

Середній показник якості життя був вищим в осіб, які страждають на мелазму від 5 до 10 років ((13±7) балів), тоді як коротші строки захворювання відповідали нижчим значенням індексу якості життя: від 6 місяців до 1 року – (10±3) балів. При ПЗГ такого взаємозв'язку виявлено не було: загальний показник якості життя був приблизно однаковим у групах хворих з тривалістю захворювання до 6 місяців ((8±3) балів); від 6 місяців до 1 року ((9±5) балів), від 1 до 5 років ((10±5) балів); мінімальним у групі пацієнтів з тривалістю хвороби від 5 до 10 років ((7±5) балів; $p < 0,05$).

При визначенні глибини залягання пігменту за допомогою лампи Вуда було встановлено, що епідермальний гіпермеланоз спостерігався в 46 (40 %) хворих, дермальний – 37 (32,2 %), змішаний – 25 (21,7 %), невизначений – 7 (6,1 %).

Особливий інтерес становив порівняльний аналіз виявлення глибини залягання пігменту залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя та фототипу

шкіри за допомогою лампи Вуда та дерматоскопії.

Використання дерматоскопії дозволило ідентифікувати змішану глибину залягання пігменту при мелазмі в 16 (53 %) осіб з I-III фототипами, лампи Вуда – лише в 5 (17 %). Дермальна глибина залягання пігменту при I-III фототипах за допомогою дерматоскопії була визначена лише в 1 (3 %) пацієнта з мелазмою, лампи Вуда – 8 (27 %). Епідермальна глибина залягання пігменту при дерматоскопії була встановлена в 13 (43 %) осіб з мелазмою та I-III фототипами, лампи Вуда – 17 (57 %).

Аналогічна тенденція простежувалася в пацієнтів з ПЗГ. Змішана глибина залягання пігменту за умови використання дерматоскопії була показана в 7 (29 %) хворих, лампи Вуда – 4 (17 %). Дермальна глибина залягання пігменту була відмічена в 6 (25 %) і 7 (29 %) осіб відповідно, епідермальна – 11 (46 %) і 13 (54 %).

Особливо практично значущим був порівняльний аналіз глибини залягання пігменту у хворих з темними типами шкіри (IV-VI фототипи). Невизначений тип залягання пігменту при дослідженні лампою Вуда при мелазмі спостерігався в 2 (6 %) пацієнтів, ПЗГ – 5 (19 %). Використання дерматоскопії дозволило ідентифікувати глибину залягання пігменту в усіх випадках. Водночас дермальне залягання пігменту при мелазмі за допомогою лампи Вуда було визначене в 13 (38 %) хворих, дерматоскопії – лише в 2 (6 %) ($p < 0,05$). Епідермальна глибина залягання пігменту при мелазмі в пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри при використанні лампи Вуда та дерматоскопії істотно не відрізнялася. Змішана глибина залягання пігменту була підтверджена при застосуванні дерматоскопії в 24 (71 %) хворих на мелазму, лампи Вуда – лише в 11 (32 %). Співставні результати були отримані при дослідженні ПЗГ в пацієнтів з IV-VI фототипами шкіри ($p < 0,05$).

Отже, під лампою Вуда варіації епідермальної пігментації помітніші, а її зміни визначалися менш виражено. Контраст між ураженою та нормальною

шкірою значно знижений і навіть непомітний порівняно з оглядом при звичайному освітленні, тоді як при дерматоскопічному дослідженні дуже ясно візуалізувалися як компоненти дермальної пігментації, так і їхнє розташування в усіх шарах шкіри при всіх фототипах. Цей метод дозволив об'єктивізувати вид мелазми, оскільки при дерматоскопії відтінок меланіну визначався доволі точно та на нього не впливали фактори, як-от фототип шкіри пацієнта, зміни судин або використання топічних препаратів. Комплексний порівняльний аналіз дерматоскопічних ознак дозволив відмітити, що при дермальній мелазмі частіше спостерігалася псевдоретикулярна сітка, серед дерматоскопічних ознак переважали коричневі гранули, глобули та крапки пігменту, абочні та кільцеподібні структури, зони перифолікулярного просвітлення.

Був вивчений ступінь вираженості судинної ознаки залежно від виду гіпермеланозу та фототипу шкіри. Дерматоскопія дозволила візуалізувати судинні зміни в шкірі пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя, особливо при гормональних, ендокринних та інших порушеннях, доцільність цього підтверджувало лікування супутньої патології на 1-у етапі. Отже, за результатами проведеного дослідження було показано, що дерматоскопія є найбільш точним і зручним методом рутинного обстеження, контролю й оцінки результатів лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя при всіх фототипах. Лампу Вуда доцільніше використовувати як допоміжний метод для діагностики гіпермеланозів шкіри обличчя в пацієнтів з I-III фототипами шкіри.

Встановлено, що неконтактна дерматоскопія з використанням поляризованого світла краща для візуалізації судинних дерматоскопічних ознак, що відповідає спостереженням інших дослідників. При дерматоскопічному обстеженні лише в 2 (6 %) осіб з гіпермеланозами шкіри обличчя при IV та V фототипах був виявлений дермальний тип мелазми. Тому з метою оптимізації тактики ведення пацієнтів з мелазмою в дослідженні було запропоновано виділяти наступні типи даного гіпермеланозу: епідермальний, змішаний і

мелазма з судинним компонентом. Визначення типу гіпермеланозу шкіри обличчя обґрунтовує доцільність етапного лікування та може істотно оптимізувати вибір тактики ведення хворих.

Комплексні клініко-гормональні та біохімічні зіставлення були проведені в пацієнтів з різноманітними видами гіпермеланозів шкіри обличчя (в 64 осіб з мелазмою та 51 – ПЗГ), а також у 25 здорових людей (16 жінок і 9 чоловіків) контрольної групи. Вказані дослідження виконувалися до призначення терапії з метою оцінки функціонального стану печінки, гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи та D-статусу хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

При оцінці біохімічних показників у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя були встановлені достовірні відмінності даних порівняно зі здоровими особами в контролі. Характерними порушеннями були наступні: розвиток цитолітичного синдрому за рахунок підвищення показників АЛТ та загального білірубину, переважно в чоловіків з гіпермеланозами шкіри обличчя – загальний білірубін: $(24,9 \pm 1,5)$ при мелазмі, $(27,9 \pm 1,2)$ – при ПЗГ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою); АЛТ – $(38,4 \pm 1,4)$ та $(39,9 \pm 1,2)$ відповідно ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою); порушення білоксинтезуючої функції печінки зі зменшенням показника загального білка, переважно в жінок з гіпермеланозами шкіри обличчя – загальний білок: $(63,2 \pm 2,9)$ при мелазмі, $(65,1 \pm 2,4)$ – при ПЗГ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; альбумін – $(44,2 \pm 2,9)$ і $(45,4 \pm 3,3)$ відповідно ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Порушення біохімічних показників печінки були виявлені в 57 (49,6 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя. Найчастіше спостерігалось підвищення загального білірубину – 21 (18,3 %), дещо частіше в пацієнтів з ПЗГ – 10 (20 %), ніж з мелазмою – 11 (17 %). Збільшення АЛТ відмічалось в 14 (12,2 %) хворих, дещо частіше при мелазмі – 9 (14 %), ніж при ПЗГ – 5 (10 %).

З патогенетичних позицій однією з причин формування гіпермеланозів шкіри обличчя є порушення гормонального гомеостазу, водночас низка

гормонів безпосередньо впливають на процеси меланогенезу (естрогени, прогестерон), тоді як дія тиреоїдних гормонів, вітаміну D реалізується опосередковано, шляхом змін синтезу, секреції та біодоступності статевих стероїдів, модифікації рецептивності тканин. Усе вищезазначене зумовило проведення диференційованої порівняльної оцінки функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та тиреоїдної систем у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя.

При дослідженні рівнів гормонів щитоподібної залози у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя було встановлене підвищення рівня ТТГ – 6 (5,2 %), значно частіше в осіб з мелазмою – 5 (8 %), ніж з ПЗГ – 1 (2 %). Т4 був знижений у 6 (5,2 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки серед осіб з мелазмою – 6 (9 %). Підвищення рівня Т4 спостерігалось лише в 2 (1,7 %) пацієнтів і тільки при мелазмі – 2 (3 %). При оцінці показників гормонів щитоподібної залози у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя були встановлені достовірні відмінності порівняно зі здоровими особами в контролі: збільшення рівнів ТТГ, достовірно частіше в жінок з мелазмою – $(4,2 \pm 0,6)$ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою), та зниження рівня Т4 – $(12,1 \pm 1,6)$ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою).

Особливо цікавим був аналіз змін рівнів статевих гормонів у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя. Підвищення Прог було встановлене в 32 (27,8 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки в жінок; значно частіше в пацієнтів з мелазмою, ніж з ПЗГ – в 23 (41 %) і 9 (22 %) відповідно ($p < 0,05$). Збільшення Пр було виявлене в 23 (20 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, тільки в жінок, значно частіше при ПЗГ, ніж при мелазмі – в 13 (32 %) та 10 (18 %) відповідно ($p < 0,01$).

Зниження ФСГ спостерігали в 21 (18,2 %) пацієнта з гіпермеланозами шкіри обличчя, значно частіше при мелазмі – в 15 (27 %) жінок і 1 (13 %) чоловіка ($p < 0,05$), ніж при ПЗГ – лише в 5 (12 %) жінок і в жодного чоловіка.

Підвищення загального тестостерону було відмічене в 25 (21,7 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, однаково часто при мелазмі та ПЗГ ($p < 0,05$), але при гендерному аналізі привертало увагу те, що збільшення загального тестостерону спостерігалось в усіх обстежених чоловіків з мелазмою – 8 (100 %) і лише в 6 (11 %) жінок, тоді як при ПЗГ таких жінок було майже в 2 рази більше, ніж чоловіків – 10 (24 %) й 1 (10 %) відповідно.

При дослідженні вільного тестостерону було встановлено, що він був підвищений лише в 10 (8,7 %) осіб, значно частіше при мелазмі, ніж при ПЗГ – у 8 (12,5 %) і 2 (3,9 %) відповідно ($p < 0,05$). Водночас вільний тестостерон був збільшений у 6 (75 %) хворих на мелазму чоловіків і в жодного – ПЗГ.

Найбільш показовими були дослідження рівнів вітаміну D у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від статі, фототипу шкіри та виду гіпермеланозу.

Вивчення D-статусу організму осіб контрольної групи без гіпермеланозів шкіри обличчя вказало, що адекватний D-статус (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(36,5 \pm 2,3)$ нг/мл) спостерігався в 13 (54 %) пацієнтів, нестача вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(22,8 \pm 3,3)$ нг/мл) – 8 (33 %), D-дефіцит (рівень 25(OH)D у середньому $(14,6 \pm 2,1)$ нг/мл) – 3 (11 %).

В основній когорті хворих на гіпермеланози шкіри обличчя адекватний D статус організму (рівень 25(OH)D у середньому $(31,2 \pm 1,7)$ нг/мл) був виявлений лише в 41 (35,6 %), дещо частіше в пацієнтів з ПЗГ, ніж з мелазмою (19 (37,3 %) та 22 (34,4 %) відповідно), а нестача вітаміну D при середньому рівні 25(OH)D $(20,4 \pm 1,1)$ нг/мл спостерігалася в 26 (22,6 %) осіб, більше в пацієнтів з мелазмою, ніж з ПЗГ – 17 (26,6 %) і 9 (17,6 %) відповідно. Хоча рівень нестачі вітаміну D у контрольній та основній групах не різнився між собою ($p > 0,05$), його дефіцит переважно був притаманний хворим на гіпермеланози шкіри обличчя – 45 (39,1 %), більшою мірою особам з ПЗГ, ніж з мелазмою – 21 (41,1 %) і 24 (37,5 %) відповідно, при 3 (11 %) у контрольній групі ($p < 0,01$).

Водночас звертало на себе увагу те, що важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(13,1 \pm 2,9)$ нг/мл) у пацієнтів без гіпермеланозів шкіри обличчя не спостерігався, тоді як при них він відмічався в 9 (7,8 %) випадках.

Особливо цікавим був гендерний аналіз дефіциту вітаміну D залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя. Зменшення рівня вітаміну D нижче 20 нг/мл частіше спостерігали в чоловіків, хворих на мелазму, ніж у жінок – 5 (63 %) та 19 (34 %) відповідно; а при ПЗГ – частіше в жінок, ніж у чоловіків – 18 (44 %) та 3 (30 %) відповідно. Привертало увагу те, що оптимального рівня вітаміну D не було в жодного з 8 обстежених чоловіків з мелазмою та в жодного з 10 з ПЗГ.

При зіставленні рівнів вітаміну D у хворих залежно від виду гіпермеланозу шкіри обличчя та фототипів шкіри було відмічено, що його дефіцит частіше спостерігався при темних фототипах і мелазмі – 17 (50 %) і 7 (23 %), тоді як при ПЗГ – дещо частіше при світлих фототипах – 10 (42 %) й 11 (40 %) відповідно. Недостатність вітаміну D при мелазмі відмічалася в 10 (29 %) осіб з темними фототипами шкіри та лише в 7 (23 %) – світлими. При ПЗГ недостатність вітаміну D значно частіше виявляли в осіб з темними фототипами – 8 (30 %) порівняно зі світлими – 1 (4 %) ($p < 0,01$).

Проведені дослідження показали, що для пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя характерний виражений дефіцит вітаміну D (39,1 %) за його відсутності в осіб без них, що, з огляду на плейотропні ефекти цього вітаміну, може впливати на клінічний перебіг і наслідки мелазми та ПЗГ, особливо у хворих з темними фототипами шкіри.

Отже, в пацієнтів з усіма видами гіпермеланозів шкіри обличчя (як у чоловіків, так і жінок) були виявлені виражені біохімічні порушення, у 71 (61,7 %) хворого на гіпермеланози шкіри обличчя – порушення рівнів статевих гормонів, дефіцит і недостатність вітаміну D, що необхідно враховувати при веденні, лікуванні та реабілітації таких пацієнтів.

При встановленні гормональних і/або біохімічних порушень на 1-у етапі хворі отримували лікування за консультаціями відповідних суміжних спеціалістів (гінеколога-ендокринолога, уролога-андролога чи терапевта-гастроентеролога) в зв'язку з визначеними відповідними діагнозами, на 2-у – терапію за розробленим методом. На 2-й етап лікування перейшли 104 пацієнти з гіпермеланозами шкіри обличчя.

Традиційну терапію гіпермеланозів шкіри обличчя (мелазми, ПЗГ) проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [8]. Традиційне лікування включало вітамінотерапію, гепатопротектори, зовнішньо – відлущуючі (саліцилова кислота 2-5 %) і зволожуючі (з 2-5 % сечовиною) препарати, сонцезахисні креми, на додаток до уникання впливу УФ випромінювання (від натуральних або штучних джерел).

Виявлені в процесі комплексних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень дані слугували підґрунтям для розробки комплексного персоніфікованого методу лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя з застосуванням, поряд з традиційною терапією, препарату вітаміну D (холекальциферол) і азелаїнової кислоти.

Обґрунтуванням використання вітаміну D3 були його доведений вплив на синтез меланіну та багатогранна системна дія на різноманітні органи та системи організму [25, 76, 197].

Персоніфікована комбінована терапія з застосуванням холекальциферолу включала щоденний прийом препарату протягом трьох місяців у добовій дозі 1000-4000 МЕ залежно від маси тіла та рівня 25(OH)D у сироватці крові. При дефіциті вітаміну D у сироватці крові нижче 20 нг/мл холекальциферол призначали в дозуванні 4000 МЕ на добу, недостатньому рівні (20-30 нг/мл) – 2000 МЕ на добу, оптимальному рівні (30-50 нг/мл) – 800 МЕ на добу. При високому рівні 25(OH)D у сироватці крові препарат не приписували.

Через 3 місяці перевіряли рівень 25(OH)D у сироватці крові, після

досягнення його на рівні 30-50 нг/мл призначали підтримуючу дозу 800 МЕ на добу впродовж 1-2 місяців.

Зовнішньо використовували азелаїнову кислоту у вигляді 20 % крему, який при світлих фототипах застосовували 2 рази на день, темних – 1 раз на день увечері на вогнища гіперпігментації впродовж 12 тижнів.

Залежно від методу лікування хворі були розділені на 2 репрезентативних групи (за статтю, віком, видом гіпермеланозу шкіри обличчя): основну (75 осіб), що отримувала терапію за розробленим методом; порівняння (29 осіб), що одержували традиційне лікування.

Результати терапії оцінювали за переносністю призначених препаратів, найближчими (ступінь регресу пігментації) та віддаленими (6 місяців після лікування) ефектами. Був розроблений і запропонований алгоритм етапних діагностично-лікувальних заходів для пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя та різними фототипами шкіри.

Ступінь регресу пігментації визначали за індексом MASI: при його зниженні менш, ніж на 25 %, покращення оцінювали як незначне, від 25 % до 50 % – помірне, від 50 % до 75 % – значне, понад 75 % – одужання. Переносність терапії в усіх пацієнтів була задовільною.

При аналізі результатів лікування хворих на мелазму за індексом MASI було встановлено, що показник MASI в основній групі знизився з $(16,9 \pm 9,4)$ до $(8,64 \pm 4,8)$, що відповідає 49,1 % покращення, тоді як у порівняльній відсоток поліпшення склав лише 32,9 % ($p < 0,05$).

При аналізі результатів терапії пацієнтів з ПЗГ за індексом MASI було виявлено, що показник MASI в основній групі зменшився з $(18,0 \pm 10,4)$ до $(8,0 \pm 5,3)$, що відповідає 55,6 % покращення, тоді як у порівняльній відсоток поліпшення становив лише 46,1 % ($p < 0,05$).

Значне покращення було відмічене в більшості хворих на мелазму основної групи – 25 (64,1 %), лише в 1 (7,1 %) – порівняльній. Повне одужання

не було досягнуте в жодного з 14 пацієнтів групи порівняння й отримане лише в 1 (2,6 %) хворого основної групи.

При ПЗГ значне покращення було відмічене в 22 (61,1 %) хворого основної групи та лише в 4 (26,6 %) – порівняльної. Повне одужання було досягнуте в 3 (8,3 %) осіб основної групи та в жодного з 15 пацієнтів групи порівняння.

Позитивна динаміка шкірного процесу у хворих на мелазму основної групи супроводжувалася підвищенням рівня вітаміну D у сироватці крові після курсу лікування на 50 % (з $(23,7 \pm 10,9)$ нг/мл до $(35,5 \pm 11,1)$ нг/мл; $p < 0,05$) і погіршенням D-статусу на 19,5 % у групі порівняння (з $(30,8 \pm 15,5)$ нг/мл до $(24,8 \pm 12,6)$ нг/мл; $p < 0,05$).

Серед пацієнтів з ПЗГ основної групи рівень вітаміну D після курсу терапії збільшився на 77 % (з $(27,4 \pm 17,0)$ нг/мл до $(48,5 \pm 14,0)$ нг/мл; $p < 0,001$) і знизився на 4 % в групі порівняння (з $(25,6 \pm 11,9)$ нг/мл до $(24,4 \pm 8,2)$ нг/мл).

Показники якості життя хворих на мелазму основної групи після курсу лікування підвищилися на 61,4 % (з $(13,2 \pm 4,6)$ до $(5,1 \pm 3,0)$ балів; $p < 0,05$), порівняльної – лише на 32,8 % (з $(11,9 \pm 6,2)$ до $(8,0 \pm 4,5)$ балів).

Показники якості життя пацієнтів з ПЗГ основної групи після курсу терапії збільшилися на 63,9 % (з $(7,2 \pm 4,4)$ до $(2,6 \pm 2,6)$ балів; $p < 0,05$), порівняльної – лише на 32,8 % (з $(6,4 \pm 4,0)$ до $(4,3 \pm 2,9)$ балів).

Отже, аналіз найближчих і віддалених результатів показав гарну переносимість і високу ефективність розробленого етапного підходу та персоналізованого лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

ВИСНОВКИ

У роботі наведені теоретичне обґрунтування та нове вирішення важливої науково-практичної задачі – підвищення ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя у хворих з різними фототипами шкіри шляхом вивчення ролі вітаміну D, факторів, що впливають на пігментоутворення та комплексного персоналізованого лікування з застосуванням препарату холекальциферолу та топічної азелаїнової кислоти.

1. При клініко-епідеміологічному аналізі виявлені гендерні особливості при гіпермеланозах шкіри обличчя: постзапальну гіперпігментацію спостерігали в 10 (55,5 %) чоловіків і 41 (42,3 %) жінки, мелазму – в 56 (57,7 %) жінок і лише 8 (44,5 %) чоловіків. Найчастішим був молярний тип мелазми, що виявлений у 45 (70,3 %) хворих. Центральньо-лицьовий тип мелазми спостерігався в 16 (13,9 %) хворих, зокрема в 10 (33 %) осіб зі світлими фототипами та лише в 6 (18 %) – темними. Мандибулярний тип мелазми встановлений у 3 (2,6 %) хворих, зокрема в 2 (7 %) осіб зі світлими фототипами шкіри та в 1 (3 %) – темним.

Доведена відсутність взаємозв'язку ступеня тяжкості мелазми та давності захворювання, але виявлений взаємозв'язок з фототипами шкіри: легкий ступінь зареєстрований у 22 (73,3 %) пацієнтів зі світлими фототипами шкіри та лише в 14 (41,2 %) – темними ($p < 0,05$). При постзапальній гіперпігментації тяжкий ступінь спостерігався в 6 (22,2 %) хворих з темними фототипами та лише в 3 (12,5 %) – світлими ($p < 0,05$).

2. Епідермальне залягання пігменту при мелазмі відмічене в 21 (33 %) пацієнта, зокрема в 13 (43 %) осіб зі світлими фототипами та 8 (24 %) – темними; дермальне – в 1 (3 %) та 2 (6 %) відповідно; змішане – в 16 (53 %) та 24 (71 %) відповідно. При постзапальній гіперпігментації епідермальне залягання пігменту спостерігалось у 18 (35 %) хворих, зокрема в 11 (46 %) зі

світлими фототипами, 7 (26 %) – темними; дермальне – в 6 (25 %) і 13 (48 %) відповідно; змішане – в 7 (29 %) і 7 (26 %) відповідно.

3. Дефіцит вітаміну D встановлено у 45 (39,1 %) пацієнтів, зокрема в 21 (41,2 %) хворого на постзапальну гіперпігментацію, 24 (37,5 %) – мелазму, недостатність вітаміну D – у 26 (22,6 %) пацієнтів, зокрема в 17 (26,6 %) хворих на мелазму та лише 9 (17,6 %) – постзапальну гіперпігментацію. Показаний взаємозв'язок вмісту вітаміну D з фототипом шкіри та видом гіпермеланозу шкіри обличчя: дефіцит вітаміну D частіше спостерігався при мелазмі – в 17 (50 %) осіб з темними фототипами шкіри та лише в 7 (23 %) – зі світлими, при постзапальній гіперпігментації – в 10 (42 %) пацієнтів зі світлими фототипами й 11 (40 %) – з темними. При постзапальній гіперпігментації недостатність вітаміну D виявлена у 8 (30 %) хворих з темними фототипами та лише в 1 (4 %) – зі світлим ($p < 0,01$).

4. Порушення біохімічних показників печінки виявлені у 57 (49,6 %) хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, найчастіше спостерігалось підвищення загального білірубіну та збільшення АЛТ. При аналізі змін статевих гормонів встановлене підвищення рівня прогестерону і пролактину відповідно у 27,8 % і 20 % хворих, тільки жінок. Підвищення вмісту загального тестостерону визначене в 21,7% хворих на гіпермеланози шкіри обличчя (у всіх чоловіків з мелазмою і лише в 11 % жінок).

5. Розроблений та обґрунтований комплексний і персоніфікований метод лікування пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя залежно від дефіциту чи недостатності вітаміну D, виду гіпермеланозу та фототипу шкіри, що полягає у використанні в комплексній терапії препарату вітаміну D3 (холекальциферолу) й азелаїнової кислоти. Впровадження розробленого методу забезпечило значне покращення в 25 (64,1 %) хворих на мелазму та в 22 (61,1 %) – на постзапальну гіперпігментацію порівняно з традиційним лікуванням (відповідно 7,1 % і 26,6 %, $p < 0,05$).

6. Застосування розробленого методу лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя супроводжувалося позитивною динамікою лабораторних показників – підвищенням рівня вітаміну D (в 1,5 раза, $p < 0,01$) та дерматологічного індексу якості життя (в 2,6 раза, $p < 0,05$) порівняно з показниками у хворих при використанні традиційної терапії (збільшення рівня вітаміну D і дерматологічного індексу якості життя відповідно в 1,2 і 1,5 раза).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі на гіпермеланози шкіри обличчя потребують комплексного клініко-лабораторного й інструментального обстеження (стан печінки, щитоподібної залози, статевих гормонів), корекції виявлених порушень до початку дерматологічного лікування.

2. Усі пацієнти з гіпермеланозами шкіри обличчя підлягають визначенню рівня вітаміну D і персоніфікованому лікуванню залежно від виявлених порушень та фототипу шкіри.

3. Для корекції рівня вітаміну D хворим на гіпермеланози шкіри обличчя рекомендується призначати холекальциферол з попереднім визначенням рівня вмісту його активних метаболітів (25-ОН-D) у сироватці крові. При дефіциті вітаміну D у сироватці крові нижче 20 нг/мл холекальциферол призначати в дозуванні 4000 МЕ на добу, недостатньому рівні (20-30 нг/мл) – 2000 МЕ на добу, оптимальному рівні (30-50 нг/мл) – 800 МЕ на добу.

4. Пацієнтам з гіпермеланозами шкіри обличчя показане диференційоване топічне застосування азелаїнової кислоти залежно від фототипу шкіри: при темних фототипах 1 раз на день увечері, світлих – 2 рази на день впродовж 12 тижнів.

5. Застосування дерматоскопії сприяє встановленню глибини залягання пігменту (епідермальна, дермальна, змішана) та може бути використане для визначення прогнозу захворювання й оцінки ефективності терапії. Застосування неконтактної дерматоскопії з поляризованим світлом покращує візуалізацію судинної дерматоскопічної ознаки.

6. Наявність пігментних дерматоскопічних ознак (коричневі гранули, глобули, крапки пігменту, абочні та кільцеподібні структури, зони перифолікулярного просвітлення), оцінка гомогенності пігментної дерматоскопічної ознаки можуть бути використані в диференціальній

діагностиці пігментних утворень шкіри.

7. Доцільно використовувати лампу Вуда як допоміжний метод діагностики гіпермеланозів у хворих з I-III фототипами шкіри, а також контролю якості проведення хімічного пілінгу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айзятулов Р.Ф. Клиническая дерматология. Донецк: Донеччина; 2002. 432 с.
2. Андрашко ЮВ, Андрашко ИА, Яремкевич РР. Новый взгляд на возможности микроидлинга: микроигольчатая редермализация кожи различных участков тела. Дерматол. та венерол. 2017; 75(1):54-8.
3. Антипкін ЮГ. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні. Журн. АМН України. 2007;13(3):476-85.
4. Бардова ЕА. Дифференциальный диагноз высыпаний на коже лица и основные направления ухода. Дерматовенерол. Косметол. 2018;4(1):152-3.
5. Беялов ФИ. Двенадцать тезисов коморбидности. Клини. медицина. 2009;12:69-71.
6. Беялов ФИ. Лечение болезней в условиях коморбидности. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 543 с.
7. Болотна ЛА. Диференційований підхід до місцевої терапії стероїдочутливих дерматозів. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2017;66(3):33-7.
8. Болотная ЛА. Тучные клетки и мастоцитоз. Дерматол. та венерол. 2016;73(3):5-14.
9. Бондарь ТН. Субклинические нарушения функции щитовидной железы. Annals of Mechnikov Institute. 2008;4:9-13.
10. Боулинг Дж. Диагностическая дерматоскопия: иллюстрированное руководство: пер. с англ. Москва: Изд-во Панфилова; 2015. 145 с.
11. Булавенко ОВ, Фурман ОВ. Роль вітаміну D у розвитку та перебігу синдрому полікістозних яєчників. Здоровье женщины. 2013;78(2):125-7.
12. Возіанова СВ, Дасюк ІЙ, Дасюк ТЄ. Сучасний погляд на патогенез акне та лікування середньотяжких і тяжких форм. Дерматол. та венерол. 2017;78(4):8-11.

13. Всемирная организация здравоохранения. Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) – BREF [Интернет]. Женева: ВОЗ; 2004. Доступно на: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/whoqolbref/ru/.
14. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы [Интернет]. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576 с. Доступно на: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
15. Запорожан ВМ, Чайка ВК, Маркін ЛБ, Медвідь ВІ, Авраменко ТВ, редактори. Акушерство та гінекологія: національне керівництво. Т.1. Київ: Медицина; 2013. 1031 с.
16. Зербалиева СА. Перекисное окисление липидов и система естественной антиоксидантной защиты у больных с гипотиреозом и аутоиммунным тиреоидитом [автореферат]. Москва: ГОУ ДПО РМАПО Росздрава; 2010. 28 с.
17. Калюжна ЛД. Незапальні зміни судинного русла шкіри. Дерматол. та венерол. 2018;82(4):37-41.
18. Калюжна ЛД. Токсичні реакції шкіри. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2018;2:63-7.
19. Калюжная ЛД. Классификации, нозология и терминология в современной дерматологии. Дерматол. та венерол. 2016;74(4):5-10.
20. Каминский ВВ, Жук СИ, Синенко НА, Каминский АВ. К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин. Репродуктивное здоровье женщины. 2008;36(2):49-52.
21. Камышникова ВС, редактор. Методы клинических лабораторных исследований. 6-е изд., перераб. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 736 с.
22. Каронова ТЛ, Гринева ЕН, Никитина ИЛ, Цветкова ЕВ, Тодиева АМ, Беляева ОД, и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска.

Остеопороз и остеопатии. 2013;3:3-7.

23.Каронова ТЛ. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста. Остеопороз и остеопатии. 2011;14(3):11-3.

24.Климова ОЮ, Бердникова НГ, Казаков РЕ. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности. Consilium Medicum. 2017;19(9):114-21.

25.Коденцова ВМ, Мендель ОИ, Хотимченко СА, Батурич АК, Никитюк ДБ, Тутельян ВА. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Вопросы питания. 2017;86(2):47-62.

26.Комісаренко ЮІ. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів. Ліки України. 2013;170(4):51-4.

27.Корольова ЖВ, Боровиков ВМ. Досвід застосування препарату "Акнетин" у хворих з розацеа. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2016;60(1):36-9.

28.Кутасевич ЯФ, Jafferany M, Святенко ТВ, Біловол АМ, Болотна ЛА, Олійник Ю. Психодерматологія в Україні: сучасний погляд на проблему. Дерматол. та венерол. 2018;82(4):21-7.

29.Литус АИ, Заднипрная ОИ. Дерматологические аспекты качества жизни инфертильных женщин с акне. Дерматол. та венерол. 2017;77(3):66-9.

30.Лукьянов АМ. Мелазма: что делать? Ч. 1. Рецепт. 2014;97(5):117-26.

31.Лукьянов АМ. Мелазма: что делать? Ч. 2. Рецепт. 2014;98(6):86-96.

32.Мальцева ЛИ, Полукеева АС, Гарифуллова ЮВ. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. Практ. медицина. 2015;86(1):26-31.

33.Минцер АП. Статистические методы исследования в клинической медицине. Практ. медицина. 2010;3:41-5.

34. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження клінічних

протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання [Інтернет]. 2009. Наказ № 312. 2009 Трав. 08. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/en/v0312282-09>.

35. Міністерство охорони здоров'я України. Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України [Інтернет]. 2004. Наказ № 286. 2004 Черв. 07. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0286282-04>.

36. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. Киев: Медицина; 2011. 238 с.

37. Нарожная МВ. Обоснование применения витамина D в лечении себорейного дерматита. Дерматовенерол. Косметол. 2017;3(3):30-4.

38. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Москва: ЗАО ОЛМА Медиа Групп; 2007. 320 с.

39. Нургазизова АК. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий “коморбидность” и “полиморбидность”. Казанский мед. журн. 2014;95(2):292-6.

40. Паньків ВІ. Практична тиреоїдологія. Київ: Издательский дом: Заславский АЮ; 2011. 224 с.

41. Пигарова ЕА, Бородич ТС, Дзеранова ЛК, Ильин АВ, Рожинская ЛЯ. Пилотное исследование эффективности и безопасности применения высокой пероральной дозы холекальциферола в коррекции дефицита витамина D. В: Сборник тезисов II Всерос. конгр. Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ; 2014 Марта 25-28; Москва. Москва: ФГБУ Эндокринологический научный центр; 2014, с. 34-6.

42. Пигарова ЕА, Плещева АВ, Дзеранова ЛК. Влияние витамина D на иммунную систему. Иммунология. 2015;36(1):62-6.

43. Плещева АВ, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012;2:33-42.

44. Поворознюк ВВ, Балацька НІ, Климовицький ФВ, Синенький ОВ. Фактичне

харчування, вітамін D-дефіцит та мінеральна щільність кісткової тканини у дорослого населення різних регіонів України. Травма. 2012;13(4):12-6.

45.Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. Репродукт. ендокринолог. 2013;13(5):7-13.

46.Поворознюк ВВ, Плудовски П. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Київ: Издательский дом: Заславский АЮ; 2015. 262 с.

47.Подольский ВВ, Вовк ИБ, Корнацкая АГ. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине. Здоровье женщины. 2010;4:121-6.

48.Приступюк ОМ. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. Міжнар. ендокринолог. журн. 2011;36(4):104-9.

49.Пузырев ВП. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015;51(4):491-502.

50.Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.

51.Савинов ВА. Тиреопатии: от нозологических подходов к подходам системным. Москва: Янус-К; 2009. 167 с.

52.Самсонова ЛН, Чубарова ДЮ, Попов ИМ. Тиреоидный статус женщин детородного возраста в условиях умеренного йодного дефицита. Проблемы эндокринолог. 2007;4:26-9.

53.Сарма Н, Чакраборти С, Пуяри Ш, и др. Научно обоснованный обзор, классы рекомендаций и предлагаемые схемы лечения мелазмы. Дерматолог. 2018;2:44-6.

54.Святенко Т, Снаговская Я. Лечение постакне. Рубцы и пигментации как следствие угревой болезни. Косметолог. 2011;3:68-70.

55.Семин СГ, Волкова ЛВ, Моисеев АБ, Никитина НВ. Перспективы изучения биологической роли витамина D. Педиатрия. Журн. им. ГН Сперанского.

2012;91(2):122-131.

56.Сидоров ПИ, Соловьев АГ, Новикова ИА. Психосоматическая медицина: рук-во для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 504 с.

57.Синенький ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту і шляхи його корекції. Lviv Clinical Bulletin [Інтернет]. 2017;20(4):15-24. Доступно на: <https://doi.org/10.25040/lkv2017.04.015>.

58.Степаненко ВИ, Цыркунова ЛП. Кожные симптомы при внутренних болезнях: рук-во. Киев: Из-во КИМ; 2012. 568 с.

59.Степаненко ВІ, редактор. Дерматологія, венерологія: підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV р. акр. Київ: В-тво КИМ; 2012. 848 с.

60.Степаненко РЛ, Алкаммаз АМ, Степаненко ВІ. Раціональна ступінчаста гормональна та негормональна місцева терапія псоріазу. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2018;3:31-8.

61.Сухих ГТ. Заболевания щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 80 с.

62.Сыровая АО, Леонтьева ФС, Новикова ИВ, Иванникова СВ. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний. Междунар. мед. журн. 2012;18(3):98-104.

63.Таратухин ЕО. Биопсихосоциальный подход – новое требование междисциплинарности. Рос. кардиол. журн. 2015;9:80-3.

64.Татарчук ТФ, Булашенко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я. Укр. мед. часопис. 2015;109(5):56-61.

65.Туктанов НВ, Кичигин ВА. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы. Вест. Чувашского университета. 2013;3:555-60.

66.Фадеев ВВ. Верхний референтный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения. Пробл. эндокринологии. 2008;54(1):46-50.

- 67.Холлингер Д, Анра К, Халдер Р. Эффективны ли природные вещества в лечении гиперпигментации? Дерматолог. 2018;2:32-7.
- 68.Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я. Статистичні дані за 2017 рік [Інтернет]. Київ: Центр медичної статистики МОЗ України. Доступно на: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.
- 69.Цепколенко ВА. Лазерные технологии в эстетической медицине. Киев: ЗАО Компания “Эстет”; 2009. 192 с.
- 70.Чабан ОС. Якість життя пацієнта с позицій медичної психології. Мистецтво лікування. 2008;51(5):40-3.
- 71.Шварц ГЯ. Витамин D, D-гормон и альфакальцитриол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журн. 2009;37(3):63-9.
- 72.Шестакова ТП. Субклинический гипотиреоз-современный взгляд на проблему. РМЖ. 2016;1:6-8.
- 73.Шурпяк СО. D-статус пацієнок з дисгормональними захворюваннями репродуктивних органів і коморбідною патологією. Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. 2017;21(2):299-302.
- 74.Юнусов АА. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин. Междунар. эндокринолог. журн. 2014;8:100-6.
- 75.Яремкевич РР, Андрашко ЮВ. Ретиноїдофобія – основні аспекти проблеми та факти доказової медицини як інструмент для її вирішення. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2018;4:56-61.
- 76.Płodowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, та ін. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику: перекл. з англ. Біль. Суглоби. Хребет. 2013;11(3):7-12.

77. Abdel-Malek Z, Suzuki I, Tada A, Im S, Akcali C. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;885:117-33.
78. Abdel-Malek Z, Swope V, Smalara D, Babcock G, Dawes S, Nordlund J. Analysis of the UV-induced melanogenesis and growth arrest in human melanocytes. *Pigment Cell Res.* 1994;7(5):326-32.
79. Achar A, Rathi S. Melasma: a clinic-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol.* 2011;56(4):380-2.
80. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol [Internet].* 2014;170(6):1299-304. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.12980>. DOI:10.1111/ bjd.12980.
81. Albrecht L, Patil D, Wolfman LJ. Photochemical properties of pheo and eumelanins. *J Invest Dermatol.* 1986;87:396.
82. Alexis AF, Blackcloud P. Natural ingredients for darker skin types: growing options for hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(9):123-7.
83. Alexis AF. New and emerging treatments for hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(4):382-5.
84. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol [Internet].* 2010;6(10):550-61. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2010.146> DOI:10.1038/nrendo.2010.146.
85. Archer CB, editor. *Ethnic dermatology. Clinical problems and skin pigmentation.* UK: CRC Press; 2008; 208 p.
86. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity [Internet]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):611-8. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04135.x.
87. Asawanonda P, Taylor RC. Wood's light in dermatology. *Int J Dermatol.*

1999;38(11):801-7.

88. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg* [Internet]. 2009;35(8):1244-50. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19438666> DOI:10.1111/j.1524-4725.2009.01219.x.

89. Balina LM, Gaupe K. The treatment of melasma. 20 % azelaic acid versus 4 % hydroquinone. *Int J Dermatol*. 1991;30(12):893-5.

90. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2015;14(3):1-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12152> DOI: 10.1111/jocd.12152.

91. Binkley N, Kruger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurements: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23-24):1976-82.

92. Blum HF. Does the melanin pigment of human skin have adaptive value? An essay in human ecology and the evolution of race. *Q Rev Biol*. 1961;36:50-63.

93. Böhm M, Moellmann G, Cheng E, Alvarez-Franco M, Wagner S, Sassone-Corsi P, et al. Identification of p90RSK as the probable CREB-Ser 133 kinase in human melanocytes. *Cell Growth Differ*. 1995;6(3):291-302.

94. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):109-21.

95. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A randomized, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with micro-needling in patients with melasma. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2013;6(3):139-43. DOI: 10.4103/0974-2077.118403.

96. Buscà R, Bertolotto C, Abbe P, Englaro W, Ishizaki T, Narumiya S, et al. Inhibition of Rho is required for cAMP-induced melanoma cell differentiation. *Mol Biol Cell*. 1998;9(6):1367-78.
97. Byers HR, Yaar M, Eller MS, Jalbert NL, Gilchrist BA. Role of cytoplasmic dynein in melanosome transport in human melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2000;114(5):990-7.
98. Cardinali G, Kovacs D, Picardo M. Mechanisms underlying post-inflammatory hyperpigmentation: lessons from solar lentigo. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2012;139(4):148-52. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/796218/alertePM> DOI:10.1016/S0151-9638(12)70127-8.
99. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014;89(1):11-25. Available from: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/> DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142353.
100. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. Randomized controlled trial of the efficacy and safety of fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0,01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0,05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008;159(3):697-703. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2008.08717.x> DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08717.x.
101. Chedekel MR, Bahn P, Patil D, et al. Melanin free acid: a chemical standard for eumelanin research. *J Invest Dermatol*. 1986;87:397.
102. Chen M, Wang WP, Jia WR, Tang L, Wang Y, Zhan WW, Fei XC. Three-dimensional contrast-enhanced sonography in the assessment of breast tumor angiogenesis: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2014;33(5):835-46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7863/ultra.33.5.835> DOI: 10.7863/ultra.33.5.835.

103. Condaminet B, Redziniak G, Monsigny M, Keida C. Ultraviolet rays induced expression of lectins on the surface of a squamous carcinoma keratinocyte cell line. *Exp Cell Res*. 1997;232(2):216-24.
104. Desai SR. Hyperpigmentation therapy: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(8):13-7.
105. Dogra S, Kanwar AJ, Parasad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol*. 2002;29(8):539-40.
106. Dong C , Wang H, Xue L, Dong Y, Yang L, Fan R, et al. Coat color determination by miR-137 mediated down-regulation of microphthalmia-associated transcription factor in a mouse model. *RNA*. 2012;18(9):1679-86.
107. Dynoodt P, Mestdagh P, Van Peer G, et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigmentary process. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133(1):201-9. Available from: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X\(15\)35934-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X(15)35934-0) DOI: 10.1038/jid.2012.266.
108. Ebrahimi B, Naeini F. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci*. 2014;19(8):753-7.
109. Eimpunth S, Wanitphakdeedecha R, Triwongwaranat D, Varothai S, Manuskiatti W. Therapeutic outcome of melasma treatment by dual-wavelength (511 and 578 nm) laser in patients with skin phototypes III-V. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2014;39(3):292-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ced.12267> DOI: 10.1111/ced.12267.
110. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazarez JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol*. 2004;43(8):604-7.
111. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(1):28-38. Available from: <https://www.fertstert.org/article/>

S0015-0282(11)02552-0/fulltext DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2011.09.024.

112. Finlay AY, Basra MKA, Piguet V, Salek MS. Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012;132(10):2464-5. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)35481-6/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)35481-6/fulltext) DOI: 10.1038/jid.2012.147.

113. Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: a systemic review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;70(2):352-65. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(13\)01044-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(13)01044-X/fulltext) DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.048.

114. Fitzpatrick TB, Breathnach AS. Das epidermale melanin-einheit System. *Dermatol Wochenschr.* 1963;147:481-9.

115. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reaction skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71.

116. Fleure HJ. The distribution of types of skin color. *Geogr Rev.* 1945;35(4):580-95.

117. Foldes E. Pharmaceutical effect of contraceptive pills on the skin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26(7):356-9.

118. Friedmann PS, Gilchrest BA. Ultraviolet radiation directly induces pigment proliferation by cultured human melanocytes. *J Cell Physiol.* 1987;133(1):88-94.

119. Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M. Depigmenting effect of alpha-tocopheryl ferulate on normal human skin. *Pigment Cell Res.* 2000;13(8):170-4.

120. Ghosh MG, Thompson DA, Weigel RJ. PDZK1 and GREB1 are estrogen-regulated genes expressed in hormone-responsive breast cancer. *Cancer Res.* 2000;15;60(22):6367-75.

121. Gilchrest BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol.* 1979;73(2):141-3.

122. Gilchrest BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR, Parrish JA. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol.* 1977;96(3):245-

8.

123. Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol.* 1996;63(1):1-10.

124. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. *Singapore Med J.* 1999;40(7):455-8.

125. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW, et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2010;62(6):962-7. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(09\)00818-4/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(09)00818-4/fulltext) DOI: 10.1016/j.jaad.2009.06.067.

126. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alternations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(2):96-101.

127. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131(12):1453-7.

128. Gross SP, Tuma MC, Deacon SW, Serpinskaya AS, Reilein AR, Gelfand VI. Interactions and regulation of molecular motors in *Xenopus melanophores*. *J Cell Biol.* 2002;156(5):855-65.

129. Guerrero D. Dermocosmetic management of hyperpigmentations. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2012;139(3):115-8. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/775851/alertePM> DOI: 10.1016/S0151-9638(12)70121-7.

130. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010;24(9):1060-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2010.03592.x> DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03592.x.

131. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1048-65.
132. Gupta LK, Singhi MK. Wood's lamp. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70(2):131-5.
133. Ha TY. The role of microRNAs in regulatory T cells and in the immune response. *Immune Netw* [Internet]. 2011;11(1):11-41. Available from: <https://immunenetwork.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2011.11.1.11> DOI: 10.4110/in.2011.11.1.11.
134. Hachiya A, Kobayashi A, Yoshida Y, Kitahara T, Takema Y, Imokawa G. Biphasic expression of two paracrine melanogenic cytokines, stem cell factor and endothelin-1, in ultraviolet B-induced human melanogenesis. *Am. J. Pathol*. 2004;165(6):2099-109.
135. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):20-31.
136. Halaban R, Tyrell L, Longley J, Yarden Y, Rubin J. Pigmentation and proliferation in human melanocytes and the effects of melanocyte-stimulating hormone and ultraviolet B light. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;31;680:290-301.
137. Halaban R. The regulation of normal melanocytes proliferation. *Pigment Cell Res*. 2000;13(1):4-14.
138. Hamilton J. Significance of sex hormones in tanning of the skin in women. *Proc of the Soc for Exp Biol and Med*. 1941;40:502-3.
139. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014;171(3):588-94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.13059> DOI: 10.1111/bjd.13059.
140. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82.

141. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti FA. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2018;175:4-11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076016302576?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
142. Hara M, Yaar M, Byers HR, Goukassian D, Fine RE, Gonsalves J, et al. Kinesin participates in melanosomal movement along melanocyte dendrites. *J Invest Dermatol*. 2000;114(3):438-43.
143. Hara M, Yaar M, Gilchrist BA. Endothelin-1 of keratinocytes origin is a mediator of melanocytes dendricity. *J Invest Dermatol*. 1995;105(6):744-8.
144. Hearing VJ. Invited editorial: unraveling the melanocytes. *Am J Hum Genet*. 1993;52:1-7.
145. Hernández-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2008;33(3):305-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2230.2008.02724.x> DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02724.x.
146. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol* [Internet]. 2014;53(4):440-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x> DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x.
147. Hirobe T. Role of leukaemia inhibitory factor in the regulation of differentiation of neonatal mouse epidermal melanocytes in culture. *J Cell Physiol*. 2002;192(3):315-26.
148. Ho SG, Chan HH. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2009;10(3):153-68. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00128071-200910030-00002> DOI: 10.2165/00128071-200910030-00002.

149. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(7):1911-30. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671> DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
150. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2013;75:503-33.
151. Ibrahim ZA, Gheida SF, El Maghraby GM, Farag ZE. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2015;14(2):113-23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12143> DOI: 10.1111/jo cd.12143
152. Imokawa G, Miyagishi M, Yada Y. Endothelin -1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1995;105:32-7.
153. Imokawa G. Paracrine interactions of melanocytes in pigmentary disorders. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, et al., editors. *The Pigmentary System*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. p. 421-44.
154. Jahaveri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol*. 2001;40(5):354-7.
155. Jahn R, Sudhof TC. Membrane fusion and exocytosis. *Ann Rev Biochem*. 1999;68:863-911.
156. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Estrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010;24(11):1312-6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2010.03638.x> DOI:

10.1111/j.1468-3083.2010.03638.x.

157. Jian D, Jiang D, Su J, Chen W, Hu X, Kuang Y, et al. Diethylsilbestrol enhances melanogenesis via cAMP-PKA-mediating up-regulation of tyrosinase and MITF in mouse B16 melanoma cells. *Steroids* [Internet]. 2011;76(12):1297-304. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X11002182?via%3DIhdbDOI:10.1016/j.steroids.2011.06.008>.

158. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;70(2):369-73. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(13\)00804-9/fulltextDOI:10.1016/j.jaad.2013.07.044](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(13)00804-9/fulltextDOI:10.1016/j.jaad.2013.07.044).

159. Kaidbey KH, Agin PP, Sayre RM, Kligman AM. Photoprotection by melanin: a comparison of black and Caucasian skin. *J Am Acad Dermatol*. 1979;1(3):249-60.

160. Kalmykova AV, Svistunov IV, Sulaieva ON. An inside look at prurigo pigmentosa: case report from Ukraine. *Int J Dermatol* [Internet]. 2019;58(5):607-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105750DOI:10.1111/Ijd.14175>.

161. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blinded randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2012;14(3):150-4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14764172.2012.685478?journalCode=ijcl20DOI:10.3109/14764172.2012.685478>.

162. Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):849-64.

163. Khunger N, Kandhari R. Dermoscopic criteria for differentiating exogenous ochronosis from melasma. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* [Internet]. 2013;79(6):819-21. DOI: 10.4103/0378-6323.120741.

164. Kim E, Kim Y, Lee E, et al. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46:111-6.
165. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133(1):191-200. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X\(15\)35938-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022-202X(15)35938-8) DOI: 10.1038/jid.2012.270.
166. Kim KH, Bin BH, Kim J, Dong SE, Park PJ, Choi H, et al. Novel inhibitory function of miR-125b in melanogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2014;27(1):140-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pcmr.12179> DOI: 10.1111/pcmr.12179.
167. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012;132(11):2622-31. DOI: 10.1038/jid.2012.175.
168. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2010;23(1):84-92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-148X.2009.00659.x> DOI: 10.1111/j.1755-148X.2009.00659.x.
169. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):727-33.
170. KrupaShankar D, Somani V, Kohli M, Sharad J, Ganjoo A, Kandhari S, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(1):71-81.
171. Kunisada T, Lu S, Yoshida H, Nishikawa S, Nishikawa Shin-ichi, Mizoguchi M, et al. Murine cutaneous mastocytosis and epidermal melanocytosis induced by keratinocyte expression of transgenic stem cell factor. *J Exp Med*. 1998;187(10):1565-73.
172. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, Paik JH, Kim HY. Therapeutic effect of topical

application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci.* 2002;17(4):518-23.

173. Leenutaphong V, Nettakul A, Rttanasuwon P. Topical isotretinoin for melasma in Thai patients: a vehicle-controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(9):868-75.

174. Li Y, Liu J, Sun QN. Characteristic Dermoscopic Features of Melasma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015;37(2):226-9.

175. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing Melasma Severity Index: A New, More Practical, Office-based Scoring System for Assessing the Severity of Melasma. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):39-44.

176. Matarasso SL, Glogau RG, Markey AC. Wood's lamp for superficial chemical peels. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):988-92.

177. McLeod SD, Ranson M, Mason RS. Effects of estrogens on human melanocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;49(1):9-14.

178. Minwalla L, Zhao Y, Cornelius J, Babcock GF, Wickett RR, Le Poole IC, et al. Inhibition of melanosome transfer from melanocytes to keratinocytes by lectins and neoglycoproteins in an in vitro model system. *Pigment Cell Res.* 2001;14(3):185-94.

179. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2006;45:285-8.

180. Molinar VE, Taylor SC, Pandya AG. What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation? *Dermatol Clin* [Internet]. 2014;32(2):123-35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733863513001435?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.det.2013.12.008.

181. Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006;24(2):80-3.

182. Muhairi SJ, Mehairi AE, Khouri AA, Naqbi MM, Maskari FA, Kaabi JA, et al. Vitamin D deficiency among healthy adolescents in Al Ain, United Arab Emirates. *BMC Public Health.* 2013;13:33.

183. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013;27(8):1035-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x> DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x.
184. Noh TK, Choi SJ, Chung BY, Kang JS, Lee JH, Lee MW, et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. *J Dermatol* [Internet]. 2014;41(9):788-94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.12573> DOI: 10.1111/1346-8138.12573.
185. Opdecamp K, Kos L, Arnheiter H, Pavan WJ. Endotelin signaling in the development of neural crest-derived melanocytes. *Biochem Cell Biol*. 1998;76(6):1093-9.
186. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol*. 2006 Dec;156(s1):21-8.
187. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors – an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013;27(1):5-6. DOI: 10.1111/jdv.12049.
188. Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol* [Internet]. 2004;19(2):629-39. Available from: http://www.hh.um.es/Abstracts/Vol_19/19_2/19_2_629.htm DOI: 10.14670/HH-19.629.
189. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups of risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27.
190. Prota G. Progress in the chemistry of melanins and related metabolites. *Med Res Rev*. 1988;8(4):525-56.
191. Raafia A, Shahbaz A, Nadeem M, Kazmi AH. Quality of life in patients with

melasma. *J Pakistan Assoc. Dermatol.* 2013;23(2):143-8.

192. Ranson M, Posen S, Mason RS. Human melanocytes as a target tissue for hormones: in vitro studies with 1 α -25, dihydroxy-vitamin D₃, a melanocyte stimulating hormone, and b-estradiol. *J Invest Dermatol.* 1988;91(6):593-8.

193. Reichrath J, Schuler Ch, Seifert M, Zouboulis Ch, Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Exp Dermatol.* 2006;15(8):643-8.

194. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2013;14(5):359-76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40257-013-0038-4> DOI: 10.10 07/s40257-013-0038-4.

195. Rosdahl I, Rorsman H. An estimate of melanocyte mass in humans. *J Invest Dermatol.* 1983;81(3):278-81.

196. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4(6):698-710.

197. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2010;12;303(18):1815-22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185854> DOI: 10.1001/jama.2010. 594.

198. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2013;6(1):4-11. DOI: 10.4103/0974-2077.110089.

199. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2014;5(4):426-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228635/> DOI: 10.4103/2229-5178. 142484.

200. Scott G, Leopardi S, Printup S, Madden BC. Filopodia are conduits for melanosome transfer to keratinocytes. *J Cell Sci* .2002;115(Pt 7):1441-51.

201. Scott G, Zhao Q. Rab3a and SNARE proteins: potential regulators of melanosome movement. *J Invest Dermatol*. 2001;116(2):296-304.
202. Scott GA, Cassidy L. Rac1 mediates dendrite formation in response to melanocyte stimulating hormone and ultraviolet light in a murine melanoma model. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):243-50.
203. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011;65(4):699-7. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(11\)00309-4/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(11)00309-4/fulltext) DOI: 10.1016/j.jaad.2010.12.046.
204. Shin J, Kim JH, Kim EK. Repeated exposure of human fibroblasts to UVR induces secretion of stem cell factor and senescence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2012;26(12):1577-80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2011.04223.x> DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04223.x.
205. Sivyathorn A, Verallo-Rowell V, Graupe K. 20% Azelaic acid cream in the topical treatment of melasma: a double-blind comparison with 2% hydroquinone. *Eur J Dermatol*. 1995;5:680-4.
206. Speeckaert R, Van Gele M, Speeckaert MM, Lambert J, van Geel N. The biology of hyperpigmentation syndromes. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2014;27(4):512-24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcmr.12235> DOI: 10.1111/pcmr.12235.
207. Strom M, Hume AN, Tarafder AK, Barkagianni E, Seabra MC. A family of Rab27-binding proteins. Melanophilin links Rab27a and myosin Va function in melanosome transport. *J Biol Chem* 2002;277(28):25423-30.
208. Suzuki I, Im S, Tada A, Scott C, Akcali C, Davis MB, et al. Participation of the melanocortin-1 receptor in the UV control of pigmentation. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4(1):29-34.
209. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian

- women// *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol* [Internet]. 2013;27(2):151-6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x> DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x.
210. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67-72.
211. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2011;33(3):291-5. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21317614> DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181ef2d45.
212. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2013;12(1):57-66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12026> DOI: 10.1111/jocd.12026.
213. Ubeid A, Zhao L, Wang Y, Hantash BM. Short-sequence oligopeptides with inhibitory activity against mushroom and human tyrosinase. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2009;129(9):2242-9. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)34482-1/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34482-1/fulltext) DOI: 10.1038/jid.2009.124.
214. Ustun I, Seraslan G, Gokce C, Motor S, Can Y, Ugur Inan M, Yilmaz N. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(2):110-3.
215. Werlinger KD, Guevara IL, Gonzalez CM, Rincon ET, Caetono R, Haley RW, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol*. 2007;143(3):424-5.
216. Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* [Internet]. 2014;5:244. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00244/full> DOI: 10.3389/fphys.2014.00244.

217. Yoshida M, Hirotsu S, Nakahara M, Uchiwa H, Tomita Y. Histamine is involved in ultraviolet B-induced pigmentation of guinea pig skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):255-60.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря
Комунальної установи

«Обласний клінічний
шкірно-венерологічний
диспансер» м. Дніпро

А.А. Франкенберг

2019р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою».
2. **Установа-розробник, виконавці:** Шелемба Євгенія Ігорівна, заочний аспірант кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. Джерело інформації: Шелемба Е.И., Цепколенко В.А. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. - Том 4, № 3
4. Ким впроваджено: КУ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» м. Дніпро.
5. Термін впровадження: березень 2018 – квітень 2019
6. Форма впровадження: впроваджено алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою
7. Кількість клінічних спостережень: 18
8. Ефективність впровадження: підвищення ефективності проведення лабораторний досліджень пацієнтів з мелазмою.
9. Зауваження, пропозиції: відсутні

«15» 06 2019 р.

Відповідальний за впровадження
Заступник головного лікаря
з медичної частини

В.О. Скоріна



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

4. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою».
2. **Установа-розробник, виконавці:** Шелемба Євгенія Ігорівна, заочний аспірант кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. **Джерело інформації:** Шелемба Е.И., Цепколенко В.А. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. - Том 4, № 3
4. **Ким впроваджено:** Медичний центр «Асклепій» м. Ужгород.
5. **Термін впровадження:** березень 2018 – березень 2019
6. **Форма впровадження:** впроваджено алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою
7. **Кількість клінічних спостережень:** 12
8. **Ефективність впровадження:** 94,30%
9. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

«15» квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:
Д.мед.н., професор

Ю.В. Андрашко

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 Обласного клінічного
 шкірно-венерологічного
 диспансеру м. Ужгород
 к.мед.н., доцент
 С.В. Пушкаренко
 2019р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

3. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою».
2. **Установа-розробник, виконавці:** Шелемба Євгенія Ігорівна, заочний аспірант кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. Джерело інформації: Шелемба Е.И., Цепколенко В.А. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. - Том 4, № 3
4. Ким впроваджено: «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» м. Ужгород.
5. Термін впровадження: березень 2018 – березень 2019
6. Форма впровадження: впроваджено алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою
7. Кількість клінічних спостережень: 26
8. Ефективність впровадження: підвищення ефективності проведення лабораторний досліджень пацієнтів з мелазмою.
9. Зауваження, пропозиції: відсутні

«15» квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:
 Д.мед.н., професор

Ю.В. Андрашко

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар Комунальної установи
 «Одеський обласний клінічний
 медичний центр»
 д.мед.н., проф.,
 заслужений лікар України
 В.В. Шухтін
 2019р.



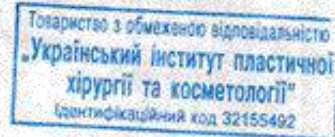
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмою».
2. **Установа-розробник, виконавці:** Шелемба Євгенія Ігорівна, заочний аспірант кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. Джерело інформації: Шелемба Е.И., Цепколенко В. А. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой // Дерматовенерология. Косметология. - 2018. - Том 4, № 3
4. Ким впроваджено: КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр».
5. Термін впровадження: березень 2018 - березень 2019рр.
6. Форма впровадження: впроваджено алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелізмою
7. Кількість спостережень - 32.
8. Ефективність впровадження: 93,10%
9. Зауваження, пропозиції: відсутні

« 10 » 05 _____ 2019р.

Відповідальний за впровадження:
 Заст. головного лікаря з медичної
 роботи _____ Щестерікова Г.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
Медичного центру
«Віртус»
Г.В. Цепколенко



«20» 04 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

2. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмом».
2. **Установа-розробник, виконавці:** Шелемба Євгенія Ігорівна, заочний аспірант кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шурика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
3. **Джерело інформації:** Шелемба Е.И., Цепколенко В.А. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой // Дерматовенерология. Косметология. – 2018. - Том 4, № 3
4. **Ким впроваджено:** Медичний центр «Віртус».
5. **Термін впровадження:** березень 2018 – березень 2019
6. **Форма впровадження:** впроваджено алгоритм лабораторних досліджень пацієнтів з мелазмом
7. **Кількість спостережень – 32**
8. **Ефективність впровадження: 98%**
9. **Зауваження, пропозиції:** відсутні

«20» 04 2019р.

Відповідальний за впровадження


О.А. Бзіта


ДОДАТОК Б
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Мониторинг уровней витамина D у дерматологических пациентов с IV-VI фототипами кожи по классификации Фитцпатрика. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2017;5(1, 2):31-5.
2. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Обзор современных теорий этиологии и патогенеза гипермеланозов кожи лица в аспекте методов лечения данных состояний. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2017;65(2):112-7.
3. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Качество жизни пациентов с мелазмой. Дерматол. та венерол. 2017;77(3):76-80.
4. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Этиологическое типирование гипермеланозов кожи лица у пациентов с различными фототипами. Дерматолог. 2018;2:24-31.
5. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Оценка дермоскопической диагностики мелазмы в сравнении с использованием лампы Вуда. Дерматол. та венерол. 2018;80(2):71-5.
6. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Обзор современных методов топической терапии мелазмы. Дерматовенерол. Косметол. 2018;1(4):45-54.
7. Шелемба ЕИ, Цепколенко ВА. Профиль лабораторных исследований крови пациентов с мелазмой. Дерматовенерол. Косметол. 2018;3(4):280-90.
8. Шелемба ЕИ. Оптимизация метода лечения пациентов с гипермеланозами кожи лица при разных фототипах. Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. 2018;4:63-70.
9. Shelemba EI. Skin phototypes and vitamin D levels in blood serum. In: Al

Madani AS, editor. Conference Program. 17th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2017 March 27-29; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2017. p. 102.

10. Shelemba EI. Quality of life of patients with melasma. In: Al Madani EA, editor. Official Catalogue. Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference & Exhibition “Emirates Derma”; 2017 Nov 2-4; Abu Dhabi. Abu Dhabi, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2017. p. 43.

11. Shelemba EI. Types of facial hypermelanoses based on etiological factor and clinical signs. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 18th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2018 March 19-21; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2018. p. 109.

12. Шелемба ЕІ. Типы гипермеланозов кожи лица в зависимости от этиологии и клинических проявлений у пациентов с разными фототипами кожи. В: Літус ОІ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Київські дерматологічні дні: весняний симпозиум; 2018 Квіт 12-13; Київ. Київ: Medical Knowledge Hub; 2018, с. 4.

13. Шелемба ЕІ. Профиль лабораторных анализов крови пациентов с мелазмой. В: Пінчук ВД, Цепколенко ВО, Літус ОІ, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Medical aesthetic synergy congress; 2018 Черв 1-2; Київ. Київ; 2018, с. 60-1.

14. Shelemba EI. Hormonal profile of patients with melasma. In: Al Nuaimi K, editor. Scientific Program. The Third Middle East International Dermatology & Aesthetic Medicine Conference & Exhibition “MEIDAM”; 2018 Oct 4-6; Dubai. Dubai, UAE: InfoPlus Events; 2018. p. 44.

15. Shelemba EI. The role of lasers and light devices for the treatment of melasma. In: Al Madani EA, editor. Official Catalogue. 2nd Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference & Exhibition “Emirates Derma”;

2018 Oct 18-20; Abu Dhabi. Abu Dhabi, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2018. p. 52.

16. Shelemba EI. Practical aspects of permanent makeup removal with Q-switched Nd: YAGlaser. In: Al Madani AS, editor. Conference Program. 19th Dubai World Dermatology and Laser Conference & Exhibition “Dubai Derma”; 2019 March 18-20; Dubai. Dubai, UAE: INDEX conferences & Exhibitions Organisation Est.; 2019. p. 131-2.

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені й обговорені на науково-практичних конференціях і конгресах:

1. 17th Dubai World Dermatology and Laser Conference “Dubai Derma” (Dubai, UAE, 27-29 March 2017; publication of abstracts).
2. Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference “Emirates Derma” (Abu Dhabi, UAE, 2-4 Nov 2017; publication of abstracts).
3. 18th Dubai World Dermatology and Laser Conference “Dubai Derma” (Dubai, UAE, 19-21 March 2018; publication of abstracts).
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Київські дерматологічні дні: весняний симпозіум» (Київ, 12-13 квітня 2018 р.; публікація тез)
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Medical aesthetic synergy congress» (Київ, 1-2 червня 2018 р.; публікація тез).
6. The Third Middle East International Dermatology & Aesthetic Medicine Conference “MEIDAM” (Dubai, UAE, 4-6 Oct 2018; publication of abstracts).
7. Emirates Academy of Dermatology, Aesthetics and Laser Conference “Emirates Derma” (Abu Dhabi, 18-20 Oct 2018; publication of abstracts).
8. 19th Dubai World Dermatology and Laser Conference “Dubai Derma”; 2019 18-20 March 2019; publication of abstracts).