

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СИНАХ ОЛЬГА КОСТЯНТИНІВНА**

УДК 616.5-003.87-02:618.173]-091.8-092-07-085

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНО  
ОБҐРУНТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ КЛІМАКТЕРИЧНОЇ КЕРАТОДЕРМІЇ З  
УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНИХ, ДЕРМАТОСКОПІЧНИХ,  
БІОХІМІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ О. К.Синах

Наукові керівники – **Макуріна Галина Іванівна**, доктор медичних наук,  
професор та **Сюсюка Володимир Григорович**, доктор медичних наук,

професор  
Ольга  
Костянтинівна  
Ідентифікаційний  
код  
3162520427

Запоріжжя – 2026



## АНОТАЦІЯ

Синах О.К. Удосконалення комплексної патогенетично обґрунтованої терапії клімактеричної кератодермії з урахуванням клінічних, дерматоскопічних, біохімічних та морфологічних порушень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Робота виконана в Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті протягом 2018-2026 років, на базі Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер м.Запоріжжя» Запорізької обласної ради, Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМФУ, а також кафедри гістології Дніпровського державного медичного університету.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності терапії жінок з клімактеричною кератодермією шляхом корекції окислювально-антиоксидантного дисбалансу з урахуванням клінічних, дерматоскопічних, біохімічних та морфологічних показників, їх впливу на якість життя.

Результати проведеного дослідження базуються на даних, отриманих під час комплексної оцінки та динамічного спостереження за 127 жінками, з яких 92 знаходилися на етапі перименопаузального переходу або менопаузи (з них 62 мали прояви клімактеричної кератодермії і склали основну (І групу), 30 – не мали ознак ураження шкіри і склали групу порівняння), а 35 були репродуктивного віку (група контролю).

Аналіз демографічних особливостей свідчить, що в цілому когорта жінок пери- та менопаузального періоду представлена середнім віком

52,9±1,16 років, маніфестація менопаузи настала у віці 47,9±0,7 років, клінічні ж прояви дерматозу стартували в середньому через 1,76±0,18 років від початку менопаузи. Співвідношення мешканок міста та сільської місцевості представлено відповідно показниками 81% та 19%.

Клінічні особливості представлені наявністю типових комбінованих уражень, наприклад «п'яткова – плеснева зони», «п'яткова-середня частина-великий палець», зміни на долонях переважно у середній частині (80% осіб) формувалися після вже існуючих підошовних змін.

Враховуючи відсутність механізмів оцінки ступеня та сили ураження шкіри при клімактеричної кератодермії, для об'єктивізації клінічного стану – вирішено застосувати алгоритм модифікованого індексу тяжкості для долонно-підошовного псоріазу (m-PPASI), завдяки чому вдалося визначити перевагу хворих із середнім ступенем активності захворювання (53,3%). Кількість та глибина тріщин оцінювалась за візуальною аналоговою шкалою (VAS) та склала – 4,9 ±0,25. Оцінка скарг – больові відчуття, особливо при ходьбі – оцінювали за 10-ти бальною градацією, в контексті VAS, середній результат 7,0 ±0,25, вказує на досить високий рівень впливу змін шкіри на якість життя. Варто зазначити про наявність достовірно високого рівня кореляції між модифікованим індексом тяжкості перебігу дерматозу та дерматологічним індексом якості життя DLQI ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ).

Оцінка впливу проявів клімактерію проводилася з використанням шкали MRS. Наявна для основної групи медіана показнику 13 (9,25-16) свідчить про помірні симптоми менопаузи у цій когорті осіб.

Застосування дерматоскопічної шестирівневої шкали кератинізації акральних ділянок дозволило додатково деталізувати рівні ураження шкіри, серед яких переважали III-й – з товстими білими лініями всередині борозн та IV – із широкими білими лініями, що охоплюють усю поверхню борозни і навіть виходять за їх межі з нерівними краями.

Важливим етапом даної роботи стало визначення як маркерів окислювальної модифікації білка (ОМБ), так і розуміння їх взаємодії з

системою антиоксидантного захисту. При дослідженні стану як спонтанної, так і стимульованої ОМБ наявне загальне збільшення показників серед пацієнтів з клімактеричною кератодермією основної групи. Спостерігається різниця між досліджуваними вибірками на  $1,76 \pm 0,24$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) для АФГ та  $1,75 \pm 0,28$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) для КФГ. Стимульоване окислення також демонструвало підвищення та наявність різниці для АФГ в межах  $2,52 \pm 0,3$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ), а КФГ –  $1,53 \pm 0,29$  у.о. / г білка.

Визначено різницю у показниках тіол-дисульфідної системи основної та контрольної групи, яка склала  $11,61 \pm 0,74$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) для ГЛУВ та  $0,46 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) для ГЛУо. Показник їх співвідношення демонстрував різницю в межах  $6,7 \pm 0,42$  у.о. ( $p < 0,05$ ), тоді як СОД відрізнявся між досліджуваними вибірками на рівні  $7,56 \pm 0,88$  у.о./мг білка/хв. ( $p < 0,05$ ).

Проведено визначення кореляційних взаємозв'язків між тривалістю, тяжкістю менопаузи та біохімічними маркерами в основній групі. Стосовно тривалості клімактерію коефіцієнт рангової кореляції Спірмана представлений наступним чином для спонтанної та стимульованої ОМБ відповідно: АФГ  $+0,52$  ( $r=0,52$ ;  $p < 0,05$ ), КФГ  $+0,41$  ( $r=0,41$ ;  $p < 0,05$ ) та АФГ  $+0,49$  ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ), КФГ  $+0,52$  ( $r=0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про наявність прямої (позитивної) кореляції між тривалістю менопаузи та розбалансуванням адаптаційних механізмів. Відповідною є і реакція супероксиддисмутази (СОД) та співвідношення ГЛУВ/ГЛУо на зрушення антиоксидантного балансу у вигляді негативної їх взаємодії в залежності від збільшення тривалості менопаузи: СОД  $-0,39$  ( $r=-0,39$ ;  $p < 0,05$ ); ГЛУВ/ГЛУо  $-0,44$  ( $r=-0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

В результаті дослідження гормонального профілю жінок з'ясовано, що при порівнянні середніх показників гормонів не виявлено достовірних ознак впливу гормонів стресу, дисфункції щитоподібної залози та наднирників, на механізми формування клімактеричної кератодермії.

Морфологічне дослідження вогнищ ураження шкіри у жінок з кератодермією виявило зменшення кількості та активності клітин Лангерганса, майже повну редукцію дотикових менісків клітин Меркеля. До

інволютивних перетворень долучилися зміни, які полягали у переважанні відносного об'єму гемомікроциркуляторного русла у шкірі, ймовірно пов'язані з явищами набряку стінки мікросудин. При використанні трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що в дермі відбувалося різке зростання ознак проліферації фібробластів та їх функціональної активності, в ядрах фібробластів значно зростала частка деконденсованого хроматину, що на тлі клімактеричних змін, ймовірно, можна пояснити відповіддю клітин на поглиблення гіпоксичного стану за умов гіперкератозу. Ультраструктура колагенових, еластинових волокон вказувала на значну деструкцію еластичної сітки обох шарів дерми, що може відбуватися на тлі різкого обмеження кровопостачання та змін кисневого статусу вражених тканин шкіри у хворих на зазначений дерматоз.

Збільшення площі експресії індукцибельної NO-синтази (iNOS) в кератиноцитах у хворих на кератодермію (35,02 (28,04; 41,32) %), що є одним з показників гострої фази запалення, доповнює свідчення периваскулярного збільшення кількості імунопозитивних лімфоцитів та макрофагів та не виключає факту, що у складі морфологічно ушкодженої шкіри відбувається істотна активація синтезу аномальних форм нітрооксидсинтаз, які можуть відігравати роль в структурних змінах шкіри, слугувати одним з діагностичних параметрів дерматозу.

Для проведення терапії, з урахуванням отриманих попередніх даних, показань та протипоказань, основна група була розподілена на 2 підгрупи (Ia та Ib), з 62 жінок гормональна терапія призначена 32 особам, 30 пацієнток у зв'язку з наявністю протипоказань або відмовою жінки від менопаузальної гормональної терапії (МГТ), отримували фітофармацевтичний препарат для лікування проявів менопаузального синдрому – циміцифугу. Додатково жінки з проявами клімактеричної кератодермії отримували топічну терапію – 30% крем з сечовиною та системну терапію – таблетки  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг тривалістю 3 міс.

При порівнянні клінічної картини ураження шкіри до та після терапії, отримано наступні результати: клінічне покращення на стопах в середньому на 77,9%, в ділянці кистей – повне очищення шкіри в зоні тенар-середня частина долоні- пальці та на 50% на осі гіпотенар-великий палець. Медіанне зниження показника m-PPASI в основній групі склало 31,4% в Ia підгрупі, у групі Ib – 21,4%. Таким чином, у першій підгрупі спостерігається тенденція до більш вираженого зниження медіанного значення m-PPASI, ніж у другій підгрупі ( $U = 453, p > 0,05$ ), хоча різниця між когортами не була статистично значущою. Оцінка за візуальною аналоговою шкалою для першої та другої підгрупи визначена як  $3,8 \pm 0,35$  ( $Z = 4,9, p < 0,05$ ) та  $4,5 \pm 0,27$  ( $Z = 4,4, p < 0,05$ ) відповідно, різниця між підгрупами є статистично значущою ( $U = 260,5; p < 0,5$ ).

Визначені динамічні зміни вираженості оксидативного дисбалансу після терапії. Так, у пацієток першої підгрупи зафіксовано статистично значуще зниження показників окислювальної модифікації білків. Після лікування рівні АФГ і КФГ суттєво зменшилися як у межах спонтанного, так і стимульованого окислення. Зниження становило 33,49% і 36,7% для маркерів спонтанної модифікації та 48,3% і 21,4% – для показників стимульованої реакції відповідно, що свідчить про виражений антиоксидантний ефект комплексної терапії. Окрім того дана терапія сприяла достовірному зростанню рівня ГЛУв на 50% та СОД на 110,7%. У підгрупі Ib виявлено лише помірні зниження спонтанних (АФГ -16,3%, КФГ -18,8%) та стимульованих маркерів ОМБ (АФГ -15,5%, КФГ -20,2%), а також незначні зміни антиоксидантної системи (зростання ГЛУв на 14,8%, СОД на 3,72%), які не досягли статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ).

Аналогічна тенденція до більш виразного покращення біохімічних показників простежується в групі Ia у порівнянні з Ib. Що ж стосується індексу DLQI – не визначається статистично достовірна різниця між обома підгрупами при аналізі впливу дерматозу на якість життя після отриманої терапії ( $U = 406,5, p > 0,05$ ), що можна пояснити суб'єктивністю інструменту оцінки якості життя, неминучою у межах самооцінювання пацієнтом власного стану.

Віддалені наслідки проведеної терапії, які оцінювали через 3 місяці після завершення терапії, демонстрували збереження стійкого клінічного результату.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше в Україні проведена комплексна оцінка гормонального профілю та особливостей його впливу на перебіг дерматозу у жінок з визначенням рівнів пролактину, кортизолу, інсуліну, ТТГ, 17-ОН-прогестерону в сироватці крові.

Визначено ряд морфологічних змін шкіри, в межах як епідермісу, так і дерми, мікросудинного компоненту у пацієток з клімактеричною кератодермією. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератотичний процес не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від стану клітин Лангерганса, фібробластів сосочкового шару дерми, їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції, що може опосередковано свідчити про стан гіпоксії тканин.

З'ясовано вплив оксидативного стресу на тяжкість перебігу дерматозу, стан антиоксидантного захисту з подальшим визначенням показань для призначення антиоксидантної терапії.

Створено комплексний терапевтичний підхід до ведення жінок з клімактеричною кератодермією, який передбачає системне лікування з застосуванням препарату з антиоксидантними властивостями, топічного кератолітику, на тлі МГТ або негормональної медикаментозної терапії.

Оновлено клініко-діагностичні критерії встановлення діагнозу із застосуванням сучасного методу дерматоскопії, вперше запропонована методика визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання.

### **Практичне значення одержаних результатів**

На підставі отриманих результатів вдосконалено діагностику та лікування жінок з клімактеричною кератодермією. Для уніфікації ступеня ураження шкіри запропоновано використовувати алгоритм модифікованого індексу тяжкості для долонно-підшовного псоріазу (m-PPPASI; A. Nagendran et al., 2023); з метою об'єктивізації стану шкіри – застосовувати

дерматоскопічну 6-ти рівневу шкалу кератинізації акральних ділянок (J. Calik et al.; 2023)

Для оцінки стану окислювально-відновленої системи, жінкам рекомендується проводити біохімічне визначення супероксиддисмутази (СОД); порогове значення показника менше 8,2 у.о./мг білка/хв/, є діагностично значущим і потребує терапевтичної корекції виявленого дисбалансу.

При лікуванні жінок з клімактеричною кератодермією ~~рекомендовано~~ рекомендовано системне лікування у вигляді прийому таблетованої форми  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг протягом 3 місяців в комплексі з топічними зволожуючими засобами 30% сечовини та на тлі МГТ або негормональної медикаментозної терапії.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я, а також у навчально-педагогічний процес клінічних кафедр медичних закладів вищої освіти України.

**Публікації:** За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях; 1 стаття - у виданні Web of Science, 5 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

**Ключові слова:** кератодермія, менопауза, клінічні прояви, гормони, діагностика, дерматоскопія, оксидативний стрес, патогістологічне дослідження, імуногістохімічні зміни, якість життя, системне лікування, хвороби шкіри, віддалені наслідки.

## ANNOTATION

*Synakh O. K.* Improvement of comprehensive pathogenetically substantiated therapy for climacteric keratoderma, taking into account clinical, dermatoscopic, biochemical, and morphological abnormalities. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – “Medicine” (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The research was carried out at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University during 2018–2026, based at the Municipal Institution «Zaporizhzhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary» of the Zaporizhzhia Regional Council, the Educational and Scientific Medical Center «University Clinic» of ZSMPhU, as well as the Department of Histology of the State Institution «Dnipro State Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of therapy in women with climacteric keratoderma by correcting the oxidative-antioxidant imbalance, taking into account clinical, dermatoscopic, biochemical, and morphological parameters, as well as their impact on quality of life.

The results of the study are based on data obtained during a comprehensive assessment and dynamic follow-up of 127 women, of whom 92 were in the perimenopausal transition or menopause (including 62 with manifestations of climacteric keratoderma who constituted the main group (group I), and 30 without signs of skin involvement who formed the comparison group), while 35 were of reproductive age (control group).

The analysis of demographic characteristics indicates that the cohort of perimenopausal and menopausal women had a mean age of  $52,9 \pm 1,16$  years. The onset of menopause occurred at a mean age of  $47,9 \pm 0,7$  years, while clinical manifestations of the dermatosis developed on average  $1,76 \pm 0,18$  years after the

onset of menopause. The proportion of urban and rural residents was 81% and 19%, respectively.

Clinical features were characterized by the presence of typical combined lesions, such as the “heel–metatarsal areas” and “heel–midfoot–great toe” patterns. Palmar changes, predominantly in the central region (80% of cases), developed after pre-existing plantar lesions.

Given the lack of established methods for assessing the severity and extent of skin involvement in climacteric keratoderma, a modified Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (m-PPASI) was applied to objectify the clinical condition. This approach made it possible to determine the predominance of patients with a moderate degree of disease activity (53,3%). The number and depth of fissures were assessed using a visual analogue scale (VAS) and amounted to  $4,9 \pm 0,25$ . Patient complaints – particularly pain, especially during walking–were evaluated on a 10-point VAS scale, with a mean score of  $7,0 \pm 0,25$ , indicating a considerable impact of skin changes on quality of life. It should be noted that a statistically significant strong correlation was observed between the modified severity index of dermatosis and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ).

The impact of climacteric manifestations was assessed using the Menopause Rating Scale (MRS). The median score in the main group was 13 (9,25–16), indicating moderate menopausal symptoms in this cohort.

The use of a six-level dermatoscopic scale for keratinization of acral areas allowed for additional detailing of skin lesion severity. The most common levels observed were III, characterized by thick white lines within the fissures, and IV, with wide white lines covering the entire fissure surface and even extending beyond their boundaries with irregular edges.

An important stage of this study was the determination of protein oxidative modification markers and the evaluation of their interaction with the antioxidant defense system. Examination of both spontaneous and stimulated protein oxidation (OMPs) revealed a general increase in levels among patients with climacteric keratoderma in the main group. Differences were observed between the study

samples, with APH and KPH showing  $1,76 \pm 0,24$  and  $1,75 \pm 0,28$  a.u./g protein, respectively ( $p < 0,05$ ). Stimulated oxidation also demonstrated an increase, with significant differences for APH at  $2,52 \pm 0,3$  a.u./g protein ( $p < 0,05$ ) and KPH at  $1,53 \pm 0,29$  a.u./g protein.

A difference was identified in the thiol–disulfide system parameters between the main and control groups, amounting to  $11,61 \pm 0,74$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,05$ ) and  $0,46 \pm 0,03$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,05$ ) for GSH and GSSG, respectively. The ratio of these parameters showed a difference of  $6,7 \pm 0,42$  arbitrary units ( $p < 0,05$ ), while SOD differed between the study samples at a level of  $7,56 \pm 0,88$  a.u./mg protein/min ( $p < 0,05$ ).

Correlation analyses were performed between the duration and severity of menopause and biochemical markers in the main group. Regarding the duration of climacterium, Spearman's rank correlation coefficients for spontaneous and stimulated protein oxidative modification (OMPs) were as follows: APH +0,52 ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), KPH +0,41 ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), and for stimulated OMPs: APH +0,49 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), KPH +0,52 ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ). These data indicate a direct (positive) correlation between the duration of menopause and the imbalance of adaptive mechanisms.

Similarly, SOD activity and the GSH/GSSG ratio reflected shifts in antioxidant balance through a negative correlation with increasing menopausal duration: SOD -0,39 ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ); GSH/GSSG -0,44 ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,05$ ).

The study of the hormonal profile of women revealed that, when comparing mean hormone levels, there were no significant indications that stress hormones, thyroid, or adrenal dysfunction influence the mechanisms underlying the development of climacteric keratoderma.

Morphological examination of skin lesions in women with keratoderma revealed a reduction in both the number and activity of Langerhans cells, as well as an almost complete loss of Merkel cell touch discs. Involutive changes were accompanied by alterations characterized by a predominance of the relative volume of the hemomicrocirculatory network in the skin, likely associated with microvascular wall edema. Transmission electron microscopy showed a marked increase in fibroblast proliferation and functional activity in the dermis. The nuclei

of fibroblasts exhibited a significant rise in the proportion of decondensed chromatin, which, in the context of climacteric changes, is likely a cellular response to the exacerbation of hypoxia under conditions of hyperkeratosis. The ultrastructure of collagen and elastin fibers indicated substantial destruction of the elastic network in both dermal layers, likely resulting from severe restriction of blood supply and altered oxygen status in the affected skin tissues of patients with this dermatosis.

An increased area of iNOS expression in keratinocytes of patients with keratoderma (35,02 (28,04; 41,32)%), which is an indicator of the acute phase of inflammation, complements evidence of a perivascular increase in the number of immunopositive lymphocytes and macrophages. This suggests that in morphologically damaged skin, there is significant activation of the synthesis of abnormal forms of nitric oxide synthases, which may contribute to structural changes in the skin and serve as a potential diagnostic parameter for dermatosis.

For therapy, based on the previously obtained data, indications, and contraindications, the main group was divided into two subgroups (Ia and Ib). Among the 62 women, 32 received hormone therapy, while 30 patients—due to contraindications or personal refusal of hormone replacement therapy—received a phytopharmaceutical for the management of menopausal syndrome, namely *cimicifuga*. Additionally, women with manifestations of climacteric keratoderma received topical treatment – a 30% urea cream—and systemic therapy with  $\alpha$ -lipoic (thioctic) acid tablets at a daily dose of 600 mg for a duration of 3 months.

When comparing the clinical presentation of skin lesions before and after therapy, the following results were obtained: clinical improvement on the feet averaged 77,9%, while in the hands there was complete clearing of the skin in the thenar-central palm-finger area and a 50% improvement along the hypothenar-thumb axis. The median reduction in the m-PPPASI score in the main group was 31,4% in subgroup Ia and 21,4% in subgroup Ib. Thus, the first subgroup showed a trend toward a greater decrease in the median m-PPPASI value than the second subgroup ( $U = 453$ ,  $p > 0,05$ ), although the difference between cohorts was not statistically significant.

Assessment using the visual analogue scale yielded scores of  $3,8 \pm 0,35$  ( $Z = 4,9$ ,  $p < 0,05$ ) for the first subgroup and  $4,5 \pm 0,27$  ( $Z = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ) for the second subgroup, with the difference between subgroups being statistically significant ( $U = 260,5$ ;  $p < 0,5$ ).

Dynamic changes in oxidative imbalance after therapy were assessed. In patients of the first subgroup, a statistically significant decrease in protein oxidative modification (OMPs) markers was observed. Post-treatment, APH and KPH levels decreased substantially in both spontaneous and stimulated oxidation. The reductions were 33,49% and 36,7% for spontaneous modification markers, and 48,3% and 21,4% for stimulated oxidation markers, respectively, indicating a pronounced antioxidant effect of the combined therapy.

Additionally, this therapy led to a significant increase in GSH levels by 50% and SOD activity by 110,7%. In subgroup IIb, only moderate reductions were observed in spontaneous (APH -16,3%, KPH -18,8%) and stimulated OMP markers (APH -15,5%, KPH -20,2%), along with minor changes in the antioxidant system (GSH increase by 14,8%, SOD by 3,72%), which did not reach statistical significance ( $p > 0,05$ ).

A similar trend toward more pronounced improvement in biochemical parameters was observed in subgroup Ia compared to Ib. Regarding the DLQI index, no statistically significant difference was found between the two subgroups in assessing the impact of the dermatosis on quality of life after therapy ( $U = 406,5$ ,  $p > 0,05$ ). This may be explained by the inherent subjectivity of quality-of-life assessment tools, which is unavoidable when patients self-evaluate their condition.

The long-term effects of the therapy, assessed 3 months after the end of therapy, demonstrated the maintenance of a stable clinical outcome.

### **Scientific novelty of the research results**

For the first time in Ukraine, a comprehensive assessment of the hormonal profile and its impact on the course of dermatosis in women was conducted, including the determination of serum levels of prolactin, cortisol, insulin, TSH, and 17(OH) progesterone.

A range of morphological changes in the skin, including the epidermis, dermis, and microvascular components, was identified in patients with climacteric keratoderma. It was demonstrated that under conditions of estrogen deficiency, the hyperkeratotic process is not associated with keratinocyte proliferative activity but depends on the state of Langerhans cells and dermal papillary fibroblasts, as well as their response to microcirculatory damage, which may indirectly indicate tissue hypoxia.

The influence of oxidative stress on the severity of the dermatosis and the state of antioxidant defense was established, with subsequent determination of indications for the administration of antioxidant therapy.

A comprehensive therapeutic approach for managing women with climacteric keratoderma has been developed, involving systemic treatment with a drug possessing antioxidant properties, topical keratolytics, alongside either hormone replacement therapy or non-hormonal pharmacological therapy.

The clinical and diagnostic criteria for establishing the diagnosis have been updated using a modern dermatoscopic method, and for the first time, a methodology for determining the severity of disease progression has been proposed.

**Practical significance of the results obtained.** Based on the obtained results, the diagnosis and treatment of women with climacteric keratoderma have been improved. To standardize the assessment of skin lesion severity in climacteric keratoderma, it is proposed to use the modified Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index (m-PPASI). To objectify the condition of the skin, a six-level dermatoscopic scale for keratinization of acral areas is recommended.

To assess the state of the redox (oxidative-antioxidant) system, it is recommended that women undergo biochemical measurement of superoxide dismutase. A threshold value below 8.2 a.u./mg protein/min is diagnostically significant and indicates the need for therapeutic correction of the detected imbalance.

For the treatment of women with climacteric keratoderma, systemic therapy is recommended in the form of oral  $\alpha$ -lipoic (thioctic) acid tablets at a daily dose of 600 mg

for 3 months, combined with topical moisturizing agents containing 30% urea, alongside hormone replacement therapy or non-hormonal pharmacological treatment.

The results of the study have been implemented in the practical activities of healthcare institutions as well as in the educational process of clinical departments at medical universities in Ukraine.

**Publications:** On the topic of the dissertation, 10 scientific works have been published, including 4 articles in specialized journals, 1 article in a Web of Science-indexed publication, and 5 abstracts in the proceedings of congresses and conferences.

**Keywords:** keratoderma, menopause, clinical manifestations, hormones, diagnostics, dermatoscopy, oxidative stress, histopathological examination, immunohistochemical changes, quality of life, systemic treatment, skin diseases, long-term consequences.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Синах ОК, Федотов ВП. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017;(1-2):26-9. *(Синах О. К. – проведено аналіз літератури, відбір, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Федотов В. П. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

2. Макуріна ГІ, Синах ОК. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2025;(2):20-6. doi: 10.30978/UJDVK2025-2-20 *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Макуріна Г. І. – концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).*

3. Синах ОК. Порівняльна морфологічна характеристика стану шкіри хворих на клімактеричну кератодермію. Morphologia. 2025;19(1):57-66. doi: 10.26641/1997-9665.2025.1.57-66.

4. Makurina HI, Tertyshnyi SI, Siusiuka VH, Veretelnyk OV, Synakh OK. Immunohistochemical characteristics of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptors alpha expression in patients with keratoderma climactericum. Запорізький медичний журнал. 2022;24(4):425-30. doi: 10.14739/2310-1210.2022.4.257518. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Макуріна Г. І. – остаточне затвердження статті; Тertiшній С. І. – аналіз та інтерпретація даних; Сюсюка В. Г. – критичний перегляд статті; Веретельник О. В. – аналіз та інтерпретація результатів).*

5. Makurina HI, Synakh OK. Features of oxidant-antioxidant homeostasis in women with climacteric keratoderma. *Дерматологія, венерологія*. 2025;(3):11-5. doi: 10.33743/2308-1066-2025-3-11-15. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Макуріна Г. І. – концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).*

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

6. Синах ОК. Клініко-морфологічні особливості мікотичних уражень кистей і стоп. В: Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10-11 Листопад 2017, Харків). Харків; 2017. с. 113-4.

7. Синах ОК. Характеристика симптомів менопаузи у жінок з клімактеричною кератодермією Хакстхаузена. В: Актуальні питання клінічної медицини: тези за мат. XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (15 листопад. 2019 р., Запоріжжя). Запоріжжя; 2019. с. 66-8.

8. Макуріна ГІ, Сюсюка ВГ, Синах ОК. Кератодермія Хакстхаузена - чи є пріоритети у лікуванні? В: Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині: зб. матеріалів II Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 жовт. 2023 р.). Запоріжжя: ЗДМФУ; 2023. с. 50-3. *(Синах О. К. – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез; Макуріна Г. І. – остаточне затвердження тез; Сюсюка В. Г. – збір даних, редагування тез).*

9. Синах ОК. Особливості патогістологічної картини уражень шкіри при клімактеричній кератодермії. В: Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині. III Всеукр. наук.-практ. конф. (25-26 Жовт 2024 р.). Запоріжжя, ЗДМФУ; 2024. с. 45-6.

10. Сюсюка ВГ, Макуріна ГІ, Сергієнко МЮ, Синах ОК. Менопауза та здоров'я шкіри. В: Modernization of Science and its Influence on Global Processes: Collection of Scientific Papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IX International Scientific and Theoretical Conference, February 20, 2026. Bern, Swiss Confederation: International Center of Scientific Research. p. 331-4. doi: 10.36074/scientia-20.02.2026. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Сюсюка В. Г. – збір даних, редагування тез; Макуріна Г. І. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження; Сергієнко М. Ю. – редагування рукопису).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ .....	21
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КЛІМАКТЕРИЧНОЇ КЕРАТОДЕРМІЇ (ХВОРОБИ ХАКСТХАУЗЕНА) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..	30
1.1 Сучасне уявлення щодо механізмів розвитку клімактеричної кератодермії (хвороби Хакстхаузена).....	30
1.2 Клініко-патогенетичні аспекти вікових змін шкіри.....	32
1.3 Особливості перебігу менопаузального синдрому, нейроендокринні та біохімічні порушення.....	36
1.4 Особливості морфологічної будови шкіри при клімактеричній кератодермії .....	41
1.5 Принципи терапії клімактеричного синдрому та хвороби Хакстхаузена .....	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	53
2.1 Клініко-демографічна характеристика груп дослідження .....	53
2.2 Спеціальні методи дослідження .....	74
2.3 Методи статистичної обробки даних дослідження .....	81
РОЗДІЛ 3 БІОХІМІЧНІ ТА НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПОКАЗНИКИ.....	84
3.1 Особливості біохімічного гомеостазу з урахуванням маркерів окислювальної модифікації білка та стану антиоксидантної системи ..	84
3.2 Характеристика гормонального профіля у жінок в групах дослідження.....	93
РОЗДІЛ 4 ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ШКІРИ ХВОРИХ НА КЛІМАКТЕРИЧНУ КЕРАТОДЕРМІЮ .....	98
4.1 Особливості гістологічної характеристики ураженої шкіри .....	98
4.2 Імуногістохімічна характеристика активності процесів в системі оксиду азоту.....	125
РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО-ДЕРМАТОСКОПІЧНО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ .....	132

	20
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	158
ВИСНОВКИ.....	181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	183
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	184
ДОДАТОК А .....	204
ДОДАТОК Б.....	213
ДОДАТОК В.....	216

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ**

АОС	– антиоксидантна система
АФГ	– аліфатичні альдегіддинітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ГЛУв/ГЛУо	– глутатіон відновлений/глутатіон окислений
ГМЦР	– гемімікроциркуляторне русло
ДПК	– долонно-підшовна кератодермія
ОМБ	– окислювальна модифікація білків
КК	– клімактерична кератодермія
КФГ	– карбонільні динітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків
МГТ	– менопаузальна гормональна терапія
СОД	– супероксиддисмутаза
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТТГ	– тиреотропний гормон
DLQI	– Dermatology Life Quality Index (дерматологічний індекс якості життя)
MRS	– Menopause Rating Scale (шкала оцінки симптомів менопаузи)
m-PPASI	– Modified palmoplantar psoriasis area and severity index (індекс тяжкості для долонно-підшовних уражень)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Клімактерична кератодермія (КК) відноситься до набутих дифузних кератодермій та є однією з найпоширеніших долонно-підшовних форм і зустрічається у жінок під час клімактеричного періоду [1]. Загальноприйнятими факторами ризику вважаються вік 45-65 років та патологію яєчників, що супроводжується гормональними порушеннями. Так, за даними сучасних досліджень середній вік у жінок в постменопаузі, у яких діагностовано ураження шкіри у вигляді кератодермії, становив 48-50 років [2]. КК є дерматозом, що спостерігаються внаслідок дефіциту естрогену, а перші її ознаки збігаються з початком менопаузи або розвиваються через 3-5 років [3, 4]. Отже в основі патогенезу КК лежить дисбаланс гормонального фону через інволютивні зміни зі згасанням функцій статевої системи [5]. Втім зниження рівня статевих стероїдів у сироватці крові, прискорює і біологічне старіння всіх тканин організму [6]. Серед додаткових причин, які можуть провокувати виникнення долонно-підшовних гіперкератозів, виділяють внутрішні та зовнішні фактори. До ендогенних відносять системні захворювання (ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, метаболічний синдром), порушення кровообігу у різних ділянках тіла (варикозне розширення вен, облітеруючий атеросклероз, артеріальна гіпертензія), гіпо- та авітамінози. Серед екзогенних чинників розглядають регулярну довготривалу ходьбу, тісне закриті взуття, деформацію стоп, надмірну вагу. Спільними для більшості пацієнтів з ожирінням є захворювання шкіри, зокрема і підшовний гіперкератоз [7, 8].

В цілому, проблема дисрегуляції жіночого репродуктивного здоров'я зараз як ніколи актуальна. Жіноча репродуктивна система чутлива до старіння і привертає більше уваги в сучасних дослідженнях [9]. За даними ВООЗ, тривалість життя у світі зростає, внаслідок чого збільшується і частка жіночого населення в менопаузі [10]. Цей період в житті жінки пов'язаний і з розвитком патологічного менопаузального синдрому, що включає порушення

сну/настрою, вазомоторні прояви, урогенітальну атрофію, остеопенію та остеопороз, психічні розлади, сексуальна дисфункція, ураження шкіри, рак, порушення обміну речовин, ожиріння та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [11]. Менопауза є складним періодом у житті жінки, під час якого підвищується ризик розвитку ССЗ та метаболічних порушень, а також загострення майже всіх наявних соматичних захворювань [12]. КК у даного контингенту жінок, як і долонно-підшовні кератодермії в цілому, додатково і в значній мірі негативно впливає на якість їх життя [13-15].

На сьогоднішній день залишається відкритим питання, чому розвиток кератодермії під час клімактерію виникає лише у частини жінок, адже гормональні порушення спостерігаються у всіх. Не дивлячись на те, що патологія знайома лікарям майже сторіччя, етіопатогенетичні чинники, що призводять до розвитку КК в значній мірі залишаються не з'ясованими. Це свідчить про актуальність теми, що спонукає до дослідження та встановлення нових патогенетичних механізмів розвитку зазначеного стану, розробки ефективних схем лікування і подальшого спостереження за клінічними проявами з метою профілактики віддалених наслідків.

### **Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами**

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету кафедри дерматовенерології та естетичної медицини «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів» (№ держреєстрації 0118U004256, роки виконання 2019-2024) та «Розробка персоніфікованих підходів до лікування запальних дерматозів, захворювань волосся, ППСШ та корекції вікових змін шкіри з урахуванням коморбідної патології, естетичних, психопатологічних факторів» (№ держреєстрації 0124U003220, роки виконання 2024-2029). Здобувач є співвиконавцем теми.

Дисертантом особисто виконано відбір пацієнтів до груп дослідження,

комплексна оцінка клініко-анамнестичних даних, дерматоскопічних проявів, аналіз біохімічних та морфологічно-імуногістохімічних досліджень, а також розробка комбінованих терапевтичних методів з динамічним спостереженням за жінками після їх застосування.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності терапії жінок з клімактеричною кератодермією шляхом корекції окислювально-антиоксидантного дисбалансу з урахуванням клінічних, дерматоскопічних, біохімічних та морфологічних показників, їх впливу на якість життя.

Для досягнення мети були поставлені такі **задачі**:

1. Визначити характерні особливості клінічного перебігу КК здійснити оцінювання активності дерматозу згідно дерматоскопічних критеріїв залежно від ступеня вираженості клімактеричних розладів.

2. Проаналізувати вплив уражень шкіри на якість життя пацієнток з урахуванням результатів діагностичних опитувальників щодо дерматологічної якості життя та шкали менопаузальних порушень.

3. Встановити особливості гормонального профілю та біохімічного гомеостазу у жінок з КК шляхом визначення змін процесів ОМБ та АОС.

4. Надати порівняльну оцінку морфологічної структури в різних групах дослідження, визначити рівень експресії рецепторів естрогенів та NOSi та їх місце у механізмах розвитку дерматозу.

5. Удосконалити комплексну терапію жінок з клімактеричною кератодермією шляхом системної корекції окислювально-антиоксидантного дисбалансу та застосування топічних кератолітичних засобів.

*Об'єкт дослідження* – клімактерична кератодермія Хакстхаузена.

*Предмет дослідження* – менопауза, діагностика, дерматоскопія, клінічні прояви, оксидативний стрес; гормони, патогістологічне дослідження, імуногістохімічні зміни, ефективність терапії, якість життя.

**Методи дослідження:** Клініко-анамнестичні (постановка діагнозу, визначення ступеня тяжкості дерматозу, оцінка ефективності лікування);

анкетування (визначення дерматологічного індексу якості життя DLQI, шкали оцінки симптомів менопаузи MRS), візуальна аналогова шкала (ВАШ); біохімічні (маркери окислювальної модифікації білків, активність супероксиддисмутази, показники тіол-дисульфідної системи); імуноферментні (визначення рівня ФСГ, естрадіолу, пролактину, 17(ОН) прогестерону, кортизолу, оцінка інсулінорезистентності, ТТГ, Т4 вільного); морфологічні (опис та морфометрія вогнищ ураження шкіри, дослідження рівня експресії рецепторів естрогену); статистичні (статистичний пакет ліцензійної програми).

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Оновлено клініко-діагностичні критерії встановлення діагнозу із застосуванням сучасного методу дерматоскопії, запропонована методика визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання.

З'ясовано вплив оксидативного стресу на тяжкість перебігу дерматозу, стан антиоксидантного захисту з подальшим визначенням показань для призначення антиоксидантної терапії.

Вперше в Україні проведена комплексна оцінка гормонального профілю та особливостей його впливу на перебіг дерматозу у жінок з визначенням рівнів пролактину, кортизолу, інсуліну, ТТГ, 17-ОН-прогестерон в сироватці крові.

Визначено ряд морфологічних змін шкіри, в межах як епідермісу, так і дерми, мікросудинного компоненту у пацієток з КК. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератотичний процес не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від стану клітин Лангерганса, фібробластів сосочкового шару дерми, їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції, що може опосередковано свідчити про стан гіпоксії тканин.

Створено комплексний терапевтичний підхід до ведення жінок з КК, який передбачає системне лікування з застосуванням препарату з антиоксидантними властивостями, топічного кератолітику, на тлі МГТ або

негормональної медикаментозної терапії.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі отриманих результатів було вдосконалено діагностику та лікування жінок з КК. Для уніфікації ступеня ураження шкіри при КК запропоновано використовувати алгоритм модифікованого індексу тяжкості для долонно-підшовного псоріазу (m-PPASI); з метою об'єктивізації стану шкіри – застосовувати дерматоскопічну 6-ти рівневу шкалу кератинізації акральних ділянок.

Для оцінки стану окислювально-відновленої системи, жінкам рекомендується проводити біохімічне визначення супероксиддисмутази; порогове значення показника менше 8,2 у.о./мг білка/хв/, є діагностично значущим і потребує терапевтичної корекції виявленого дисбалансу.

При лікуванні жінок з КК рекомендовано рекомендовано системне лікування у вигляді прийому таблетованої форми  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг протягом 3 місяців в комплексі з топічними кератолітичними засобами та на тлі МГТ або негормональної медикаментозної терапії.

Нові методики є актуальними як в дерматології, так і в гінекології.

Запропонована комплексна схема комплексного лікування клімактеричної кератодермії **впроваджена:** в Дерматологічному центрі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету м.Запоріжжя, КНП «територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» Запорізької обласної ради м.Запоріжжя, Комунальному некомерційному підприємстві «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» Хмельницької обласної ради м. Хмельницький, багатопрофільному медичному центрі «Ренесанс-Медікал» м. Одеса, дерматовенерологічному відділенні комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя, комунальному підприємстві «Марганецька центральна міська лікарня» ММР. Теоретичні положення дослідження і практичні рекомендації впроваджено у практику навчання студентів усіх факультетів Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

кафедри дерматовенерології та естетичної медицини, кафедри акушерства та гінекології. Результати дисертації впроваджені і використовуються у навчальному процесі кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету м. Дніпро, кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету м. Одеса.

### **Особистий внесок автора**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, що має наукове і практичне значення. Усі її основні положення одержано особисто автором під час науково-дослідних робіт протягом 2018-2026 років. Матеріали наукових праць, виданих у співавторстві, використано у дисертації лише в частині, що належить здобувачу. Здобувачем особисто виконано інформаційно-патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертаційної роботи. Самостійно здійснено відбір хворих, забір біопсійного матеріалу, розподіл їх за групами, проведення та контроль результатів терапії. Автором сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів дослідження, узагальнено результати роботи, написано усі розділи дисертаційної роботи. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковими керівниками.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Конфлікт інтересів відсутній.

Визначення загальноклінічних лабораторних показників проводилось в лабораторіях Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради (в.о. головного лікаря – Балашов Д.Г.). Біохімічні дослідження проводилися в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник лабораторії – д.мед.н., професор Абрамов А.В., керівник біохімічного відділу – д.біол.н., професор Беленічев І.Ф.). Гістологічні та імуногістохімічні дослідження виконувались сумісно із

кафедрою патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету (зав.кафедри – д.мед.н., професор Тертишний С.І.) та кафедрою гістології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України» (зав.кафедри – д.мед.н., професор Твердохліб І.В.).

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи висвітлені та обговорювалися на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі». Харків, 10-11 листопада 2017 р.; XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині». Запоріжжя, 21-22 жовтня 2022 р.; II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині». Запоріжжя, 20-21 жовтня 2023 р.; III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині» 25-26 жовтня 2024 р.

### **Публікації**

За результатами дослідження опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях; 1 стаття - у виданні, що індексуються в наукометричній базі даних WoS CC, 5 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 216 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновків, рекомендацій, списку використаної

літератури та додатків. Робота ілюстрована 75 рисунками та містить 19 таблиць. Бібліографічний список містить 172 джерел, з них – 19 кирилицею і – 153 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КЛІМАКТЕРИЧНОЇ КЕРАТОДЕРМІЇ (ХВОРОБИ ХАКСТХАУЗЕНА) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Сучасне уявлення щодо механізмів розвитку клімактеричної кератодермії (хвороби Хакстхаузена)

Долонно-підшовна кератодермія (ДПК), також відома як долонно-підшовний кератоз) – це збірний термін, який застосовується для визначення гетерогенної групи захворювань, що характеризуються стійким потовщенням епідермісу шкіри долонь та підшов [16]. Історично, ДПК поділяли на дві підгрупи: спадкові та набуті, далі їх описували згідно клінічних фенотипів (дифузні, вогнищеві або стріарні, або точкові) або за епонімами. Сучасні досягнення в молекулярній генетиці дозволяють класифікувати спадкові ДПК на підставі основного генного дефекту, що призвело до появи нової, більш спрощеної системи найменування [17]. Визначення генетичної приналежності дозволяє не лише розробити чітке місце знаходження ДПК в класифікації, з'ясувати можливі варіанти подальшого розвитку захворювання, але й визначитися з напрямками терапії стосовно кожного з них згідно патогенетичних механізмів їх розвитку.

Клімактерична кератодермія (КК) відноситься до набутих дифузних кератодермій та є однією з найпоширеніших долонно-підшовних форм і зустрічається у жінок під час клімактеричного періоду [1]. Загальноприйнятими факторами ризику вважаються вік 45-65 років та патологія яєчників, що супроводжується гормональними порушеннями. Відомо про випадки хвороби і серед чоловіків, але в них кератодермія розвивається у більш похилому віці та значно рідше. За даними Pallavi U.K. та співавт., серед 223 жінок в постменопаузі, середній вік яких становив  $48,7 \pm 3,8$  років та які були обстежені стосовно проблем цього періоду, у 186 (83,4%) жінок спостерігався шкірний дерматоз у вигляді кератодермії [2].

Свою назву хвороба отримала на честь лікаря Naхthausen Н., який у 1934 році проаналізував десять схожих клінічних випадків у жінок з клімактеричним синдромом. Окрім типових клімактеричних проявів, таких як підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла та психоемоційна нестабільність, були виявлені спільні ознаки ураження шкіри долоней та підшов [18]. Перші ознаки КК збігаються з початком менопаузи або розвиваються через 3-5 років. Захворювання зазвичай починається з появи вираженої сухості й тріщин на стопах (переважно на п'ятах) [3]. КК проявляється у вигляді полосовидних або округлих ділянок гіперкератозу, що незначно виступають над рівнем шкіри. Місця підвищеного зроговіння сконцентровані переважно в місцях тертя і тиску на кінцівки. Оскільки найбільше механічна дія впливає на підшви, спочатку хвороба вражає їх, після чого переходить на долоні, починаючи з центральних ділянок. На стопах гіперкератотичні зміни локалізуються по краям підшов, на п'ятах та у зоні І плюснового суглобу, на долонях – у ділянці тенора та гіпотенора. Колір вогнищ ураження може варіювати від яскраво-червоного до блідо-рожевого. Характерною є поява глибоких кровоточивих тріщин, які знижують працездатність жінок через біль та свербіж. На підшвах гіперкератоз більш виражений, ніж на долонях. Причому, патологічний процес майже ніколи не переходить на тильну поверхню кінцівок. Також відсутні явища екзематизації і везикуляції. Можливе утворення ділянок сухості шкіри у місцях згину кінцівок (ліктя та коліна) або поява папульозних елементів висипу [4]. Для клімактеричної кератодермії характерне симетричне ураження кінцівок з погіршенням стану в зимовий період.

Зниження рівня естрогену під час менопаузи сприяє і загальним структурним та функціональним змінам шкіри, включаючи зниження вироблення колагену, зниження еластичності та втрату вологи, що призводить до сухості і зморшок [19]. Втім зниження рівня статевих стероїдів у сироватці крові, прискорює і біологічне старіння всіх тканин організму [6]. Багато хто вважає зміни шкіри в менопаузі лише естетичною проблемою, однак вони

можуть суттєво впливати на якість життя жінок [20]. Наслідками для шкіри є не лише зниження колагену та її еластичності, а й вплив на розвиток дерматозів [1]. Так, в основі патогенезу КК лежить дисбаланс гормонального фону через інволютивні зміни зі згасанням функцій статевої системи [5]. Суттєве значення має зниження рівня естрогену, прогестерону і тестостерону, а також підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів унаслідок зменшення естрадіолу. Припускається, що через нестачу естрогенів, опосередкований вплив на розвиток КК має дисрегуляція роботи щитоподібної залози. Серед додаткових причин, які можуть провокувати виникнення долонно-підшовних гіперкератозів, виділяють внутрішні та зовнішні фактори. До ендогенних відносять системні захворювання (ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, метаболічний синдром), порушення кровообігу у різних ділянках тіла (варикозне розширення вен, облітеруючий атеросклероз, артеріальна гіпертензія), гіпо- та авітамінози. Серед екзогенних чинників розглядають регулярну довготривалу ходьбу, тісне закрите взуття, деформацію стоп, надмірну вагу [7]. Спільними для більшості пацієнтів з ожирінням є захворювання шкіри, зокрема і підшовний гіперкератоз. Так, надмірна вага спричиняє перенесення тиску на інші ділянки стопи, що призводить до збільшення тиску та тертя об кісткові виступи [8, 21].

Не дивлячись на те, що патологія знайома лікарям майже сторіччя, відомо про неї небагато. Це спонукає до пошуку нових патогенетичних механізмів, розробки ефективних схем лікування і подальшого спостереження за клінічними проявами у даного контингенту пацієнтів з метою профілактики віддалених наслідків.

## **1.2 Клініко-патогенетичні аспекти вікових змін шкіри**

Шкіра, наш перший контакт із зовнішнім середовищем, піддається оксидативному стресу, спричиненому різними факторами, такими як сонячне ультрафіолетове, інфрачервоне та видиме світло, забруднення навколишнього середовища, включаючи озон та тверді частинки, а також психологічний стрес.

Активні форми кисню в шкірі також можуть бути індуковані зовнішнім впливом UVA, UVB, видимого світла, інфрачервоного спектру, забруднюючих речовин та психологічного стресу [22]. Шкіра є ендокринним органом та головною мішенню таких гормонів, як естрогени, андрогени та кортизол. Окрім вазомоторних симптомів, симптоми, пов'язані зі шкірою та волоссям, часто отримують менше уваги, ніж інші симптоми менопаузи, незважаючи на те, що вони мають значний негативний вплив на якість життя [23]. Тому, одним з предикторів вікових змін шкіри, слід розглядати ендокринні порушення, які пов'язані зі згасанням синтетичної функції яєчників у жінок. Менопауза, як фізіологічний період життя кожної жінки, починається у проміжку з 45 до 55 років та впливає на функціонування організму як короткостроково, так і довгостроково [24]. Естрогени відіграють важливу роль у підтримці фізіологічних функцій людського організму, а менопауза стає переломним моментом, після якого шкіра зазнає помітного погіршення зовнішнього вигляду та функцій [25]. Зниження рівня статевих стероїдів у сироватці крові, прискорює біологічне старіння тканин організму. Фізіологічні зміни після менопаузи особливо помітні на шкірі, яка втрачає структурну архітектуру та стає схильною до пошкоджень [26].

Естрогени значно модулюють фізіологію шкіри, впливаючи на кератиноцити, фібробласти, меланоцити, волосяні фолікули та сальні залози, а також покращують ангиогенез, загоєння ран та імунні реакції. Естрогенна недостатність знижує захист від оксидативного стресу, шкіра стає тоншою, зменшує кількість колагену, знижує еластичність, збільшує зморшки, підвищує сухість та знижує кровообіг [27]. Загально відомо, що в шкірі виявлені рецептори естрогену і тому вплив естроген пов'язаний з численними корисними ефектами. Однак нещодавні дані показали, що шкіру слід розглядати не лише як мішень для гормонів, але й як ендокринний периферичний орган, який безпосередньо бере участь у синтезі та метаболізмі цих хімічних месенджерів [28]. До них належать синтез колагену, збільшення товщини шкіри, підвищений вміст води в дермі завдяки виробленню

гіалуронової кислоти, покращення загоєння ран, меланогенез, стимуляція диференціації кератиноцитів, регуляція проліферації клітин та посилення бар'єрної функції [28-30].

Гормони та гендерно-специфічні фактори можуть відігравати важливу роль у морфології шкіри та процесі її старіння [31, 32]. Звісно, що внутрішнє старіння регулюється переважно генетичними факторами, що впливають на весь організм. Більшість генів, пов'язаних з молодшим виглядом, прямо чи опосередковано пов'язані із захисними факторами, такими як репарація ДНК, реакція на оксидативний стрес, реплікація клітин, метаболізм білків тощо [33]. Після менопаузи спостерігається швидке зниження рівня колагену в шкірі, причому майже третина втрачається протягом перших 5 років, а зниження становить 2,1% на рік протягом 15 років після менопаузи [1]. Рецептори естрогену найбільше розташовані навколо геніталій, обличчя та нижніх кінцівок. Тому шкірні захворювання, що вражають ці ділянки, частіше зустрічаються у жінок у перименопаузі та постменопаузі [4]. Окрім впливу на шкіру, гормональні зміни у жінок в період менопаузи призводять до різних фізичних, психологічних та сексуальних змін [4].

Старіння шкіри – це багатофакторний біологічний процес, який макроскопічно проявляється зміною її зовнішнього вигляду через прогресуюче зниження фізіологічної функціональності [34]. Зі збільшенням тривалості життя, вікові захворювання, звички способу життя та фактори навколишнього середовища мають кумулятивний та синергетичний вплив на старіння шкіри [33]. Стрес і шкіра – нерозривна пара. Клінічні та експериментальні дослідження свідчать про вплив стресу на гомеостаз шкіри, що запускає її старіння [35-40]. Хронічний стрес є одним з важливих факторів впливу на організм людини, який змінює гомеостаз бар'єрів, можливо, через підвищення рівня кортизолу. Експериментальні дослідження, з використанням моделей стресу на тваринах, показали підвищення рівня процесів пероксидації, запальних інфільтратів та металопротеїназ, демонструючи таким чином, що стрес може запускати

механізми старіння [36]. Стрес визначається як негативний емоційний досвід, що супроводжується запуском афективних реакцій (таких як тривога) та зміною функцій гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та інших регуляторних і нейроендокринних систем. Психологічний стрес є вирішальним фактором у розвитку багатьох шкірних захворювань, а стигма, спричинена шкірними захворюваннями, може ще більше посилити психологічне навантаження, формуючи замкнене коло [41].

Як відомо, шкіра є основним захистом організму від зовнішнього середовища. Тому зміни гомеостазу шкіри пов'язаних з її старінням, підвищують схильність до шкірних захворювань та травм [42]. Старіння шкіри – це складний процес, який привертає все більшу увагу, оскільки він опосередковує багато молекулярних процесів у нашому організмі [43]. На структуру та функцію шкіри у жінок має вплив низький рівень естрогену, що пов'язано з менопаузою. Наслідками для шкіри є як зниження колагену та її еластичності, так і вплив на розвиток дерматозів [1, 19]. Дерматози, що спостерігаються внаслідок дефіциту естрогену, включають, зокрема, і КК [4]. Тому оцінка особливостей гормонального профілю у жінок з КК може стати передумовою для розробки комплексного підходу до ведення даного контингенту жінок. Так дослідження, проведені в останні десятиліття, показали чіткі закономірності змін статевих гормонів, а також несприятливі зміни складу тіла, ліпідів й ліпопротеїнів, структурних і функціональних показників здоров'я судин, які можуть підвищувати ризик розвитку ССЗ у жінок у постменопаузі [44].

Отже, можна вважати, що на старіння шкіри та гомеостаз її здоров'я впливає багато факторів, зокрема і хронічний стрес. Постійно виснажуючи ресурси жіночого організму, він призводить до дисфункції репродуктивної системи. Залучаючи шкіру у процес системної відповіді, стрес провокує виникнення порушень в епідермісі та дермі, дисбаланс ліпідних компонентів, які грають важливу роль у патогенезі шкірних захворювань, в тому числі і хвороби Хакстхаузена. Розвиток нейровегетативних та

психоемоційних порушень через соціально-побутовий вплив у сукупності з переліченими факторами формує патологічний комплекс, що сприяє розвитку або прогресуванню захворювання. Через невелику кількість інформації стосовно цих механізмів проблему можна вважати недостатньо вивченою, що свідчить про необхідність пошуку нових підходів до розуміння патофізіологічних аспектів захворювання. Вивчення ролі стресового фактора сприяло б розробці нових підходів, що доповнювали традиційні схеми лікування з урахуванням психоемоційного стану пацієнток.

### **1.3 Особливості перебігу менопаузального синдрому, нейроендокринні та біохімічні порушення**

Припинення менструації та здатність жінок до зачаття було описано ще в п'ятому столітті до нашої ери Гіппократом. Менопауза стала медичним поняттям на початку дев'ятнадцятого століття і все частіше пов'язували її з патологією та захворюваннями [45]. Репродуктивне старіння – це багатогранний біологічний процес, який виходить за рамки старіння яєчників і охоплює складну взаємодію нейроендокринних, метаболічних та імунологічних адаптацій. У своїй основі менопауза є результатом виснаження фолікулів яєчників та подальшого зниження рівня естрадіолу та прогестерону [46].

Клімактерій – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, впродовж якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням репродуктивної і менструальної функції. Згідно з критеріями STRAW+10, виділяють 4 періоди клімактерію: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза [10]. На сьогодні стадії менопаузи були чітко визначені групою +10 семінару «Стадії репродуктивного старіння» (STRAW) [47]. Це генетично запрограмований механізм, який проявляється у виснаженні фолікулярного апарату яєчників з припиненням продукції жіночих

гормонів – естрогенів [48]. Однак, цей період в житті жінки пов'язаний і з розвитком патологічного менопаузального синдрому, що включає порушення сну/настрою, вазомоторні прояви (включаючи припливи та нічну пітливість), урогенітальна атрофія, остеопенія та остеопороз, психічні розлади, сексуальна дисфункція, ураження шкіри, серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак, порушення обміну речовин та ожиріння [11, 49-51].

Симптоми менопаузи відрізняються і відображають складну взаємодію між біологічними, психологічними та соціальними факторами [52]. За характером проявів та часом виникнення клімактеричні розлади поділяють на 3 групи. Перша група – це ранні симптоми (нейровегетативні та психоемоційні, що складають симптомокомплекс менопаузального синдрому. Друга група включає пізніші симптоми з боку сечостатевого тракту, шкіри та її придатків, а до третьої групи входять пізні обмінні порушення – остеопороз, серцево-судинна патологія та хвороба Альцгеймера [53].

Перехід до менопаузи часто характеризується фізіологічними та психосоціальними змінами різного ступеня тяжкості та порушень у жінок середнього віку. Однак, всупереч поширеній думці, ці симптоми можуть початися на ранніх стадіях менопаузального переходу, в кінці репродуктивного періоду, задовго до виникнення порушень менструального циклу [54]. Менопаузальний синдром – комплекс симптомів, які можуть супроводжувати клімактерій [10]. До 80-90% жінок відчувають певні симптоми менопаузи, причому зазвичай третина з них повідомляє про їх тяжкий перебіг, що впливає на якість їхнього повсякденного життя [55]. Окрім розвитку вазомоторних симптомів, таких як припливи та нічна пітливість, жінки, які переходять у менопаузу, також можуть бути схильні до розвитку тривоги, депресії, поганої якості сну та мігрені [56]. Хоча менопауза є однією з природних подій у житті кожної жінки, деякі з її симптомів настільки сильні, що впливають на повсякденну діяльність та стосунки. Симптоми менопаузи тісно пов'язані з якістю життя жінок під час менопаузального переходу та можуть фізично, психологічно та соціально

змінювати якість життя жінок [57]. Психологічні та когнітивні симптоми добре задокументовані у пацієток у менопаузі, причому пацієнтки часто скаржаться на «туман у голові», труднощі з підбором слів, посилення забудькуватості на тлі поганого настрою та посилення симптомів тривожності [55].

Як зазначалося, під час перименопаузи та менопаузального переходу жінки мають підвищений ризик депресії та тривоги. Депресивні симптоми, що виникають у перименопаузі, часто є більш вираженими порівняно з періодами до та після менопаузи. Саме вплив коливань естрогену на центральну нервову систему, під час менопаузального переходу, може мати негативні психологічні наслідки для деяких жінок. Депресію пов'язують зі зниженням рівня серотоніну та дофаміну. Вважається, що безпосередньо естроген бере участь у модуляції серотоніну через модуляцію експресії його рецепторів. Івєнь естрогену коливається під час менопаузи, що викликає дестабілізуючий вплив на настрої та рівні серотонінергічних нейромедіаторів [58]. І тому на сьогодні поширена гіпотеза полягає в тому, що ендокринні зміни, які сприяють переходу до менопаузи та впливають на численні тканини та біологічні системи, включаючи ті, що знаходяться в мозку, в першу чергу відповідають за викриття ризику виникнення симптомів або розладів депресії у схильних жінок [59]. Динамічна зміна гормонального статусу у жінок під час менопаузального переходу може сприяти порушенню регуляції клітинних процесів, що беруть участь в активації та зворотному зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі [60]. Тому менопаузальний перехід та зміна гормонального профілю, тісно пов'язані як зі зростанням тяжкості депресивних симптомів, так і з появою депресивних розладів у жінок без депресії в анамнезі [61].

Виникнення менопаузального синдрому, за даними різних авторів, коливається від 25 до 80% [53]. Частіше за все серед патологічних проявів клімактерію турбує відчуття припливу жару, яке відмічають 80% жінок [62, 63]. До інших частих симптомів можна віднести гіпергідроз, безсоння,

збільшення ваги тіла, перепади настрою, швидке виснаження, атрофічний вагініт, суглобовий та головний біль [64-66]. Найбільшу увагу привертає феномен припливу жару, тому що він виникає частіше за інші скарги. В середньому припливи тривають від 4 до 5 років, але майже у чверті жінок вони можуть тривати до 10 років. За статистичними даними, серед жінок 85 років і старше, більше 15% досі відмічають наявність цього симптому [67-70].

Виснаження естрогену в постменопаузі може спричиняти оксидативний стрес за рахунок надмірної активації вільнорадикальних ланцюгових реакцій [71]. Окислювальний стрес виникає, коли порушується баланс між активними формами кисню (АФК), що виробляються в результаті метаболізму, та антиоксидантами. Такі зміни призводить до накопичення реактивних частинок або виснаження антиоксидантів, що може спричинити серйозне оксидативне пошкодження клітин і пов'язані з процесами старінням [72-74]. Менопауза пов'язана з підвищеним серцево-судинним ризиком, у якому оксидативний стрес відіграє ключову роль. Системний оксидативний стрес відображається зниженням рівня вільних тіолів, які є ключовими компонентами позаклітинного антиоксидантного апарату [75]. Саме естроген має вирішальне значення для підтримки нормальної функції ендотелію збільшуючи синтез оксиду азоту (NO) судинним ендотелієм, який потім дифундує в гладком'язові клітини судин, викликаючи їх розслаблення [76]. Вирішальну роль у підтримці окисно-відновного балансу клітин та захисті від оксидативного стресу відіграє глутатіон, що складається з цистеїну, гліцину та глутамінової кислоти, є трипептидним антиоксидантом [77]. Крім того, супероксиддисмутаза (СОД) є важливим ферментом, що захищає від пошкодження АФК [78]. Зниження рівня СОД у жінок у постменопаузі може бути пов'язане з його підвищеним споживанням для протидії підвищеному оксидативному стресу [79]. На сьогодні існує добре відома взаємозв'язок між оксидативним стресом та ендотеліальною дисфункцією, пов'язаною з багатьма формами серцево-судинних захворювань [80].

Менопауза є складним періодом у житті жінки, під час якого підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та метаболічних порушень, а також загострення майже всіх наявних соматичних захворювань [12]. Такі ризики обумовлені тим, що під час менопаузи запускає цілий каскад патологічних змін в організмі жінки, включаючи розвиток артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння за абдомінальним типом, виникнення інсулінорезистентності, збільшення симпатoadреналового тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції [10]. Жінки, після 50 років, мають вищий серцево-судинний ризик, ніж чоловіки [81, 82]. Саме через дефіцит естрогенів та порушення ліпідного обміну жінки у постменопаузі мають вищий ризик розвитку ССЗ [83, 84]. Менопаузу слід розглядати як чинник ризику розвитку ССЗ, що запускає цілий каскад патологічних змін в організмі жінки, включаючи розвиток артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння за абдомінальним типом, виникнення інсулінорезистентності, збільшення симпатoadреналового тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції [10, 85]. Як відомо, ССЗ є основною причиною смертності серед жінок [86]. Тому, саме статеві відмінності в серцево-судинній, метаболічній та імунній функціях відіграють важливу роль у здоров'ї та патогенезі захворювань [87]. У жінок у постменопаузі гіпоестрогенія сприяє значним метаболічним змінам, таким як збільшення центрального ожиріння, порушення метаболізму глюкози та підвищений рівень загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів тощо [11, 88]. Однією з важливих проблем цього періоду вважають саме порушення обміну ліпідів, яке веде до збільшення серцево-судинних ризиків [89]. Зміни в метаболізмі ліпідів і збільшення жирової тканини відіграють ключову роль у синтезі надлишку жирних кислот, адипоцитокінів, прозапальних цитокінів і активних форм кисню, які викликають перекисне окислення ліпідів і призводять до розвитку резистентності до інсуліну, абдомінального ожиріння та дисліпідемії [11]. Вищеперераховані чинники призводять до нейрогормональних змін у жіночому організмі і дестабілізації регуляторного

впливу на органи, до яких відноситься і шкіра. Саме співставлення внутрішніх змін, що відбуваються під час клімаксу, із зовнішніми дерматологічними проявами, дає можливість попередити розвиток клімактеричної кератодермії або усунути її на ранніх стадіях. Світова література надає багато інформації стосовно менопаузальних порушень, що значно допомагає у вирішенні цього питання, наближаючи клініцистів до повного розуміння природи захворювання. Крім того, тісний взаємозв'язок між окисно-відновними реакціями, перебігом менопаузи та станом шкірі дає можливість припустити їх участь у розвитку хвороби Хакстхаузена. Оскільки на даний момент відсутні дані щодо кореляційних зв'язків між окисантним стресом та вказаною нозологією, дослідження у цьому напрямку надасть можливість встановити нові патогенетичні механізми.

#### **1.4 Особливості морфологічної будови шкіри при клімактеричній кератодермії**

Морфологічний аналіз змін шкіри при розвитку КК показав, що в основі структурних перебудов епідермісу і дерми внаслідок активації даного захворювання лежать ускладнення епідермальної десквамації, порушення епідермально-дермальних взаємовідношень та комплекс перетворень мікроциркуляторного і сполучнотканинного компонентів дерми [90-92].

Під час гістологічного дослідження шкіри у хворих на КК спостерігалися наступні зміни: всі шари епідермісу були збережені, зазначалося потовщення епідермісу, помірний акантоз, яскраво виражений гіперкератоз, в окремих випадках – невеликий вогнищевий паракератоз і спонгіоз, помірний папіломатоз. Дерма була набрякла, у верхній частині, переважно периваскулярно, були розташовані невеликі лімфогістіоцитарні інфільтрати [93-95].

У нормально функціонуючому епідермісі існує чітка динамічна рівновага між кількістю злущених кератиноцитів і базальних клітин, які визначають, зрештою, товщину епідермісу та рогового шару. За

ультраструктурою шипуваті кератиноцити схожі з базальними, але відрізняються від останніх більш розвиненою системою тонофіламентів. У верхніх ділянках шипуватого шару клітини поступово стають більш щільними, в них з'являються специфічні гранули: кератиносоми, що оточені мембраною, ламелярні тільця, гранули Одланда. При трансмісійній електронній мікроскопії в них виявляють темні і світлі пластинки, що чергуються. Ці ламелярні тільця містять кераміди, гліколіпіди, фосфоліпіди, вільний стерин, низку гідролітичних ферментів, а також антимікробні пептиди. Як правило, кератиносоми розташовуються по всій цитоплазмі більш-менш рівномірно, але в клітинах зернистого шару кількість гранул Одланда помітно збільшується. Відзначається велика кількість десмосом [96-98].

Для КК Хакстхаузена характерними є: зміни профілю продукції цитокератину 16 й інволюкрину, наростання дистрофічних змін у клітинах епідермісу, порушення ліпідного обміну, яке супроводжується появою у їхній цитоплазмі ліпідних включень. Виникнення у клітинах при патологічних умовах жирових відкладень може мати двояке походження: ендогенне, у вигляді жирової дегенерації структур, що містять ліпіди, і жирова інфільтрація екзогенними ліпідами. До того ж, не виключається й можливість синтезу тригліцеридів у цитоплазмі клітин, який відбувається під впливом патологічних умов. Наявність у цитоплазмі окремих клітин структур, що нагадують мієлінові фігури, вказує на більш ймовірний ендогенний шлях утворення ліпідних включень. У клітинах, багатих на фосфоліпіди, відбувається їхнє вивільнення та групування у пластини або гексагональні фігури. У нормі склад ліпідів у процесі кератинізації змінюється. В екстрактах із нижніх, живих шарів, включаючи зернистий, який безпосередньо примикає до рогового, міститься складна суміш ліпідів, що складається переважно (до 60%) з фосфоліпідів. Їхнім джерелом є різні мембранозні структури клітин, зокрема й кератиносоми. Водночас, в ізольованому роговому шарі фосфоліпіди не визначаються, їх заміщають кераміди, холестерин, вільні жирні кислоти. Таке співвідношення і розподіл ліпідів в епідермісі значною мірою

забезпечують його бар'єрну функцію, зокрема, водонепроникний бар'єр, адгезію і десквамацію кератиноцитів [99, 100].

Виявлені при КК грубі порушення ліпідного обміну можуть бути однією з ланок патогенезу цього захворювання. В умовах дефіциту естрогенів, напевно, відбувається порушення співвідношення фосфоліпідів, нейтральних ліпідів, керамідів та холестеринсульфату, який значною мірою забезпечує адгезивні властивості кератиноцитів. У нормі в роговому шарі під впливом стероїдсульфатази відбувається його десульфатування й утворення холестерину. У результаті, зменшуються сили адгезії і відбувається десквамація кератиноцитів. Порушення ліпідного обміну призводить до зміни міжкорнеального цементу і, внаслідок цього, – збільшення сил адгезії та зниження десквамації.

Останніми роками багато уваги дослідників приділяється вивченню ультраструктурних ознак розвитку патоморфологічних змін шкіри [101]. Раніше Laurent R. з колегами [102] повідомляли про результати ультраструктурного дослідження гіперкератотичного епідермісу у 23 випадках ДПК, що включали 8 успадкованих кератодермій, 8 КК у жінок у менопаузі та 7 симптоматичних кератодермій. У всіх, крім одного із випадків успадкованої кератодермії та КК, у зернистих клітинах міжпротокового епідермісу були виявлені складні кератогіалінові гранули, які були подібні до виявлених у експериментальних тварин. У випадках симптоматичної кератодермії, наприклад внаслідок вторинної екземи, зовнішній вигляд гранул кератогіаліну відрізнявся від гранул, які спостерігалися у двох нормальних підошовних зразках шкіри. Хоча реальна роль цих гранул невідома, вони можуть становити маркер диференціювання внутрішньоепідермальних клітин у складі проток залоз, а їх кількість свідчить про те, що внутрішньоепідермальні потові протоки можуть відігравати роль у патогістогенезі пальмоплантарної кератодермії [102].

Імуноморфологічне дослідження з моноклональними антитілами до інволюкрину й цитокератину 16 виявило порушення експресії, яке

проявляється за допомогою розширення ділянки позитивної реакції, що захоплює всі шари епідермісу, окрім базального. Зростання інтенсивності забарвлення від базального до рогового шару не зазначалося. Під час імуноморфологічного дослідження з моноклональними антитілами до філагріну не було виявлено значних відхилень від норми, ділянка позитивної реакції антитіл збігалася із зернистим шаром [103].

Отже, порушення термінального диференціювання починається на ранніх етапах, у деяких випадках – вже з базального шару, передчасного вироблення білків, відповідальних за кератинізацію клітинної мембрани, і побудовою фібрилярних білків рогового шару. Відповідним чином відбувається і порушення співвідношення різних компонентів, які беруть участь у складному процесі кератинізації. Ймовірно, що механізм цих порушень має універсальний характер і спостерігається при більшості захворювань, пов'язаних з гіперпроліферативними змінами епідермісу. Рівень проліферативної активності клітин базального шару епідермісу при КК Хакстхаузена низький. Позитивна реакція з моноклональними антитілами до Кі67 була зазначена не більше ніж у 10% клітин базального шару. Більш стійким у процесі кератинізації є механізм вироблення філагріна. Він пов'язаний з утворенням кератогіалінових гранул, і при тих захворюваннях, які не супроводжуються значними порушеннями в їхньому синтезі, – таких, як КК Хакстхаузена, – продукція філагріна залишається у межах норми [92].

Важливу роль у нормальному функціонуванні епідермісу відіграють клітини Лангерганса – безпігментні гранулярні дендроцити, є антигенпрезентуючими клітинами макрофагічної природи, які представляють собою першу лінію захисту організму на шляху антигенів зовнішнього середовища. Існує достатньо фактів, які свідчать про те, що клітини Лангерганса беруть участь у регуляції мітотичних потенцій кератиноцитів. Значна частина клітин Лангерганса епідермісу за допомогою своїх відростків пов'язана з ГМЦР сосочкового шару дерми. До деяких клітин Лангерганса дуже близько підходять вільні нервові закінчення епідермісу [104, 105].

Клітини Меркеля виявляються в ділянках шкіри, що відрізняються високою тактильною чутливістю (долоні і стопи). Вони розташовуються поодиноці або групами (до 20 клітин), містять добре розвинені органели, а також велику кількість тонофіламентів, які пов'язані з десмосомами і напівдесмосомами. Однією з відмінних рис цих клітин є наявність специфічних осміофільних гранул діаметром 60-110 нм, які нерідко розташовуються в базальній частині клітини. Ці гранули містять нейроспецифічні ендолазу, метенкефалін, бомбезин, серотонін, вазоактивний інтестинальний поліпептид. Клітини Меркеля беруть участь у регуляції регенерації епідермісу і нервових волокон, розташованих у сосочковому шарі дерми. Паракринна дія клітин Меркеля проявляється у звільненні гістаміну лаброцитами і регуляції тонуусу й проникності кровоносних капілярів сосочкового шару [106].

З віком відзначено зменшення товщини епідермісу, його атрофія, чітко простежується зменшення кількості кератиноцитів. При цьому стратифікація епітеліального пласта не порушується, а зниження обсягу епідермісу викликано редукцією епідермальних гребінців. До вікових змін шкіри належить уповільнення десквамації кератиноцитів, зниження синтезу ліпідів, зменшення кількості філагрина, що призводить до трансепідермальної втрати води, і шкіра стає сухою. Однією з характерних змін при цьому вважається гіперплазія тканинних базофілів, а також активація їх синтетичної, абсорбційної і секреторної функцій. У відповідь на це прискорюються процеси клітинної проліферації в генеративних компартментах епідермісу. Останній піддається редукції внаслідок вирівнювання дермо-епідермального з'єднання, що призводить до зміщення зони камбіальних клітин у супрабазальні відділи. Це вказує на складну морфо-функціональну організацію епідермісу, а також взаємодію клітин у процесі кератинізації, регенерації і в забезпеченні захисту від дії зовнішніх факторів та тлі інволютивних змін.

Крім того, структурні основи інволютивних змін шкіри полягають в ушкодженні системи мікроциркуляції, яке включає порушення структури

внутрішньососочкових капілярних петель за рахунок локальних розширень гемокапілярів у внутрішньососочковому просторі та звуження початкових і кінцевих сегментів петель, дезорганізацію артеріолярних компонентів ГМЦР у складі сосочкового і сітчастого шарів дерми, а також ушкодження дренажної ланки мікроциркуляції за рахунок змін фібрилярного каркасу мікрооточення в зоні підсосочкових венозних сплетень [107, 108].

На сьогодні очевидно є важливість подальшого вивчення субстрату інволюції шкіри у жінок – її структури, де одне з найважливіших місць посідає система гемомікроциркуляції. Саме ця система найбільш чітко реагує на численні ушкоджувальні впливи, вона визначає гістогенетичні закономірності перетворень шкіри з часом, саме вона є найчутливішим компонентом дерми, який відповідає за стан епітеліальних, нервових і сполучнотканинних структур шкіри за умов дії локальних і системних патологічних процесів [109, 110].

У дослідженні Asemota E. з колегами [111] було повідомлено про результат аналізу біопсії шкіри 53-річної жінки з дифузними пізними дисемінованими гіперкератотичними папулами. Показано масивний гіперкератоз, який перекривав кратероподібні епідермальні депресії поряд із гіпергранульозом і обмеженою епідермальною гіперплазією. Не відзначалося паракератозу або дискератозу. На підставі клінічних даних і гістопатологічних особливостей був поставлений діагноз поширеної точкової кератодермії як одного з підтипів КК, який має підвищений ризик малігнізації. Автори підкреслили важливість виявлення клінічних і гістологічних проявів цього стану [111].

За даними наукової літератури, естрогени стимулюють проліферацію клітин епітелію, пігментацію шкіри, призводять до зменшення пото- і саловиділення, відіграють важливу роль у формуванні ліпідного профілю шкіри. У хворих на КК у дермі відзначається помірний набряк, який супроводжується набряком колагенових волокон і судин з ознаками підвищеної функціональної активності клітин ендотелію. За умов дефіциту естрогенів зменшується проліферативна активність клітин і, ймовірно,

порушується їхня десквамація [112-114].

Отже, сучасні відомості про структурні перетворення епідермісу і дерми свідчать про суттєві зміни у складі шкіри хворих на КК, проте проблемні питання патоморфогенезу ушкоджень епітеліального, мікросудинного і сполучнотканинного компонентів шкіри, їх залежність від локалізації та кількісна оцінка морфологічних змін залишаються й досі не розкритими й потребують обґрунтованого вирішення.

### **1.5 Принципи терапії клімактеричного синдрому та хвороби Хакстхаузена**

«Здорове старіння» є новою глобальною стратегією, яку впровадила ВООЗ. Здатність контролювати та реагувати на зміну потреб літньої людини у сфері охорони здоров'я та соціальної допомоги дозволить реалізовувати швидкі, персоналізовані плани. Ці задачі спрямовані на підтримку життєвого благополуччя та зниження рівня захворюваності у осіб старшого віку, у жінок в постменопаузі [115, 116]. Першим кроком у сприянні сумісності та прийняттю жінками змін, пов'язаних з менопаузою, є підвищення їхньої обізнаності про фізіологічні процеси та функції організму [57]. Досвід кожної жінки в період менопаузального переходу унікальний, і універсальний підхід до лікування симптомів не працює [117]. Частина жінок переживає менопаузу з незначними симптомами або без них, і тому з цієї точки зору лікування не потребуватиме [45].

Сучасні терапевтичні підходи до лікування симптомів менопаузи включають гормональні та негормональні препарати, різні немедикаментозні методи лікування [10].

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) є найефективнішим методом лікування вазомоторних симптомів середнього та важкого ступеня, а також лікує сечостатевий синдром менопаузи та запобігає втраті кісткової маси і переломам у постменопаузі [118, 119]. Тому, під час комунікації з пацієнткою в менопаузі найбільш ефективними аргументами лікаря для призначення МГТ

є інформація про наслідки нелікованого менопаузального синдрому (серцево-судинних захворювань, діабету II типу, остеопорозу, деменції, розладів сексуального характеру) і про користь терапії (продовження повноцінного життя та молодості, реалізація нових життєвих планів) [120]. На серцево-судинний вплив гормональної терапії в менопаузі впливають тип і доза, шлях введення та час початку лікування відносно менопаузи («вікно можливостей»). Більші переваги та менше побічних ефектів очікується, якщо її розпочати у жінок до 10 років після менопаузи [121]. У рандомізованих дослідженнях терапія естрогенами (з прогестогеном або без нього) зменшує частоту припливів більш ніж на 70% порівняно з вихідним рівнем і значно більше, ніж плацебо [122]. Терапія естрогенами покращує якість життя та знижує рівень біомаркерів оксидативного стресу у жінок у постменопаузі [123].

Важливою складовою при застосуванні МГТ є урахування кардіоваскулярних, тромботичних і метаболічних ризиків, а також протипоказань [124]. Менеджмент пацієнток з менопаузальними симптомами, як зазначалося, передбачає обов'язкове врахування абсолютних та відносних протипоказань щодо призначення гормональної терапії. До абсолютних протипоказань відносяться: діагностовані у минулому, підозра на рак молочної залози, на естроген-залежні злоякісні пухлини III, IV ст. та низько диференційований рак ендометрія (PE); прогестаген-залежні новоутворення (менінгіома) або підозра на них; вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу; нелікована гіперплазія ендометрія, наявна ВТЕ або у минулому, тромбофілії, стенокардія, інфаркт міокарду, гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися; гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; порфірія. До відносних протипоказань відносяться: лейоміома матки, ендометріоз, мігрень, сімейна гіпертригліцеридемія, жовчнокам'яна хвороба, епілепсія, підвищений ризик розвитку раку молочної залози та PE I та II ст. [10].

Якість шкіри та процес менопаузи тісно пов'язані. Механізм старіння шкіри базується на накопиченні надлишку радикальних форм кисню, а низький рівень статевих гормонів проявляється уповільненням регенерації шкіри [125]. Рецептори естрогену були виявлені в багатьох елементах шкіри, включаючи кератиноцити, меланоцити, фібробласти, волосяні фолікули та сальні залози. Дослідження показали, що після менопаузи шкіра стоншується та втрачає в'язкопружність, а її текстура, здатність утримувати вологу та вміст колагену покращуються при використанні естрогену [126]. Велика кількість жінок не знають про вплив менопаузи на шкіру. На сьогодні поодинокі дослідження аналізують дані менопаузального статусу або використання системної гормональної терапії, що може бути певною мірою ефективним методом впливу на шкіру [19, 20].

Слід зазначити і про варіанти корекції симптомів менопаузи, за наявності протипоказань до МГТ, а саме немедикаментозні методи (здоровий спосіб життя, як частині первинної профілактики, включаючи регулярне фізичне навантаження, споживання кальцію/вітаміну D, відмову від куріння, надмірного споживання алкоголю та кофеїну, підтримання оптимальної ваги, зменшення стресу) та медикаментозне негормональне лікування (лікарські засоби з гормоноподібною дією, а також засоби на основі циміцифуги та бета-аланіну) [127].

Різні дослідження демонструють, що порушення цілісності рогового шару та його уповільнена репарація призводять до хронізації шкірних захворювань, зменшенню місцевої та навіть загальної імунної реактивності [128, 129].

Для зволоження обирають спеціальні масла або жирні креми, які не дають випаровуватись воді з поверхні шкіри. Їх використання може викликати незручності через забруднення одягу або нижньої білизни, тому їх часто замінюють на креми зі швидким поглинанням. Якщо шкіра нормально реагує на косметичні засоби, призначають емульсії для тіла з додаванням жирів (ліполосьони з сечовиною, креми на основі термальної

води, з вазеліново-глицеріновим комплексом та природніми маслами). При підвищеній чутливості для усунення подразнення перевагу віддають зовнішнім водоемульсійним засобам (гідролосьйони з сечовиною, мазі з ретинолом на емульсійній основі). Засоби з вітаміном А у якості діючої речовини сприяють активної проліферації епітеліоцитів, досягненню балансу між їх утворенням та відторгненням, посиленню захисної та регенераторної функцій шкіри, що покращує загоєння тріщин у хворих на КК [130].

Сечовина вважається одним з найкращих зволожувачів натурального походження. Її кератолітична дія перевершує навіть саліцилову кислоту, а гігроскопічні властивості допомагають у збереженні води в роговому шарі. Крім того, сечовина характеризується протизапальною та бактерицидною активністю, що є доречним при появі тріщин стоп [131].

Сечовина широко використовується в дерматології для покращення бар'єрної функції шкіри та як один з найпоширеніших зволожувачів та кератолітичних засобів. Препарати, що містять сечовину, доступні в різних рецептурах та концентраціях. Численні клінічні випробування використання препаратів, що містять сечовину, показали значне клінічне покращення при багатьох дерматозах, що проявляються лускатою та сухою шкірою, таких як atopічний дерматит, іхтіоз, ксероз, себореїний дерматит та псоріаз [132].

Крім того, сечовина може збільшити проникнення в шкіру та оптимізувати дію місцевих препаратів. Продукти на основі сечовини добре переносяться; їхні побічні ефекти є легкими та частішими при високій концентрації [133].

Раніше існувала думка, що КК надмірне. Останніми ж роками змінився підхід до використання сечовини при долонно-підшовних кератодерміях, а саме використання 40% сечовини стає більш доцільним [134], враховуючи до того ж появу великого вибору лікарських форм – від гідрогелей до мазей.

Гіперкератоз стоп з утворенням глибоких тріщан є частою ознакою порушень зроговіння. Перебіг захворювання може погіршуватись через

зовнішні і внутрішні фактори – недостатня трофіка тканин, плоскостопість, робота у незручному положенні тіла, неправильний догляд за шкірою долоней та стоп. Таким чином, спочатку відбуваються зміни у мікрорельєфі, складі і функціональній здатності епідермісу, а потім приєднуються тріщини, як результат втраченої еластичності тканини. Через порушення цілісності шкірного покриву і зсуву рН балансу, змінюється склад сапрофітної флори шкіри. Це провокує надмірний ріст мікроорганізмів, причому найчастіше виявляють збільшення грибкових агентів. Якщо пацієнтка звертається з непершим загостренням хвороби, обов'язково треба зішкріб з уражених ділянок для встановлення складу флори та призначення специфічного лікування [135]. У разі виявлення ниток міцелію, псевдоміцелію, спор або прогресування бактеріальної інфекції, при виборі терапії необхідно віддати перевагу місцевим антимікотичним засобам або, у випадку присутності ознак запалення, комбінованим глюкокортикоїдним засобам у поєднанні з антибактеріальним широкого спектру дії та антибіотиком, які впливають на обидва типи мікроорганізмів.

КК характеризується вираженою десквамацією, сухістю та потовщенням шкіри, що порушує всмоктуваність препаратів. Ефективність терапії комбінованими топічними засобами підвищується при додатковому застосуванні кератолітичних компонент (саліцилової кислоти, високої концентрації сечовини). В цілому емоменти витягують воду з дерми в епідерміс і її в роговому шарі для зміцнення фізичного бар'єру шкіри. Кислотні зволожувальні засоби зміцнюють хімічний водно-ліпідної мантії, підтримуючи оптимальну ферментативну функцію, збільшуючи вироблення керамідів і сприяючи ідеальним умовам для комменсальних мікроорганізмів. Регулярне зволоження також призводить до зміцнення імунологічного шкірного бар'єру, зменшуючи проникність хімічних, біологічних агентів. також [136].

Хоча сучасна наукова література та практичний досвід демонструють широкий спектр клінічних переваг пом'якшувальної терапії при ксерозі

шкіри, долонно-підшовних ураженнях, підкреслюється високий ступінь гетерогенності в клінічних дослідженнях, необхідність узгоджених показників результатів, які сприяють прямому порівнянню між рецептурами, та необхідність встановлення цільових показників лікування пом'якшувальним препаратом. Тим не менш, наявні дані свідчать про те, що пом'якшувальні засоби загалом демонструють сприятливий профіль ризику та користі і повинні застосовуватися в якості основи топічного лікування для людей із ксерозом шкіри та захворюваннями, пов'язаними із сухою шкірою [137], до яких відноситься і КК.

### **Резюме.**

Таким чином, мала кількість розробок терапії стосовно такого поширеного серед жінок перименопаузального періоду стану, як КК, потребує подальшої уваги дослідників та науковців.

Матеріали даного розділу опубліковані в науковій праці: [138].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клініко-демографічна характеристика груп дослідження

Робота виконана протягом 2018-2026 років у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті (ректор університету – д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, М. Ю. Колесник). Основні клінічні методи дослідження (клініко-анамнестична оцінка та аналіз дерматоскопічних патернів) проведено на кафедрі дерматовенерології та естетичної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Лабораторний етап дослідження із визначенням біохімічних та імуноферментних показників проводився із залученням Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Біохімічні дослідження проводилися в навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник лабораторії – д.мед.н., професор Абрамов А.В., керівник біохімічного відділу – д.біол.н., професор Беленічев І.Ф.). Морфологічна та імуногістохімічна діагностика виконувалась на базі лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (директор клініки – Котляревська Е. В.), кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (зав.кафедри – д.мед.н., професор Тертишний С. І.), а також кафедри гістології Дніпровського державного медичного університету (зав.кафедри – д.мед.н., професор Твердохліб І. В.).

У даному дослідженні приймало участь 92 особи із проявами менопаузального синдрому, з яких 62 пацієнтки мали клінічні ознаки клімактеричної кератодермії Хакстхаузена (основна група), 30 жінок – не мали ознак ураження шкіри (група порівняння). Окрім вищезазначеної когорти осіб,

обстеження та ведення яких і складає основне наукове підґрунтя даної роботи, також приймали участь у дослідженні 35 пацієнток репродуктивного віку без жодних характеристик в межах клімактеричних змін та уражень шкірних покривів. Усі пацієнти надали добровільну згоду на участь у дослідженні. Виконання дисертаційної роботи повністю відповідало дотриманню морально - етичних норм згідно правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 р.р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Запорізькому державному медичному університеті протокол №5 від 18.03.2026 року.

Критерії включення хворих у дослідження:

- згода на участь у дослідженні;
- хворі на клімактеричну кератодермію;
- жінки з проявами клімактеричного синдрому;
- жінки з передчасною недостатністю яєчників;
- жінки зі штучною менопаузою.

Критерії виключення хворих із дослідження:

- тяжка декомпенсована соматична патологія;
- вроджені долонно-підшовні кератодермії;
- інші набуті долонно-підшовні кератодермії;
- рак молочної залози або в анамнезі підозра щодо онкопатології;
- наявність венозної або артеріальної тромбемболії, тромбофілії на момент обстеження або в анамнезі;
- вік < 18 років;
- відсутня згода на включення пацієнта у дослідження.

Верифікація діагнозу відбувалась на основі клінічної оцінки шкірних проявів із визначенням ступеню вираженості гіперкератозу з врахуванням візуального аналізу характеристик ефлорисценцій, проведення

дерматоскопічного дослідження та морфологічної оцінки біоптату шкіри. Також варто зазначити, що при зборі анамнестичних даних визначено окремий акцент на тривалість менопаузи, вікові характеристики пацієнток на момент дослідження/маніфест клімактерію та професійну активність, що в цілому дозволяє комплексно враховувати зазначені параметри при первинному огляді, задля подальшого персоналізованого підходу до ведення осіб із кератодермією Хакстхаузена.

Оцінка біохімічних (маркери обміну оксиду азоту, оцінка маркерів окислювальної модифікації білків, активність каталази та супероксиддисмутази, показники тіол-дисульфідної системи) та імуноферментних (ФСГ, естрадіол, пролактин, 17-ОН- прогестерон, кортизол, інсулін, оцінка інсулінорезистентності, ТТГ, Т4 вільний) показників проводилась з метою оцінки окисно-відновних процесів в організмі жінок та їх зв'язок з гормональним профілем пацієнток і подальшим тактичним вирішенням питання щодо необхідності корекції потенційно можливих ендокринних змін.

В залежності від проявів менопаузального синдрому, після консультації гінеколога, проводився диференційований підхід до вибору лікувальної тактики зазначеного стану в контексті визначення потреби в призначенні гормональної терапії. Загалом, усім пацієнткам даної групи до лікувальної схеми включено антиоксидант та топічний кератолітик.

Дизайн роботи відповідає критеріям проспективного, рандомізованого дослідження, відповідаючи меті та поставленим задачам. Схема дизайну дослідження представлена на рис. 2.1.

Усі учасники поточного дослідження повністю відповідали зазначеним в критеріях включення вимогам, були ознайомлені з цілями та методами наукової роботи, надавши свою добровільну згоду на проведення обстеження, виконання необхідних діагностично-терапевтичних процедур.

Проаналізуємо демографічні характеристики вибірок, які складають основну групу, групу порівняння та контролю. З огляду на особливості досліджуваної нозології, гендерна структура демонструє абсолютну перевагу

представниць жіночої статі. У зв'язку з цим подальший опис окремих когорт не передбачає акцент уваги на цій характеристиці.

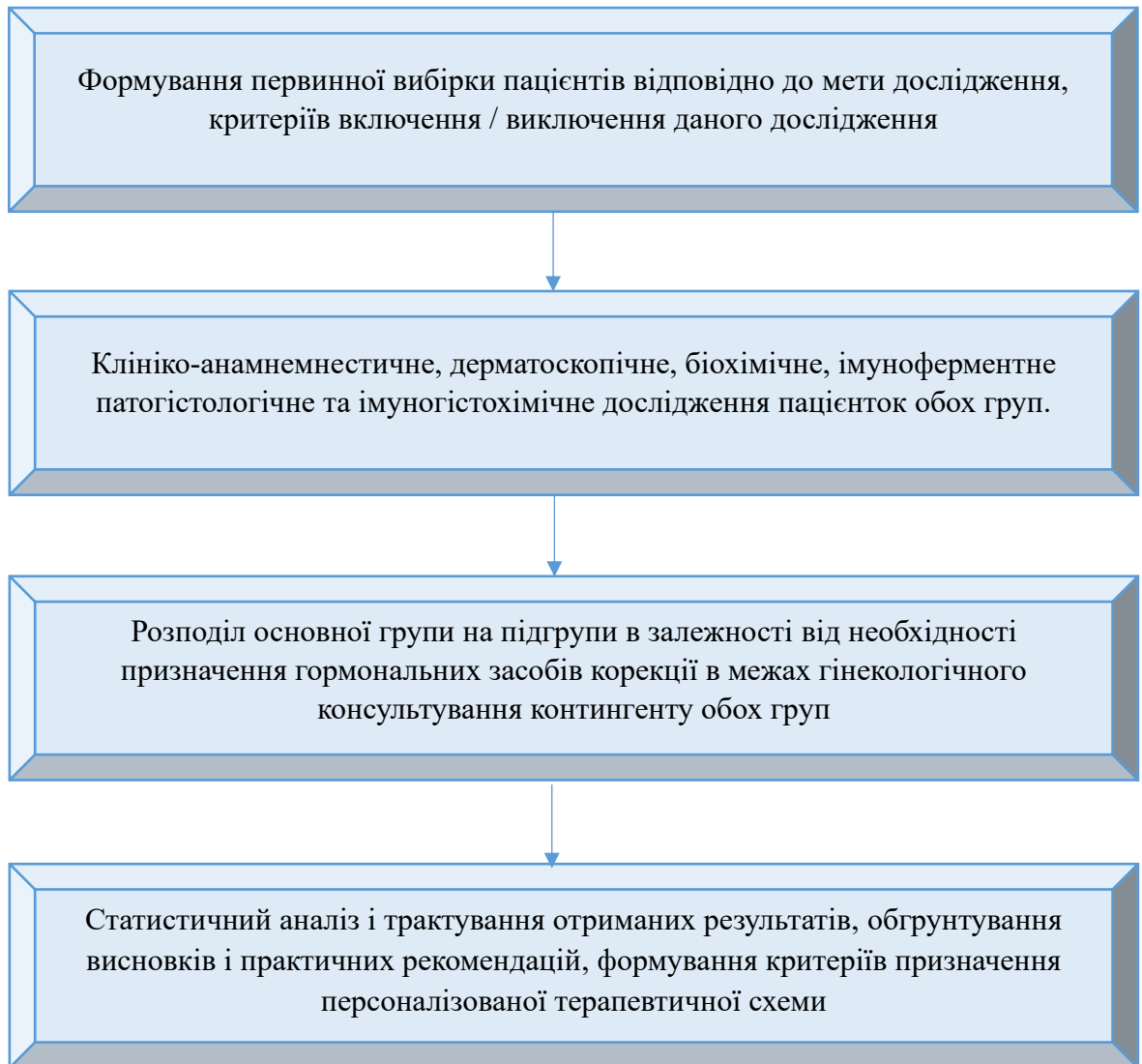


Рис. 2.1 – Схема дизайну дослідження.

Відповідно до вікової класифікації за ВООЗ, пацієтки першої, основної групи, на момент проведення дослідження відповідають наступному розподілу: молодий вік (25-44) – 10 (16,1 %), середній (44-60) – 40 (64,5%), похилий (60-75) – 12 (19,4%) (рис.2.2). Загалом, вік пацієток 1 групи коливався від 41 до 67 років, середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного ( $M \pm m$ )  $53,1 \pm 0,88$ .

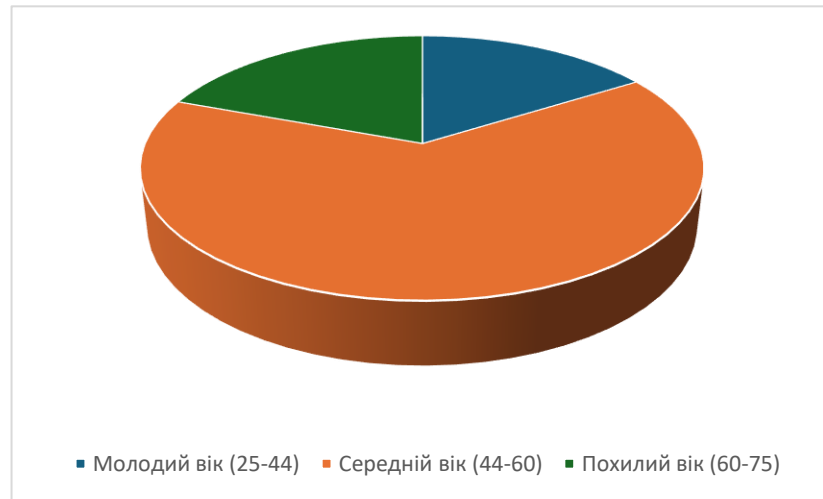


Рис. 2.2 – Віковий розподіл пацієток основної групи на момент включення до дослідження.

Контингент групи порівняння є статистично співставним за віковим критерієм ( $p > 0,05$ ). Даний показник для пацієток 2 групи (порівняння) коливався від 40 до 68 років, середнє арифметичне значення  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного ( $M \pm m$ )  $52,7 \pm 1,43$ . На рис. 2.3 зображений відповідний структурний розподіл: 7 осіб молодого (23,3%), 18 середнього (60%) та 5 похилого віку (16,7%). Порівнюючи обидві групи, спостерігається також перевага пацієток середньої вікової категорії, що додатково свідчить про співставність досліджуваних вибірок.

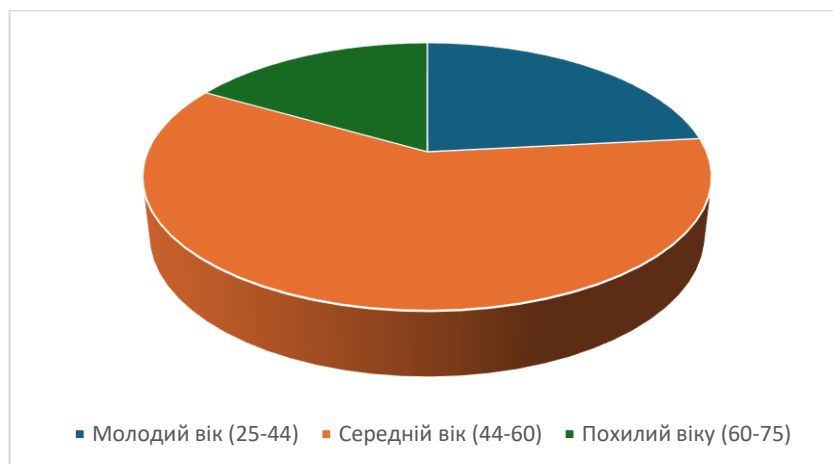


Рис. 2.3 – Віковий розподіл пацієток групи порівняння на момент включення до дослідження.

Група контролю представлено переважно особами молодого віку з середнім арифметичним віковим показником –  $33,17 \pm 0,77$ , з межами від 23 до 39 років.

Тривалість менопаузи як ключового чинника появи патологічного процесу на шкірі, у 1 групі складає  $4,9 \pm 0,5$  років, а середній віковий показник маніфесту даного стану –  $48,1 \pm 0,5$  років. Тоді як вікова структура представлена на рис.2.4 із загальною варіабельністю початку клімактеричного періоду від 40 до 57 років. Прояви менопаузи до 45 років та після 55 наявні у 19 (30,6%) та 5 (8,1%) пацієнок відповідно.

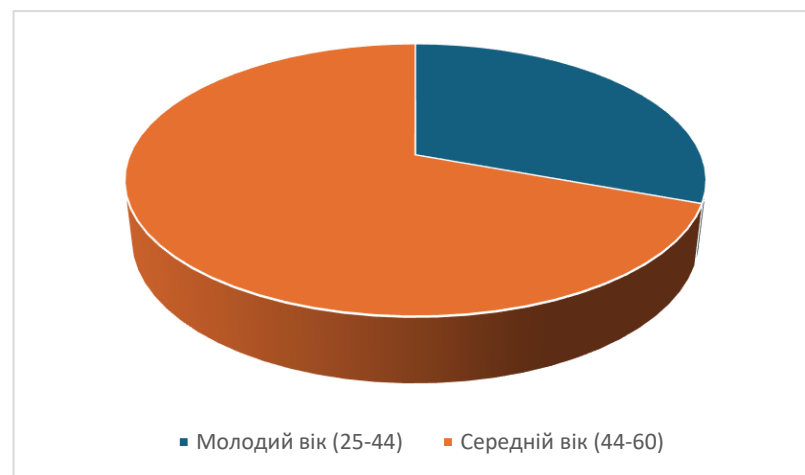


Рис. 2.4 – Віковий розподіл пацієнок основної групи на момент початку менопаузи.

Тоді як у групі порівняння середня тривалість менопаузи та вік на момент її початку склали  $5,08 \pm 0,7$  та  $47,7 \pm 0,9$  відповідно. Серед даної когорти маніфест клімактерію припав на 9 молодих пацієнок (30%) та 21 хвору середнього віку (70%), в межах від 39 до 59 років (рис. 2.5)

Отримані результати щодо досліджуваного контингенту осіб узгоджуються з глобальними тенденціями настання менопаузи, описаними в літературних джерелах.



Рис. 2.5 – Віковий розподіл пацієток групи порівняння на момент початку менопаузи.

Особливу увагу варто приділити початку виникнення клінічних проявів дерматозу у контексті їх асоціації з менопаузальними симптомами. Так, середній часовий відлік від появи менопаузи, як в контексті гінекологічної симптоматики, так і вегетативного, сексуального або психогенного дискомфорту до перших активних скарг щодо гіперкератотичних змін на шкірі підошовної поверхні стоп, склав  $1,76 \pm 0,18$  років. Це свідчить про необхідність ранньої діагностики даного стану як практичними спеціалістами, так і безпосередньо жінками, що знаходяться в періоді потенційного фізіологічного клімактерію, оцінюючи різні аспекти змін організму, включаючи шкірні покриви.

Аналізуючи демографічні характеристики контингенту даної групи, а також враховуючи специфічність локалізації – акральні ділянки – постає питання щодо можливих модифікуючих чинників життєдіяльності. Це пов'язано із ймовірним впливом тиску, наприклад, на підошовну поверхню стоп, як за рахунок професійної активності, так і проживання в умовах постійного фізичного навантаження в контексті домашнього господарства.

У даному дослідженні лише 7 жінок (11,3%) проживали в сільській місцевості з необхідністю постійної господарської зайнятості. З іншого боку, отримані дані свідчать про більшу зацікавленість міського населення

питаннями власного здоров'я, за рахунок звернень до спеціалістів в намаганні вирішити нагальну проблему уражень шкірних покривів. Однак, ця теза може бути обумовлена і більшою доступністю мешканців міста до спеціалізованої допомоги. Загальна професійна складова хворих 1 групи виглядає наступним чином за рангом зниження частоти реєстрації: домогосподарки (n=13; 21%), вчителі та офісні працівниці (для обох категорій n=12; 19,4%), медичні сестри (n=10; 16,1%), продавчині (n=8; 12,9%), лікарі (n=7; 11,2%). У даній структурі враховане основне місце роботи протягом життя, адже 4 пацієнтки перебувають на пенсійному забезпеченні на момент дослідження. На рис. 2.6 зображений додатковий розподіл контингенту відповідно місця проживання.

Такий показник домінування місцевих жительок (n=55; 88,7%) працівниць офісу (n=12; 19,4%) не свідчить про показовість фізичного навантаження як основного потенційного триггеру до появи клімактеричної кератодермії.

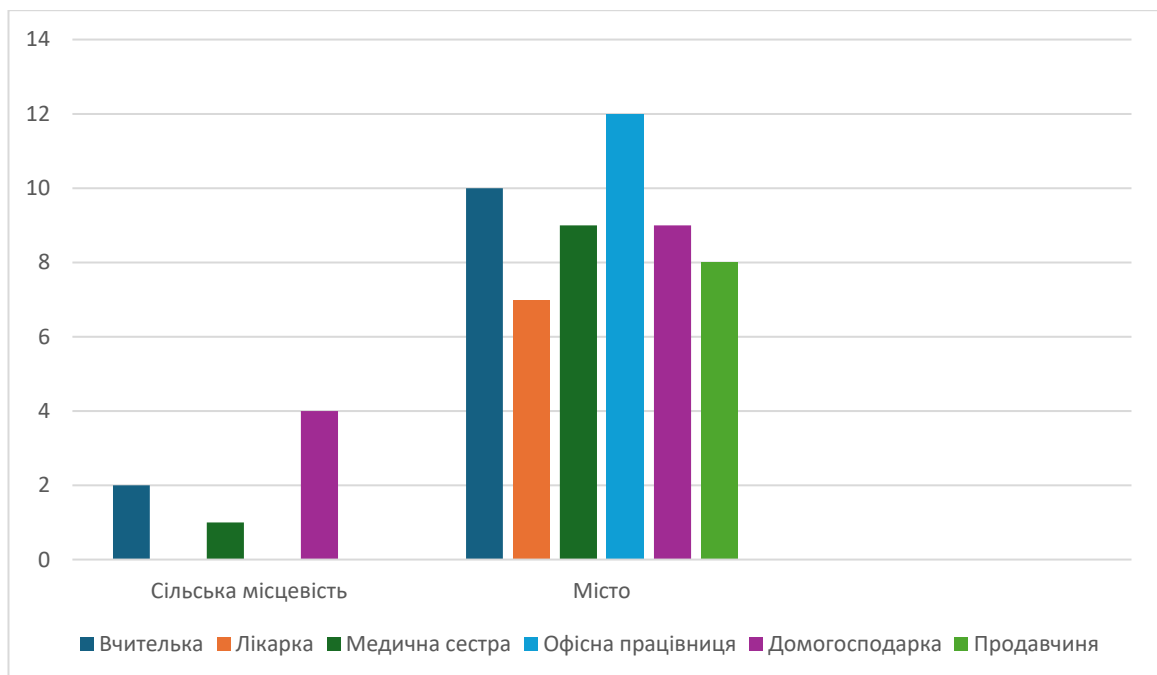


Рис. 2.6 – Структура професійного навантаження контингенту основної групи.

Проте, як видно з рис. 2.6, наступну позицію займають спеціальності (вчитель або медична сестра), щоденна робота яких часто побудована на тривалому перебуванні у вертикальному положенні з навантаженням на

акральні ділянки. Тому, розгляд фізичного навантаження, механічного тиску на кінцівки може слугувати додатковою, фоновною характеристикою в структурі вираженості клінічних проявів кератодермії, навіть первинно асоційованої із клімактерієм.

Когорта осіб групи порівняння також демонструє варіабельність щодо фахової активності, тоді як кількість жительок міста (n=22; 73,3%) та села (n=8; 26,7%) в цілому є подібною.

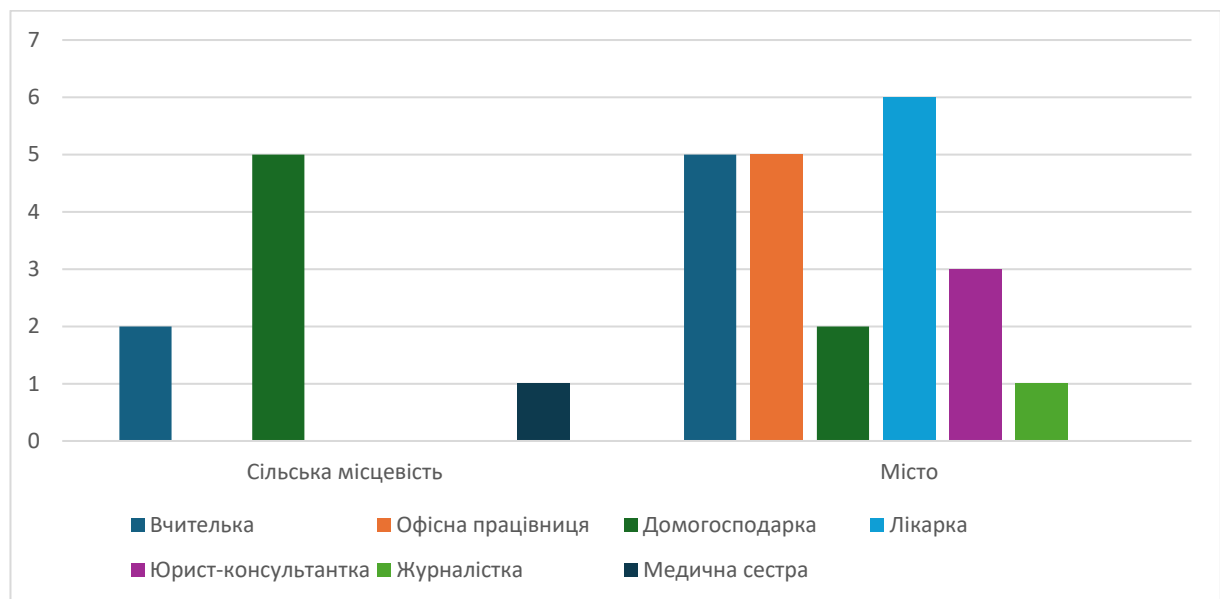


Рис. 2.7 – Структура професійного розподілу контингенту групи порівняння.

Як можна побачити з рис. 2.7, загальний розподіл за критерієм професійної активності пацієнок 2 групи є наступним: 7 вчителів та домогосподарок (по 23,3% на кожен вид діяльності), 6 лікарток (20%), 5 офісних працівниць (16,8%), 3 юристи (10%), 1 журналістка (3,3%) та медична сестра (3,3%).

Класичні клінічні прояви клімактерічної кератодермії передбачають появу ефлорисценцій на шкірі долонно-підшовної ділянки у вигляді гіперкератотичних бляшок з чіткими межами, явищами еритеми та інфільтрації. У міру прогресування процесу відбувається периферичне розповсюдження уражень із виразним потовщення шкіри, що провокує появу

глибоких тріщин. Поява останніх супроводжується больовими відчуттями, особливо під час ходьби, що і стає однією із вагомих причин звернень за допомогою. У даному дослідженні лише 5 пацієнток (8,06%) мали одночасні ураження шкіри долонь та підощв, тоді як превалююча більшість (n=57; 91,9%) хворих мала ізольовані зміни в межах плантарної ділянки. При клінічній оцінці також звертає на себе увагу симетричність уражень, яка стала домінуючою в картині дерматозу для 48 осіб (77,4%). З метою топографічної оцінки вогнищ ураження та їх систематизації, використано схематичне зображення відтворене на рис. 2.8.

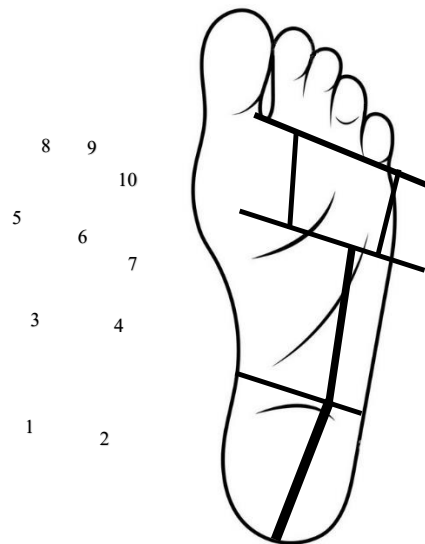


Рис. 2.8 – Схематичне зображення ділянок підошовної поверхні стопи в контексті подальшої оцінки клінічних проявів дерматозу (1-медіальна частина п'яти; 2-латеральна частина п'яти; 3,4 -медіальна та латеральна середня частина стопи (медіальне та латеральне склепіння); 5,6,7 – медіальна, центральна, латеральна передня поверхня стопи (медіальна, середня та латеральна плесна); 8,9,10 – великий палець, 2,3,4-й пальці стопи, мизинець).

У нашому дослідженні розподіл уражень на шкірі підошовної поверхні стоп представлено наступною появою ефлорисценцій: в межах п'яркової зони (медіальна та латеральна частина у 100% (n=62) та 95,2%(n=59) відповідно), середньої частини стопи ( медіальна (n=43; 69,3%), латеральна (n=52;83,9%)), плесневої зони (медіальна (n=48;77,4%), середня (n=6; 9,7%), латеральна

(n=49; 79,0%) та пальців (великий палець (n=32; 51,6%), 2-3-4-й пальці (n=25; 40,3%), мізинець (n=16; 25,8%) (рис. 2.9). У більшості випадків спостерігались комбіновані ураження, наприклад «п'яткова – плеснева зони», «п'яткова-середня частина-великий палець», що свідчить не лише про фенотипичні особливості розподілу уражень шкіри при клімактеричній кератодермії, але все ж і про додатковий вплив механічного тиску на перебіг дерматозу.

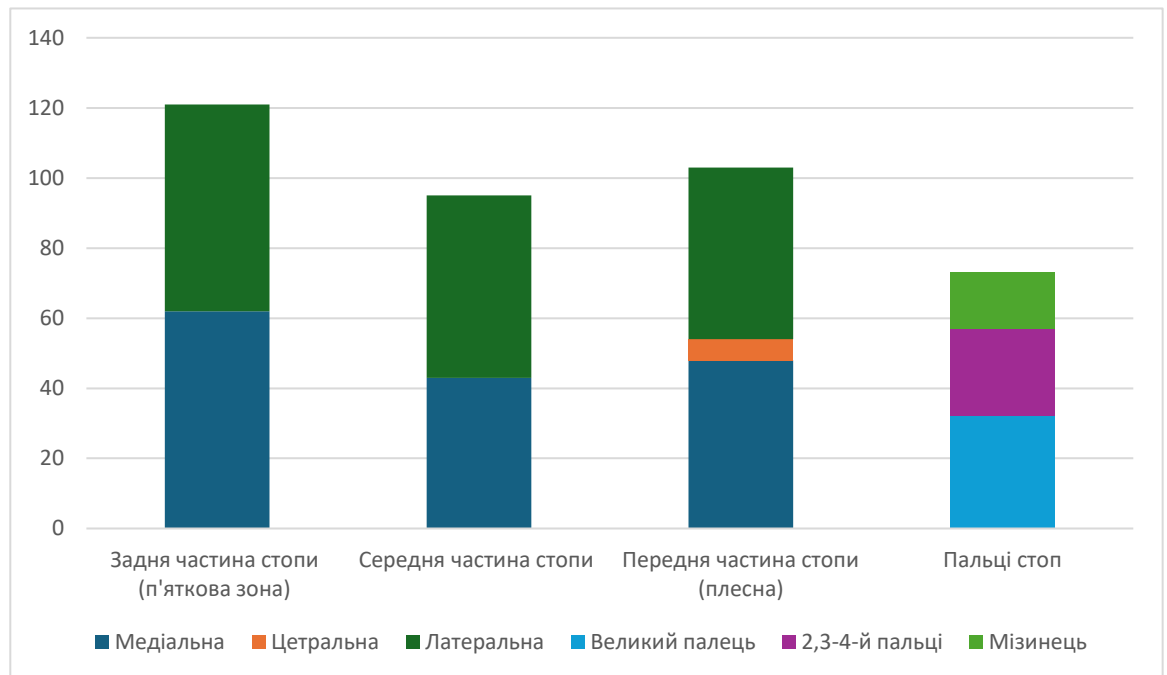


Рис. 2.9 – Локалізація клінічних проявів дерматозу у пацієток 1 групи згідно топографічних характеристик підошовної поверхні стоп.

Ураження кистей, не зважаючи на появу у невеликого контингенту осіб, демонструють характерну динаміку: маніфест змін долонь після вже існуючих підошовних змін.

Аналізуючи рис. 2.11, найбільш часто ураження в межах долонної поверхні кистей охоплювало ділянку тенару та гіпотенару – у всіх 5 пацієток (100%), тоді як середня частина була залучена до патологічного процесу на шкірі у 4 осіб (80%).

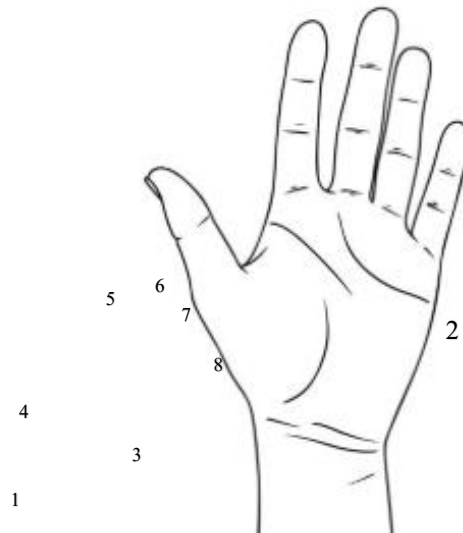


Рис. 2.10 – Схематичне зображення ділянок долонної поверхні кисті в контексті подальшої оцінки клінічних проявів дерматозу ( 1- зона тенару; 2- зона гіпотенару; 3-середня частина долоні; 4 – великий палець; 5- вказівний палець; 6-середній палець; 7-підмізинний палець; 8-мізинець)

Ефлорисценції в межах великого та вказівного пальців зафіксовані у 3 (60%) та 2 (40%) випадках відповідно. Ураження на ділянках 6, 7 та 8 згідно рис. 2.10, були поодинокі зареєстровані в 3 різних хворих (20%). Варто зазначити, що клінічні прояви у даного контингенту осіб обмежувались проксимальними відділами пальців. Лише у 1 особи були відзначені помітні зміни і в дистальній частині вказівного пальця.

Аналізуючи безпосередньо ступінь ураження шкірних проявів, виникає потреба в об'єктивізації даного параметру. Так як клімактерична кератодермія не належить до когорти розповсюджених дерматозів серед популяції, відсутні доказові критерії/ шкали або багатоцентрові дослідження, які могли б проаналізувати клінічні прояви шкірних уражень із встановленням тяжкості перебігу процесу на шкірі. Проведення такої оцінки обмежене не тільки рідкістю дерматозу, але і специфічністю локалізації на акральних ділянках. Враховуючи вищезазначене, нами вирішено екстраполювати алгоритм

модифікованого індексу тяжкості для долонно-підшовного псоріазу (m-PPASI) [139] для оцінки клімактеричної кератодермії.

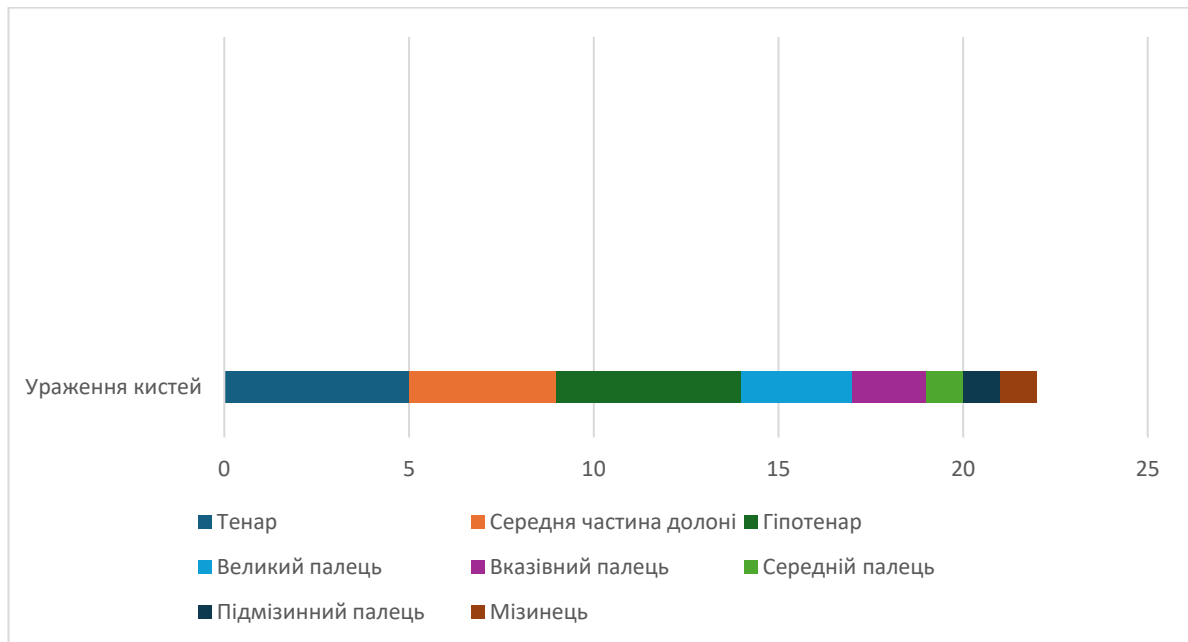


Рис. 2.11 – Локалізація клінічних проявів дерматозу у пацієток 1 групи згідно ділянок ураження долонної поверхні кистей.

Медіана показника m-PPASI для узагальненого контингенту основної групи складає 9 (6-11,85), що відповідає критеріям середнього ступеню тяжкості дерматозу. Проте дана когорт осіб характеризується варіабельністю характеру уражень, навіть в межах групи. Тому, для більш чіткої демонстрації індексу тяжкості клімактеричної кератодермії, варто умовно розподілити осіб згідно ділянок уражень: комбінація змін обох долонь та підшов (n=5), лише ефлорисценцій на підшовній поверхні стоп (n=57) (з симетричним (n=43) та асиметричним (n=14) патологічним процесом).

При аналізі рис.2.12 m-PPASI у пацієток з ураженнями як долонь, так і підшов представлений медіаною 17,7 (16,8-18,6), що є характерним для важкого перебігу дерматозу з наступним розподілом за особами серед даної вибірки: середній (n=1; 20%), тяжкий (n=3; 60%) та дуже тяжкий (n=1; 20%).

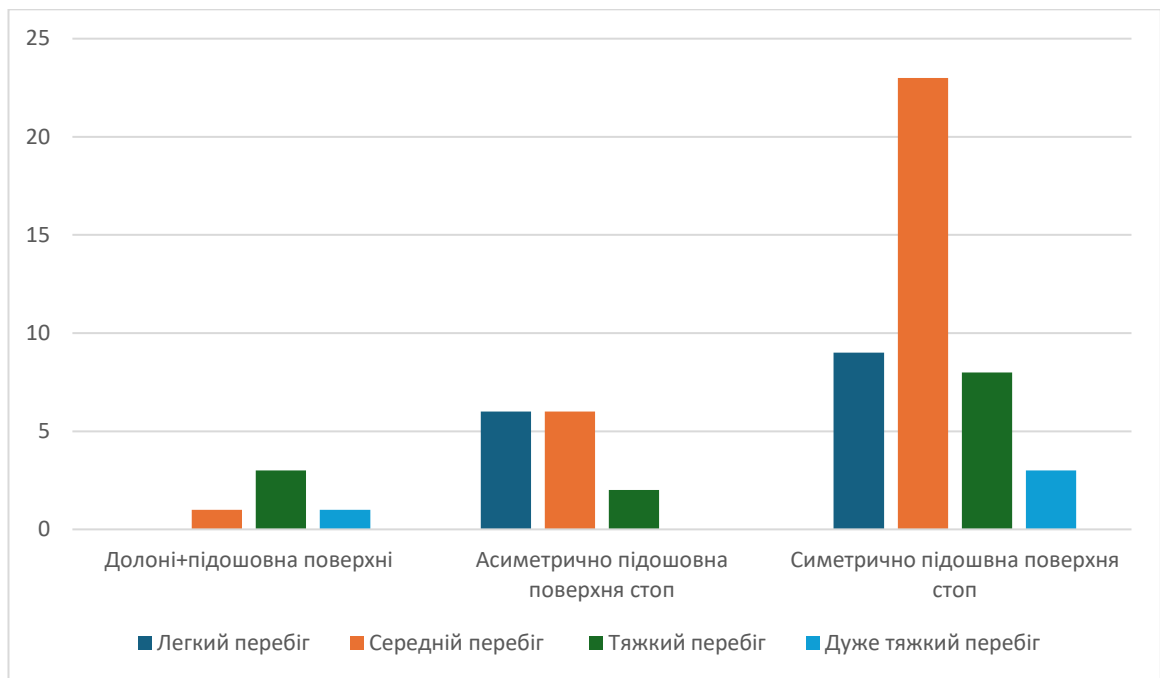


Рис. 2.12 – Ступінь вираженості клінічних проявів згідно m-PPPASI та характеру локалізації вогнищ ураження.

Модифікований індекс тяжкості дерматозу при наявності асиметричних ізольованих змін лише підшовної поверхні стоп відповідає середньому ступеню з медіаною 6,6 (3,83-8,4). Внутрішньогрупова варіабельність для цього контингенту представлена легким ступенем проявів у 6 (42,9%) осіб, середніми – у 6 (42,9%) та тяжкими у 2 (14,2%). Найбільш виразна за чисельністю вибірка пацієнток із симетричними ураженнями стоп демонструє медіану індексу тяжкості дерматозу на рівні 9 (6,6-10,95). Отримані дані визначають перевагу хворих із середнім ступенем активності шкірних змін, тоді як загальний розподіл має наступний вигляд: легкий перебіг – 9 осіб (20,9%), середній перебіг – 23 особи (53,5%), тяжкий і дуже тяжкий перебіг у 8 (18,6%) та 3 (7%) пацієнток відповідно.

Тріщини як окрема ефлорисценція в картині акральних уражень шкіри за даним опитувальником не враховувалась, але за аналогією з візуальною аналоговою шкалою (VAS) [140, 141], нами оцінена їх суб'єктивна значимість. Так, середній показник вираженості тріщин як морфологічного елементу, що є складовою візуальних проявів дерматозу склав –  $4,9 \pm 0,25$ .

Дані отримані за допомогою m-PPASI та візуальної аналогової шкали сприяють формуванню комплексної клінічної картини дерматозу, що є важливою частиною діагностичного алгоритму при веденні пацієток із акральними ураженнями, зокрема клімактеричною кератодермією.

У розрізі суб'єктивних симптомів, наявність кератодермії викликала у пацієток больові відчуття, особливо при ходьбі, наявності механічного тиску. Врешті, аналізуючи отримані скарги, можливим є їх оцінка за 10-ти бальною лінійною градацією також в контексті візуальної аналогової шкали. Середній показник за опитуванням контингенту основної групи склав  $7,0 \pm 0,25$ , що вказує на досить високий рівень дискомфорту від наявних шкірних змін.

Окремої уваги при створенні клінічного профілю контингенту основної групи, заслуговує дерматоскопія як неінвазивний діагностичний інструмент.

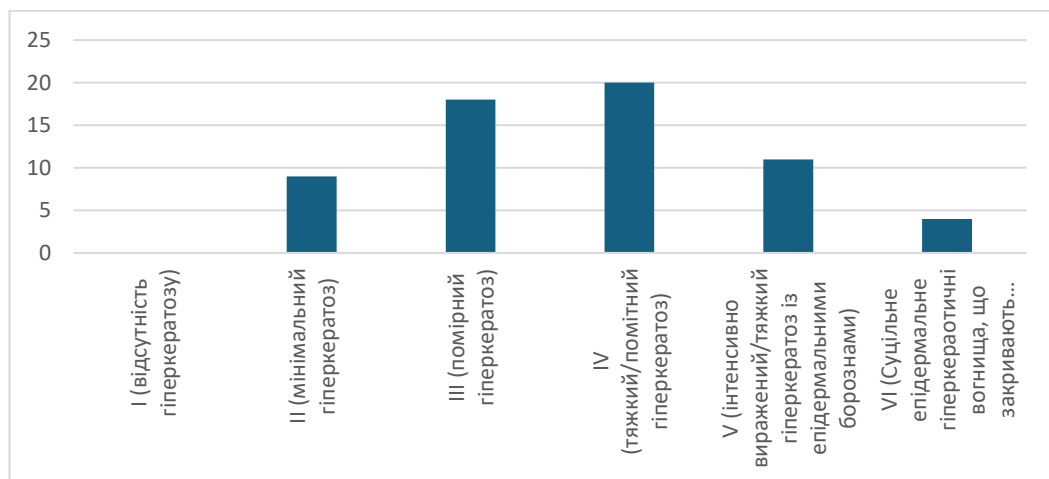


Рис. 2.13 – Розподіл контингенту хворих згідно 6-ти рівневої дерматоскопічної градації.

З метою об'єктивізації проявів створена 6-ти рівнева шкала кератинізації акральних ділянок [142], що забезпечує оцінку шкірних проявів, зокрема і при кератодермії Хакстхаузена. Розподіл вираженості домінуючих дерматоскопічних ознак у досліджуваній вибірці згідно гіперкератотичних патернів представлено на рис. 2.13. Так, частина пацієток ( $n=11$ ; 17,7%) мають патерни, що відповідають V рівню інтенсивності гіперкератотичних

змін, у вигляді широких білих ліній, з'єднаних між собою перегородками та супроводом епідермальних тріщин (рис. 2.14).

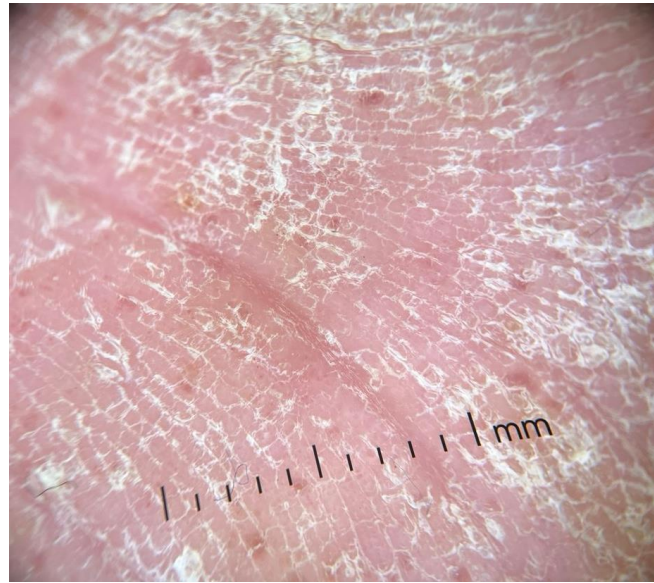


Рис.2.14 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає V рівню гіперкератотичних змін.

Помірні або помітні зміни кератотичного профілю представлені у 18 (29%) та 20 (32,3%) пацієнток відповідно. III рівень дерматоскопічно представлений товстими білими лініями всередині борозн (рис. 2.15).



Рис. 2.15 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає III рівню гіперкератотичних змін.

В той же час, на IV візуалізуються широкі білі лінії із охопленням усієї поверхні борозни та, навіть виходом за їх межі з нерівними краями (рис. 2.16).

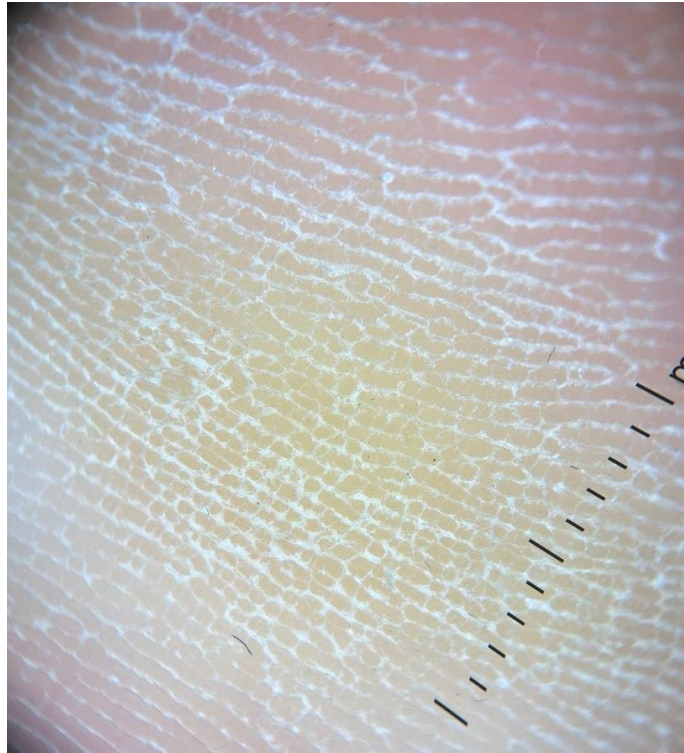


Рис. 2.16 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає IV рівню гіперкератотичних змін.

Як бачимо помітні зміни в межах IV рівня спостерігається у більшості досліджуваного контингенту. На максимальному рівні гіперкератотичних проявів ( $n=4;6,5\%$ ) наявні суцільні неструктуровані наслоювання, що закривають фізіологічні структури шкіри акральної ділянки. У даному випадку на рис. 2.17 зображені і судинні зміни («точковий» патерн) за рахунок тиску, травмування, формування тріщин в межах підошовної поверхні стоп. Тоді як мінімальні гіперкератотичні прояви ( $n=9;14,5\%$ ) представлені на рис. 2.18. з преривчастими білими лініями та наявністю не уражених борозн.

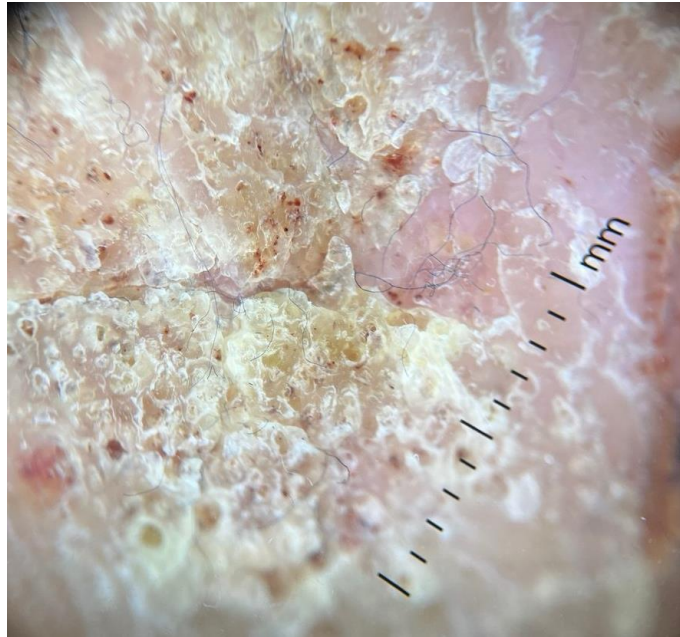


Рис. 2.17 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає VI рівню гіперкератотичних змін.



Рис. 2.18 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає II рівню гіперкератотичних змін.

Таким чином, проведення дерматоскопії при кератодермії надає додаткову, але важливу інформацію щодо тяжкості перебігу клінічних проявів уражень шкіри з можливістю об'єктивної їх класифікації та в подальшому контролю ефективності проведених терапевтичних заходів.

Як видно із вищезазначеного, даний дерматоз демонструє не лише варіабельність клінічних проявів, рівнів кератинізації, так і вплив на повсякденне функціонування хворих за рахунок дискомфорту або больових

відчуттів. Саме тому, важливо оцінити ступінь впливу дерматозу безпосередньо на якість життя. Враховуючи медіану індексу DLQI [143] 10 (8-12,75), можливим є оцінка тягара дерматозу для досліджуваного контингенту в рамках верхньої межі середнього ступеня впливу. Розподіл пацієнток основної групи відповідно отриманих балів оцінки індексу якості життя характеризується переважанням впливу дерматозу середнього ступеню у 38 осіб (61,3%), тоді як сильний характерний для 20 (32,2%) пацієнток. Антагоністично протилежні за значенням рівні: невеликий та дуже сильний представлені у 4 осіб (по 2 (3,2%) в кожній категорії відповідно) (рис. 2.19).

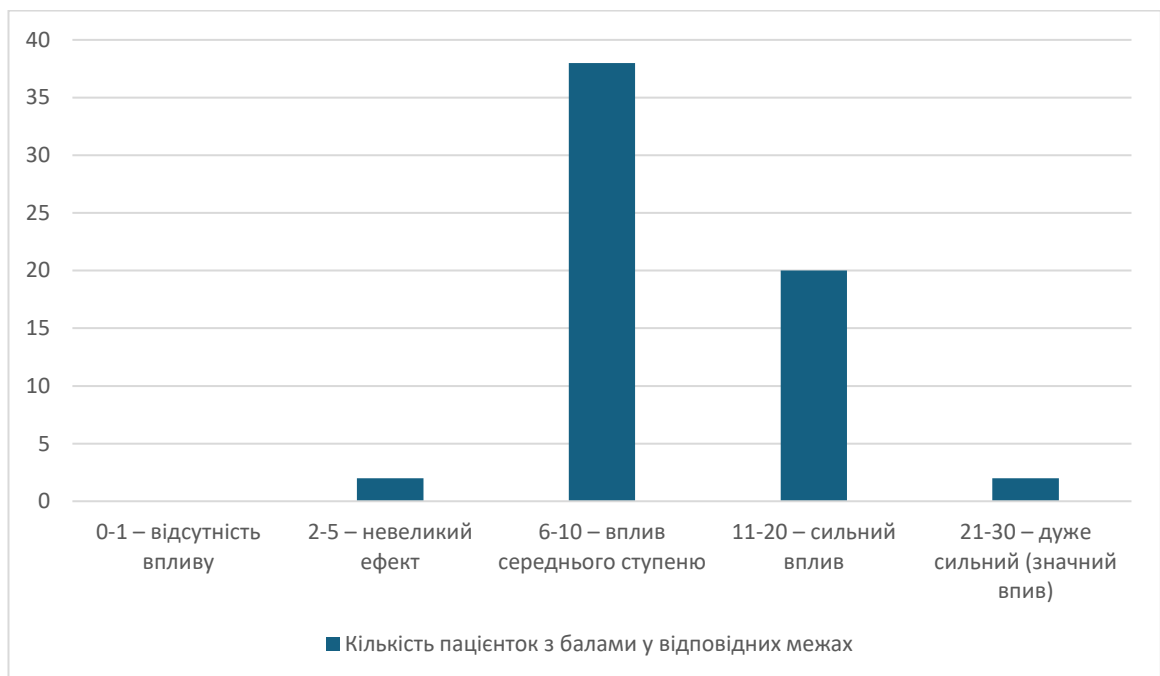


Рис. 2.19 – Розподіл контингенту основної групи відповідно розрахунку впливу дерматозу на якість життя із застосування стандартизованого опитувальника DLQI.

Також варто зазначити про наявність достовірно високого рівня кореляції між модифікованим індексом тяжкості перебігу дерматозу та дерматологічним індексом якості життя ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані об'єктивно підтверджують взаємозв'язок між вираженістю клінічних проявів долонно-підшовних змін гіперкератотичного профілю та рівнем щоденного

благополуччя в різних сферах життєдіяльності серед пацієнток основної групи.

Менопауза виступає основним провокуючим чинником появи кератодермії Хакстхаузена, тому оцінка відповідних симптомів потребує окремої наукової оцінки. З метою об'єктивізації та систематизації отриманих даних щодо проявів клімактерію, доцільним є використання шкали MRS [144]. Інтерпретуючи дані, наявна медіана 13 (9,25-16) для основної групи, що свідчить про помірні симптоми менопаузи у цій когорті осіб. Тоді як не зважаючи на відсутність клінічних проявів кератодермії у контингенту порівняння, менопаузальні симптоми є спорідненою ознакою для обох груп. При аналізі MRS для осіб із групи порівняння медіана представлена значенням 10 (8,25-14,75). При цьому внутрішньогруповий розподіл обох груп за критерієм отриманих балів менопаузальної шкали, представлено на рис. 2.20.

Так, для групи 1 слабкі симптоми наявні у 12 осіб (19,3%), помірні – у 30 (48,4%) та з тяжкими звернулось 20 пацієнток (32,3%).

Для групи 2 вищезазначений розподіл виглядає наступним чином: наявна перевага осіб із помірними симптомами (n=16; 53,4%), у меншій мірі представлені пацієнтки із слабкими (n=7; 23,3%) та тяжкими проявами (n=6; 20%). У той же час, на відміну від основної групи, наявна 1 хвора (3,3%) із слабковираженими менопаузальними ознаками.

Враховуючи патогенетичний зв'язок між появою кератодермії та перебуванням жінки в періоді менопаузи, потребує аналізу співвідношення клінічних проявів та вираженості симптомів, типових для клімактерію. При оцінці кореляційних зв'язків між даними критеріями маємо коефіцієнт рангової кореляції Спірмана – 0,68 ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ). Даний достовірний середній рівень кореляції демонструє не лише показову взаємодію цих параметрів, але і розширює межі розуміння даного дерматозу із потенційною обов'язковим врахуванням різних міждисциплінарних діагностичних компонент.

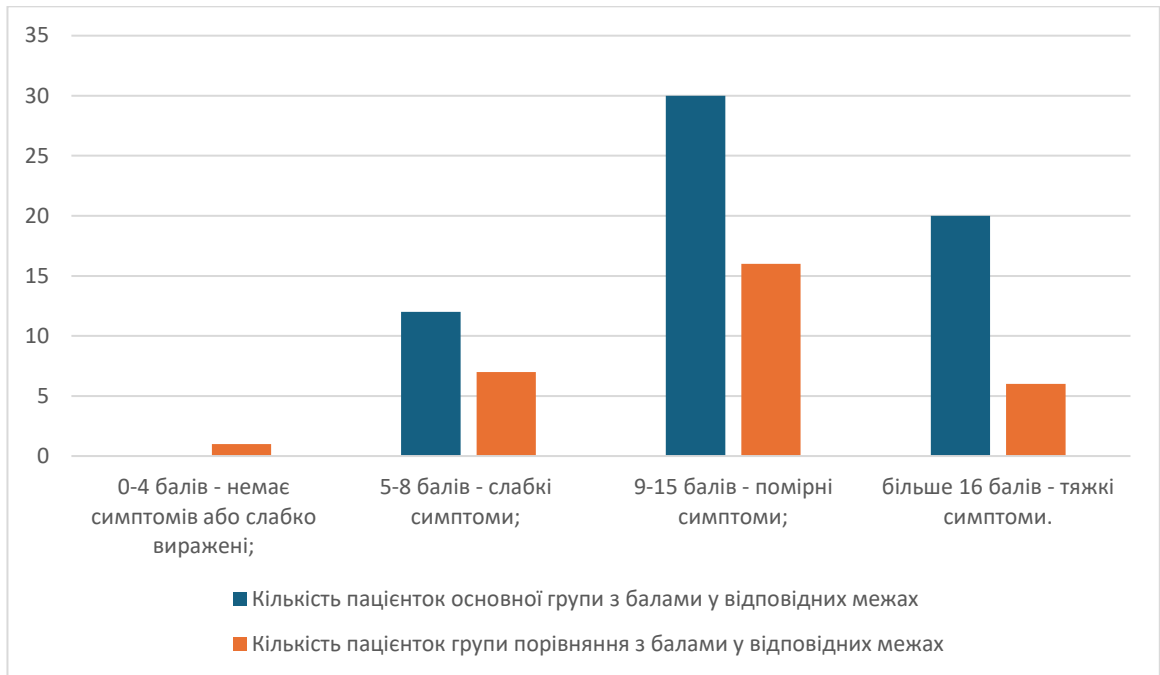


Рис. 2.20 – Розподіл контингенту основної групи та групи порівняння відповідно інтерпретації симптомів менопаузи із застосуванням міжнародної шкалу MRS.

Отже, отримані показники створюють підґрунтя до формування клінічного фенотипу пацієнок з клімактеричною кератодермією із врахуванням суб'єктивних, об'єктивних параметрів як дерматологічного, так і гінекологічного, ендокринного профілю.

## 2.2 Спеціальні методи дослідження

Пацієнткам основної групи з метою оцінки ступеню гіперкератотичних змін акральних ділянок, ураження яких є типовими для досліджуваної нозології, проведений дерматоскопічний аналіз шкірного патологічного процесу. Дерматоскопічна діагностика відбувалась за допомогою установки FotoFinder BodyStudio ATBM (Німеччина). Основним режимом рутинного огляду пацієнток стало застосування поляризованого світла, що дозволило комплексно оцінити структуру шкіри, в тому числі без використання додаткової імерсії. Відсутність стандартизованих патернів специфічних патогномонічно для клімактеричної кератодермії, спонукало дослідників звернутись до діагностичних алгоритмів дерматоскопічної оцінки дерматозів із гіперкератотичними змінами. Так, за даними Calik J. et al. оцінка надмірної кератинізації в акральних ділянках є можливою завдяки 6-ти рівневій шкалі, що варіює від відсутності ознак гіперкератозу для 1-го рівня до повного кератинового перекриття борозн та гребнів у випадку максимального абнормального гіперкератозу на останньому рівні [142]. За допомогою дерматоскопії оцінка уражень шкіри переважно відбувалась за наступними ознаками: білі структури в борознах та звивинах/їх відсутність, тонкі/товсті/преривчасті білі лінії, тріщини, однорідні безструктурні гіперкератотичні наслоювання.

Морфологічне дослідження стану шкіри проводили у жінок трьох груп. Для гістологічного вивчення структури епідермісу і сполучнотканинної основи шкіри у кожної пацієнтки досліджували біоптати розміром 2×2×4 мм (punch-біопсія, 2мм), взяті з ділянок стопи та верхнього зовнішнього квадранту сідниці. У хворих на кератодермію біоптати шкіри стопи отримували з візуально визначених ділянок гіперкератозу.

Біоптати шкіри занурювали у рідину Буена, далі проводили обробку висхідною концентрацією етанолу з подальшим виготовленням парапластових блоків. З біоптатів виготовляли зрізи завтовшки 5-7 мкм, які фарбували гематоксиліном-еозином, Пачіні, Ван-Гізеном, Масоном, Вейгертом, а також

конго червоним за Матсуура та за Маллорі-Слінченком. Таким чином, проведена загально прийнята стандартна процедура підготовки гістологічного матеріалу [145, 146].

Забарвлення за гематоксиліном-еозином є найбільш поширеною методикою дослідження основних структур шкіри. Депарафіновані зрізи розміщували у розчині гематоксиліну Гейденгайна (0,5 г гематоксиліну в 10 мл етанолу і 90 мл дистильованої води) на 15 хвилин при температурі 16-20 градусів, далі промивали в проточній воді протягом 5 хвилин. Наступний етап передбачав профарбовування 0,1% водним розчином еозину протягом 1 хвилини та занурення у бальзам.

Отримані за оригінальною методикою Масона зразки шкіри використовували для вивчення гістологічних епідермо-дермальних структур, особливу увагу приділяли дослідженню будови колагенових волокон. З цією метою зрізи обробляли 5% розчином залізо-аміачних квасців протягом 30 хвилин при температурі +50°C, далі профарбовували розчином гематоксиліну Гейденгайна. Після цього зводили наступний етап фарбування за методикою Рего (1 г гематоксиліну в 10 мл абсолютного спирту з додаванням 10 мл гліцерину та 80 мл дистильованої води. Чергове забарвлення здійснювали сумішшю кислого фуксину, 100% оцтової кислоти та дистильованої води (1 г, 1 мл та 100 мл відповідно). Далі зразки шкіри обробляли 1% фосфорномолібденовою кислотою протягом 5 хвилин та водним розчином анілінового синього (0,5 г анілінового синього, 100 мл дистильованої води) з додаванням 2,5 мл 100% оцтової кислоти протягом 4 хвилин при температурі 16-20 градусів, диференціювали у 1% оцтовій кислоті, що сприяло виготовленню фінальних морфологічних препаратів.

Структура колагенових та еластинових волокон наочно візуалізується при забарвленні мікропрепаратів за Пачіні. З цією метою депарафіновані зрізи товщиною 5-7 мкм обробляли 2% розчином фосфорновольфрамкової кислоти протягом 10 хвилин; далі сумішшю з 10 мл розчину водного голубого з орсеїном (1 г водного голубого, 1 г орсеїна, 5 мл 100% оцтової кислоти, 20 мл

гліцерину, 50 мл абсолютного спирту, 100 мл дистильованої води) протягом 15 хвилин обробляли препарат, фарбували сумішшю 12 мл 2% спиртового розчину еозину, 1 мл насиченого водного розчину кислого фуксину та 5 мл нейтрального гліцерину, далі диференціювали в абсолютному спирті та 2% фосфорновольфрамової кислоти протягом декількох секунд. Описана методика завершувалася зануренням в бальзам.

Для гістоморфологічного аналізу особливостей структури ретикулярного компоненту дерми використовували забарвлення зразків шкіри резорцин-фуксином, яка поєднувалася з методикою Ван-Гізона. Для цього депарафіновані зрізи з 80% етанолу на 15 хвилин переносили у резорцин-фуксин (0,5 г невисокотного фуксину, 1 г резорцину, 2 г хлористого заліза, 60 мл дистильованої води); після промивання в проточній воді, протягом 2 хвилин забарвлювали залізним гематоксиліном Вейгерта, що складається з 1 г гематоксиліну, 1,16 г хлористого заліза, 1 мл соляної кислоти, 98 мл дистильованої води, 100 мл 96% етанолу. Далі слід було проводити 5-хвилинне забарвлення сумішшю пікринової кислоти і тіазинового червоного (100 мл насиченого водного розчину пікринової кислоти, 7,5 мл 1% водного розчину тіазинового червоного) з подальшою фіксацією в бальзамі.

Методика Вейгерта, яка передбачає забарвлення резорцин-фуксином, спочатку потребує проведення депарафінізації із залученням 80% етанолу та перенесенням зразків шкіри у виготовлений за стандартною методикою резорцин-фуксин на 20 хвилин. Особливість методики полягає в тому, що ретикулярні структури набувають особливого чорно-синього кольору, але це потребує значної уваги дослідника та необхідності регулярного контролю за допомогою мікроскопу за станом зразків.

Проведення гістологічного дослідження шкіри здійснювали завдяки використанню методики забарвлення сполучнотканинних елементів конго червоним за Матсуура. Для цього зрізи після депарафінізації на 12 годин розміщували у конго червоному (1 г конго червоного, 100 мл 90% спирту), потім обробляли спиртовим розчином фосфорномолібденової кислоти (1 г

кислоти на 100 мл абсолютного спирту) протягом 5 хвилин. Процедуру завершували заключенням у бальзам за стандартною методикою.

Для оцінки характеру розташування та кількості волокон різної хімічної природи у складі шкіри використовували забарвлення мікропрепаратів за методикою Малорі-Слінченко. Для цього депарафіновані зрізи забарвлювали гематоксиліном Вейгерта (1 г гематоксиліну, 1,16 г хлористого заліза, 1 мл соляної кислоти, 98 мл дистильованої води, 100 мл 96% етанолу) протягом 5 хвилин, потім утримували в хромотропі (0,2 г хромотропу 2В, 0,5 г НІОЗ, 100 мл дистильованої води). Протягом 10 сек промивали в 5% розчині фосфорновольфрамової кислоти; після процедури зневоднення, починаючи з 70° спирту, заключали в канадський бальзам.

Проведення кількісного морфологічного дослідження здійснювали з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v (розробка ініційована автором Wayne Rasband в Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Maryland, USA та поширюється без ліцензійних обмежень як суспільне надбання) [147] та використовуючи загальні принципи морфометричного і стереологічного аналізу, викладені Г.Г. Автанділовим та А. Méndez-Vilas [148, 149].

Для ультраструктурного аналізу зразки шкіри протягом 2 годин фіксували при +2°C в 2,5%-ному розчині глютарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал переносили для постфіксації в 1%-ний забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію ("SPI", США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Напівтонкі зрізи завтовшки 1 мкм забарвлювали метиленовим синім і основним фуксином. Для електронномікроскопічного дослідження виготовлення ультратонких зрізів проводили на ультрамікротомі УМТП-6М. Зрізи контрастували за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-

01 при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 3000 до 15000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [150].

У кількісному морфологічному дослідженні вивчали відносний об'єм всіх елементів ГМЦР у сосочковому та сітчастому шарах дерми окремо для кожного шару, а також зовнішній діаметр артеріол підсосочкової сітки, венул поверхневого та глибокого підсосочкових сплетень, внутрішньососочкових капілярів та основи внутрішньососочкових капілярних петель, максимальну і мінімальну загальну товщину базального, шипуватого та зернистого шарів епідермісу. Також розраховували чисельну щільність ядер кератиноцитів, мітотичні індекси кератиноцитів, ендотеліальних клітин мікросудин, перицитів, гладких м'язів і фібробластів. Відносні об'єми елементів ГМЦР визначали стереометрично методом крапкового рахунку за формулою [151]:

$$V_v = \frac{P_i}{P_t} \times 100 (\%), \quad (2.1)$$

де  $V_v$  – відносний об'єм структури;

$P_i$  - кількість точок перетину ліній тест-системи, які доводяться на структуру;

$P_t$  - загальна кількість точок перетину ліній тест-системи.

Аналіз клінічних проявів дерматозу та ступеню їх вираженості відбувався за допомогою візуально-аналогової шкали [140, 141] та індексу тяжкості для долонно-підшовних уражень - m-PPASI [139]. Так ВАШ є досить простим практичним інструментом суб'єктивної оцінки феноменів різного характеру: від свербіжжю, болю до активності вираженості ефлорисценцій. Інтерпретація отриманих даних за 10-ти бальною шкалою дозволяє визначити активність досліджуваного стану від позначки «0» при повній її відсутності до «10» як протилежному за значенням, відповідно максимальному, ступеню прояву. Відсутність об'єктивної системи оцінки клінічних характеристик типових для клімактеричної кератодермії, сприяло пошуку найбільш дотичних до даної

нозології критеріїв. Саме тому, у даному дослідженні і використано індекс тяжкості для псоріатичних долонно-підшовних уражень екстрапольованого на акральні зміни при кератодермії Хакстхаузена. Оцінкова система m-PPASI розподіляє бали від 0 до 4 окремо для кожної долонної та підшовної поверхні за наступними ознаками: еритема, інфільтрація та десквамація, максимальний бал клінічної тяжкості за якими складає 12. Площа залучення до патологічного процесу відповідає певним балам: 0 = відсутні, <10% = 1, 10–29% = 2, 30–49% = 3, 50–69% = 4, 70–89% = 5 та 90–100% = 6, а отриманий показник множимо на коефіцієнт 0.2 для долонь та 0.3 для підшов. Зрештою, отримуємо суму добутків загального показника клінічної тяжкості та площі ураження для кожної окремої акральної зони, що в максимальному значенні може досягати 72.

Оцінка якості життя пацієнтів 1-ї та 2-ї груп проводилася за допомогою опитувальника DLQI [143], який дозволяв оцінити, як саме шкірні захворювання впливають на повсякденну поведінку та соціальну активність пацієнтів. Анкетування проводилось під час первинного клінічного консультування та в динаміці після проведеної дерматологічно-гінекологічної корекції стану відповідно до домінуючої потреби. Опитувальник містить 10 питань, що стосуються симптомів дерматозу, їх впливу на повсякденну діяльність, соціальну та особисту комунікацію та взаємодію. Оцінка відбувається за 4 бальною шкалою Likert (0 – немає, 1 – трохи, 2 – помірно, 3 – дуже сильно). Інтерпретація результатів представлена наступними показниками - 0-1 означає відсутність впливу, 2-5 – незначний вплив, 6-10 – помірний вплив, 11-20 – значний вплив, 21-30 – надзвичайно високий вплив. Максимальний вплив на якісне функціонування пацієток відповідає 30 балам.

Оцінка тяжкості симптомів менопаузи проводилась згідно міжнародної шкали MRS з оцінки симптомів менопаузи [144], що є регламентованою Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді». Оцінюється 11

симптомів за 4-х бальною шкалою: від немає симптому – 0 балів до надзвичайно вираженого прояву – 4 бали. Інтерпретація результатів виглядає наступним чином: 0-4 балів - немає симптомів або слабо виражені; 5-8 балів - слабкі симптоми; 9-15 балів - помірні симптоми; більше 16 балів - тяжкі симптоми.

Визначення маркерів окислювальної модифікації білків (ОМБ) визначали в сироватці крові спектрофотометричним методом за довжиною хвилі 270 нм (аліфатичні альдегіддинітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків – АФГ) та 363 нм (карбонільні динітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків – КФГ). Аналіз спонтанного окислення білка відображає окислювальний потенціал людини. Стимульована ОМБ вказує на можливий ступінь резервно-адаптаційних показників. АФГ визначається як більш ранній маркер окислювальної деструкції білка, тоді як КФГ – пізній маркер окислювальної модифікації білку. Останній, у разі спонтанної ОМБ – характеризує ступінь окислювальної деструкції білку, в той же час стимульована ОМБ – свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей. Методика оцінки ОМБ проведена за методом В. Halliwell [152], який базується на тезі про те, що кінцеві продукти вільнорадикального окислювання білків мають здатність кількісно реагувати з 2,4-динітрофенілгідрозином (2,4-ДНФГ), при цьому утворюються 2,4-динітрофенілгідрозони. Значення ОМБ представлено умовними одиницями на 1 грам білку (у.о./ г білка).

Система антиоксидантного захисту має важливе значення при регуляції гомеостазу. Активність супероксиддисмутази (СОД) за методом С. Чевари і співат. розраховується в у.о./мг білка/хв. Метод базується на спроможності СОД конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидрадикали, які виникають в результаті певних аеробних взаємодій НАДН та феназинметасульфату. При наявності СОД відсоток відновлених метаболітів змінюється [152, 153].

Визначення глутатіону відбувалося із залученням флюорометричного методу з розрахунком його рівня за калібрувальною кривою в мкг/мл [152].

### 2.3 Методи статистичної обробки даних дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «Statistica® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., license No JP Z804I382130ARCN10-J). Статистичне опрацювання матеріалу розпочинали із перевірки гіпотези про нормальність розподілу досліджуваних показників з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Дані, розподіл яких відрізняється від нормального, представляли за допомогою медіани і межквартильного розмаху  $Me$  ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Дані розподіл, яких не відрізнявся від нормального, представляли у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного). Кореляційні зв'язки між показниками визначалися з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмана ( $r$ ). Показники кореляційного зв'язку у залежності від значення коефіцієнта кореляції класифіковано за шкалою Чеддока. Так, представлені наступні значення: коефіцієнту «0 – 0,29» – вкрай слабка кореляція; «0,30 – 0,49» – слабка кореляція «0,50 – 0,69» – середня кореляція; «0,70 – 0,89» – висока кореляція; «0,90 – 1,0» – вкрай висока кореляція, або функціональний зв'язок.

Отримані кількісні дані піддавали статистичній обробці, що включала визначення наступних характеристик:  $\bar{x}$  - середня арифметична;  $s_x^2$  - дисперсія;  $s_s$  – помилка середнього квадратичного відхилення,  $s_x$  – середнє квадратичне відхилення. З метою визначення відповідних статистичних характеристик використовували стандартні формули. Аналіз ймовірних розходжень між досліджуваними вибірками проводили з урахуванням критерію  $t$  Стьюдента, розрахованого за формулою [154]:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_{s1}^2 - s_{s2}^2}}, \quad (2.2)$$

де  $\bar{x}_1$  і  $\bar{x}_2$  - середні арифметичні порівнюваних вибірок;

$s_{s1}$  і  $s_{s2}$  – помилки відповідних квадратичних відхилень.

Відхилення нульової гіпотези при умові: критерій  $t$  Стьюдента перевершує табличні значення для відповідних ступенів і 5%-го рівня значущості.

У випадку ненормального розподілу отриманих даних - оцінку відмінностей оцінено непараметричними критеріями:  $X$ -критерієм Ван-дер-Вардена і  $U$ -критерієм Уїлкоксона (Манна-Уїтні) за технікою, що викладена у класичних статистичних джерелах [Лакин, 1990] [154].

Дисперсійний аналіз проведено з обчисленням  $F$ -критерію Фішера та подальшою оцінкою активності впливу тригера (наявність КК, локалізація, фактор віку). За схемою даного аналізу виконано обчислення допоміжних параметрів. Нульова гіпотеза не враховувалася коли розрахована величина  $F$  була вище за відповідні значення  $F$  при рівні значущості 0,05. Сила впливу тригерів на морфологічні ознаки дерматозу за методом Снедекора [155] передбачає застосування наступних формул:

$$n = \frac{1}{a-1} \left( N - \frac{(n_j)^2}{N} \right); \quad (2.3)$$

$$h_x^2 = \frac{S_x^2 - S_\theta^2}{S_x^2 + (n-1)S_\theta^2}, \quad (2.4)$$

де  $n$  - «середня» кількість варіант в кожній з ступеней комплексу;

$N$  – об'єм комплексу;

$h_x^2$  - критерій сили дії тригера;

$S_x$  та  $S_\theta$  - факторіальні і внутрішньогрупові дисперсії.

З огляду на невідповідність розподілу показників нормальному закону,

статистичну обробку даних проводили також з використанням непараметричних методів аналізу. Для оцінки змін показників у динаміці лікування застосовували критерій Вілкоксона, а для міжгрупового порівняння незалежних вибірок — U-критерій Манна—Уїтні. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні  $p < 0,05$ .

При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували за допомогою електронної таблиці Excel при використанні відповідних формул і з використанням ліцензійної програми Microsoft Excel 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404).

### **Резюме**

Аналізуючи демографічні характеристики жінок основної та групи порівняння, а також враховуючи специфічність розташування – акральні ділянки – можна свідчити про більш часте звернення за допомогою місцевих мешканок (88,7%) із середнім віком 53 роки, робота яких не завжди пов'язана з механічним тиском на уражені ділянки. При оцінці впливу дерматозу на якість життя жінок, виявлено достовірно високий рівень кореляції між модифікованим індексом тяжкості перебігу дерматозу та дерматологічним індексом якості життя ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ). Співвідношення клінічних проявів дерматозу та вираженості типових для клімактерію симптомів продемонструє коефіцієнт рангової кореляції Спірмана – 0,68 ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ). Даний достовірний середній рівень кореляції демонструє не лише показову взаємодію цих параметрів, але і розширює межі міждисциплінарних діагностичних складових.

Матеріали стосовно даного розділу опубліковано в наступних роботах: [135, 156, 157].

## РОЗДІЛ 3

### БІОХІМІЧНІ ТА НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК З КК

#### 3.1 Особливості біохімічного гомеостазу з урахуванням маркерів окислювальної модифікації білка та стану антиоксидантної системи

Дія багатовекторних чинників (ендокринного, нейровегетативного та психоемоційного профілю) в контексті патологічного процесу представленого у даній роботі тенденційно можуть мати вплив на зрушення рівноважного стану організму, у тому числі в бік активності деструктивних явищ на молекулярно-клітинному рівні. Загальне розуміння функціональної здатності окислювальних процесів та відповідної реакції антагоністичної системи антиоксидантного захисту не забезпечують повноцінної екстраполяції отриманих даних на вузькопрофільні нозологічні категорії із специфічною, часто коморбідною, патогенетичною природою. Саме тому, важливим етапом даної наукової роботи є визначення не лише маркерів окислювальної модифікації білка, як найбільш стабільних індикаторів оксидативного стресу, так і розуміння їх взаємодії з системою захисту. З урахуванням отриманих результатів може бути обґрунтоване коригування лікувальної стратегії клімактеричної кератодермії з акцентом на стабілізацію антиоксидантного захисту та зменшення оксидативного стресу.

У поточному дослідженні для оцінки процесів ОМБ проаналізовано АФГ та КФГ як ранні та пізні маркери патологічного дисбалансу відповідно. Оцінка рівня продуктів спонтанної окислювальної модифікації білків забезпечує здатність організму до оновлення білкового складу, вказуючи на загальний базовий оксидативний потенціал, тоді як стимульована модифікація свідчить про рівень адаптаційних резервів антиоксидантної системи до стресових впливів. Інтегративний аналіз спонтанної та стимульованої окислювальної модифікації білків забезпечує більш точну оцінку даного співвідношення, впливаючи на прогнозування перебігу патологічного процесу.

Як зазначено в таблиці 3.1. при дослідженні стану як спонтанної, так і стимульованої ОМБ наявне загальне збільшення показників серед пацієнтів з клімактеричною кератодермією, що належать до основної групи. Аналізуючи ступінь цієї динаміки, варто акцентувати на окремих маркерах ОМБ як точках концентрації даних змін, які можуть слугувати потенційними мішенями для подальшого терапевтичного втручання. Так, оцінюючи ранні та пізні маркери спонтанної білка, спостерігається різниця між досліджуваними вибірками АФГ та КФГ на  $1,76 \pm 0,24$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) та  $1,75 \pm 0,28$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ), відповідно. Тоді як стимульоване окислення також згідно отриманих даних демонструє підвищення та наявність різниці для АФГ в межах  $2,52 \pm 0,3$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ), а КФГ –  $1,53 \pm 0,29$  ( $p < 0,05$ ). При оцінці аналогічних показників для групи порівняння, що представлена жінками в період менопаузи без явищ ураження шкіри, маємо статистично не достовірну різницю ( $p > 0,05$ ) із основною когортою, що вказує на однорідність цих груп в контексті зрушень процесу окислювальної модифікації білка. Проте спостерігається статистично достовірна різниця із контрольною групою при спонтанному окисленні АФГ та КФГ на  $1,66 \pm 0,24$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) та  $1,48 \pm 0,24$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) відповідно. Тоді як процес стимульованого окислення зазнав змін для АФГ на  $2,53 \pm 0,33$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) та для КФГ на  $1,25 \pm 0,26$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.1 – Показники процесів спонтанної та стимульованої ОМБ в досліджуваних групах ( $M \pm m$ , 95 % – довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=35)
1	2	3	4
АФГ спонт., у.о. / г білка	$4,19 \pm 0,17^{* \#}$ (3,86-4,52)	$4,09 \pm 0,17^{*}$ (3,74-4,44)	$2,43 \pm 0,16$ (2,1-2,76)
АФГ стимул.,	$6,34 \pm 0,25^{* \#}$	$6,35 \pm 0,25^{*}$	$3,82 \pm 0,22$

## Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
у.о. / г білка	(5,85-6,83)	(5,84-6,86)	(5,84-6,86)
КФГ спонт., у.о. / г білка	3,7±0,26* # (3,18-4,22)	3,43±0,21* (3,01-3,85)	1,95±0,11 (1,72-2,18)
КФГ стимул., у.о. / г білка	4,38±0,27* # (3,84-4,92)	4,1±0,24* (3,63-4,57)	2,85±0,09 (2,66-3,04)

Примітка: \* відзначено статистично достовірну різницю у порівнянні із контрольною групою ( $p < 0,05$ ); # відзначено статистично не достовірну різницю ( $p > 0,05$ ) з групою порівняння

На рис. 3.1 та 3.2 візуалізуються порівняння отриманих результатів спонтанної модифікації білка серед осіб репродуктивного віку та пацієток із менопаузальними проявами, що супроводжується явищем кератодермії.

У відсотковому відношенні маємо наступний розподіл: підвищення спонтанних показників АФГ та КФГ між контрольною та основною групою складає 72,4% ( $p < 0,05$ ) та 89,7% ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис.3.1) Тоді як маркери стимульованої ОМБ також демонструють зростання показників на 65,9% ( $p < 0,05$ ) для АФГ та 53,7% ( $p < 0,05$ ) для КФГ (рис.3.2).

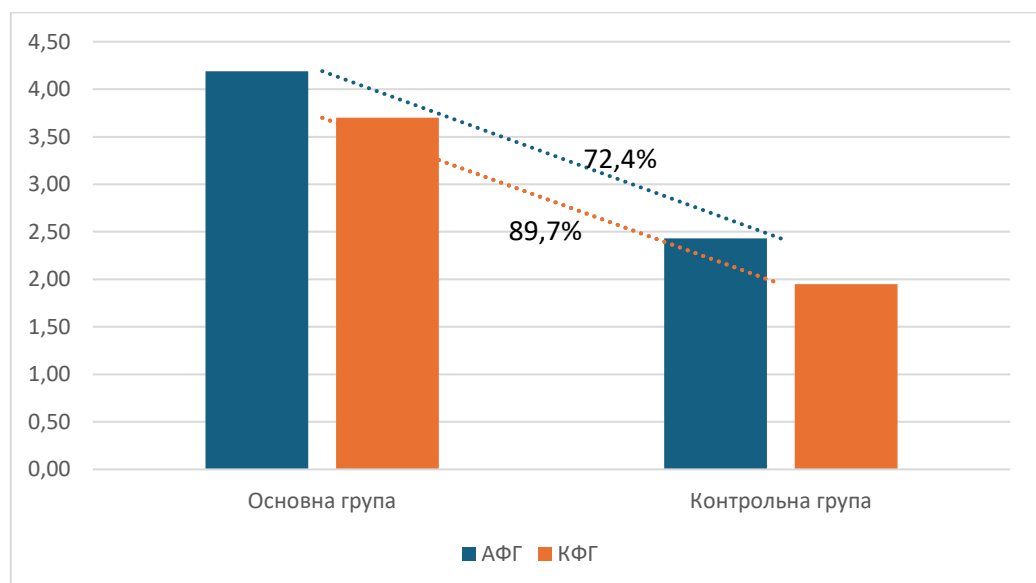


Рис. 3.1 – Особливості спонтанного окислення білків у групах дослідження.

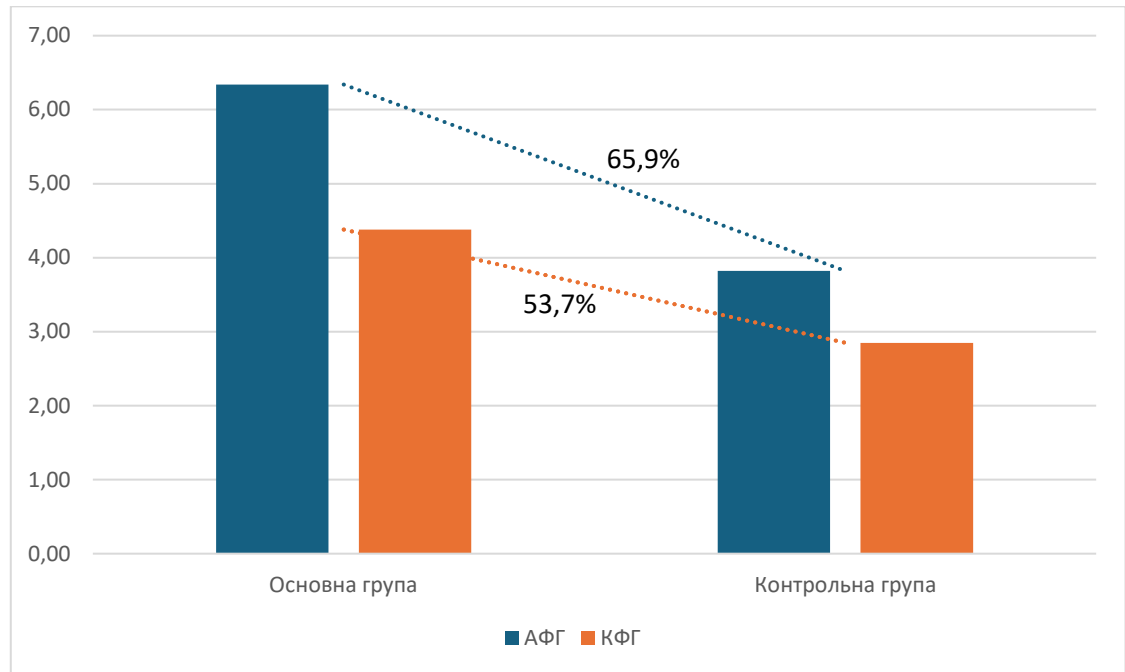


Рис. 3.2 –Особливості стимульованого окислення білків у групах дослідження.

Підвищення спонтанних показників АФГ та КФГ між контрольною та основною групою складає 68,3% ( $p < 0,05$ ) та 75,8% ( $p < 0,05$ ) відповідно, тоді як для маркерів стимульованої ОМБ представлено зростання показників на 66,2% ( $p < 0,05$ ) для АФГ та 43,8% ( $p < 0,05$ ) для КФГ.

Таким чином, отриманий результат свідчить про активне порушення рівноваги в бік оксидативного стресу та каскаду маркерів ОМБ, що свідчать про зрив адаптаційних механізмів. Варто також акцентувати увагу на ступені цих змін. Загалом як спонтанне, так і стимульоване окислення білків у пацієнток основної групи, при порівнянні із контрольною когортою, представлено достовірним зростанням АФГ та КФГ на тлі клімактерію з відповідною дерматологічною симптоматикою, що підтверджує попередню тезу. Проте більш активні зрушення відбуваються саме при аналізі спонтанного процесу, що демонструє значний ступінь окислювальної деструкції на тлі постійної дії реактивних форм кисню, що може відбуватись в межах тривалого, хронічного процесу. При оцінці стимульованої реакції також визначено достовірне її підвищення, проте тенденція свідчить про вичерпання

потенціалу відповіді на стимули та розбалансування адаптаційно-компенсаторних механізмів. Патерн вищезазначених зрушень також спостерігається і в групі порівняння, демонструючи вагомий акцент на клімактеричне тло у розвитку каскаду патологічних реакцій.

Отже, представлені зміни відповідають профілю функціонального виснаження компенсаторної системи з подальшою необхідністю комплексної оцінки даного процесу та визначення рівнів маркерів-важелів в контексті аналізу рівня антиоксидантного захисту.

Глутатіон як у відновлюваній, так і окисленій формі та СОД є одними із ключових ланок в формуванні рівноважного редокс-статусу, забезпечуючи захист від дії вільнорадикального каскаду. При оцінці рівня антиоксидантного бар'єру як регулятора оксидативного дистресу, визначено кількісні показники даної системи, що представлені в таблиці 3.2. Чисельно різниця отриманих даних при порівнянні показників тіол-дисульфідної системи основної та контрольної групи складає  $11,61 \pm 0,74$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $0,46 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) для ГЛУв та ГЛУо відповідно. Показник їх співвідношення демонструє різницю в межах  $6,7 \pm 0,42$  у.о. ( $p < 0,05$ ), тоді як СОД відрізняється між досліджуваними вибірками на рівні  $7,56 \pm 0,88$  у.о./мг білка/хв. ( $p < 0,05$ ). Відсутня статистично достовірна різниця між показниками антиоксидантного захисту при порівнянні пацієток основної та групи порівняння. Тоді як жінки без уражень шкірних покривів в клімактерії все ж демонструють наступну чисельну різницю із особами репродуктивного віку:  $11,86 \pm 0,7$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $0,4 \pm 0,06$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) для ГЛУв та ГЛУо відповідно, тоді як показник їх співвідношення склав різницю на  $6,74 \pm 0,41$  у.о. ( $p < 0,05$ ) Маркер СОД складає різницю між контрольною групою та групою порівняння на  $8 \pm 0,86$  у.о./мг білка/хв ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2 – Показники складових антиоксидантного захисту у пацієнтів основної та контрольної групи ( $M \pm m$ , 95 % – довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=35)
ГЛУВ, мкг/мл	6,59±0,5* # (5,62-7,56)	6,34±0,45* (5,46-7,22)	18,2±0,54 (17,14-19,26)
ГЛУо, мкг/мл	2,38±0,04* # (2,3-2,46)	2,32±0,05* (2,22-2,42)	1,92±0,03 (1,85-1,99)
Відношення відновлені/окислені форми, у.о.	2,77± 0,21* # (2,35-3,19)	2,73±0,20* (2,34-3,12)	9,47± 0,36 (8,77-10,17)
СОД, у.о./мг білка/хв.	7,92±0,37* # (7,2-8,64)	7,48±0,33* (6,83-8,1)	15,48±0,8 (13,91-17,05)

Примітка: \* відзначено статистично достовірну різницю у порівнянні із контрольною групою ( $p < 0,05$ ); # відзначено статистично не достовірну різницю ( $p > 0,05$ ) з групою порівняння

Проте більш показовою є відсоткова різниця рівнів маркерів антиоксидантного захисту серед досліджуваних груп, що відображені на рис. 3.3 та рис. 3.4. Згідно отриманих результатів при порівнянні осіб з клімактеричним симптомокомплексом, що включає і прояви кератодермії, та пацієток репродуктивного віку, ГЛУВ демонструє нижчі показники на 63,8% ( $p < 0,05$ ), тоді як ГЛУо навпаки – підвищення на 23,96% ( $p < 0,05$ ). Співвідношення ГЛУВ/ГЛУо у хворих основної групи є значно нижчим, ніж у представників контрольної вибірки, на 70,75% ( $p < 0,05$ ). Отримані показники тіол-дисульфідної системи, співвідносні із загальним зниженням активності СОД також. На рис. 3.4 візуалізується різниця між основною та контрольною групою в бік зниження у перших, що при порівнянні відображає різницю на 48,84%.

Серед жінок з клімактерієм та відсутністю акральних уражень шкірних покривів ГЛУВ демонструє нижчі показники на 65,2% ( $p < 0,05$ ), тоді як ГЛУо

підвищення на 20,8 % ( $p < 0,05$ ). Відповідно співвідношення ГЛУв/ГЛУо у пацієнток групи порівняння нижче за контрольну когорту на 71,2% ( $p < 0,05$ ). На тлі вищезазначених результатів СОД також представлено нижчими значеннями, складаючи різницю у бік виснаження антиоксидантної системи на 51,7%.

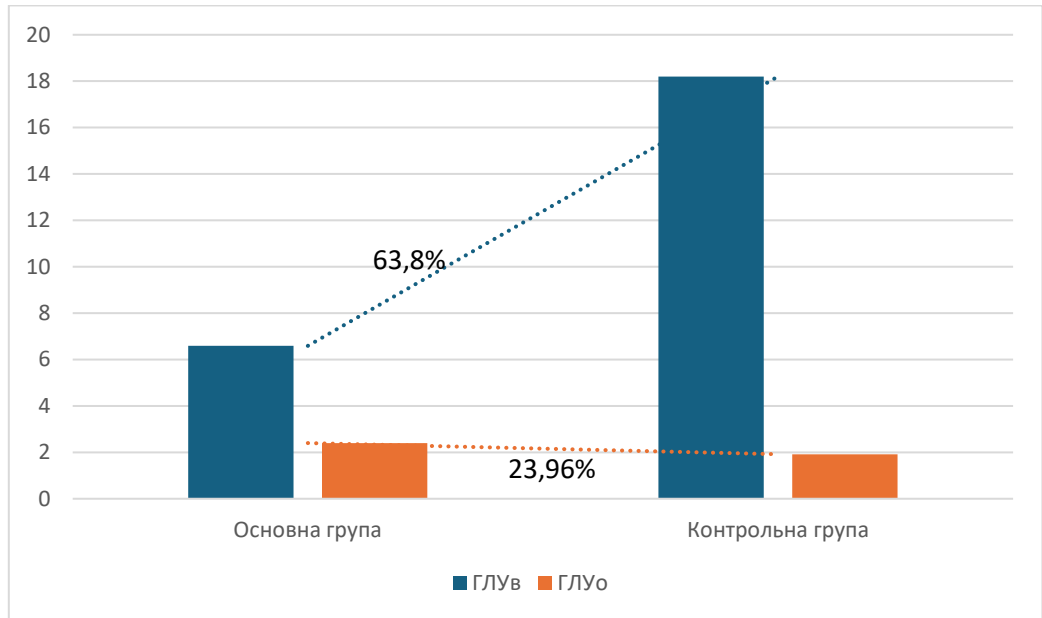


Рис. 3.3 – Характеристика показників ГЛУв, ГЛУо та їх співвідношення у основній та контрольній групі дослідження.

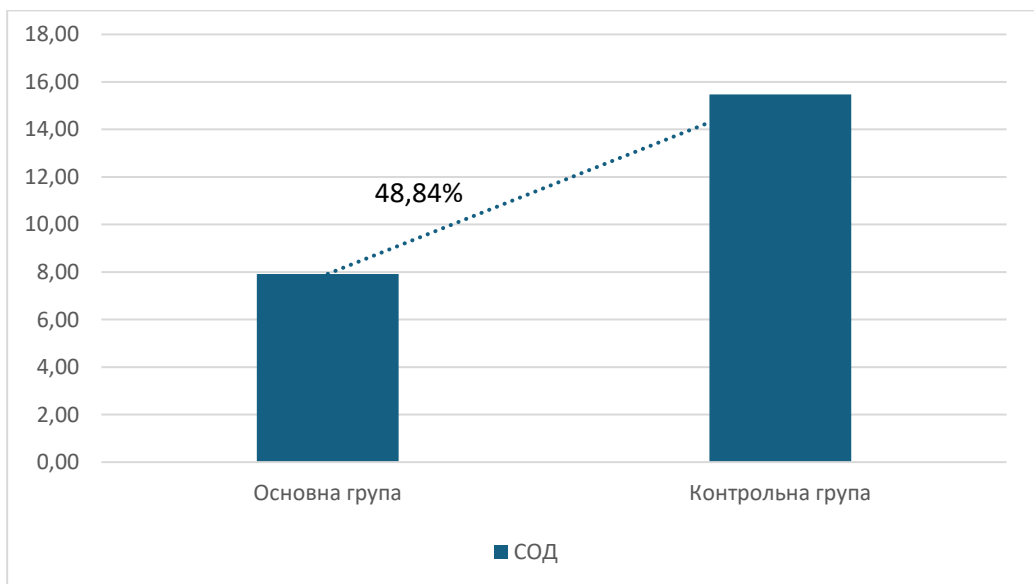


Рис. 3.4 – Характеристика СОД у основній та контрольній групі дослідження.

Отже, наявний оксидативний дистрес, встановлений при аналізі ОМБ основної та групи порівняння, підтверджує зрушення балансу антиоксидантної системи в бік її виснаження, як на рівні достовірного зниження ГЛУв, СОД та підвищення ГЛУо. Отримані дані об'єктивізують ступінь патологічного процесу, що формує потребу подальшої оптимізації діагностично-лікувального алгоритму з метою антиоксидантної підтримки пацієток із клінічними проявами клімактерію та відповідних уражень шкірних покривів.

Для розуміння потенційної взаємодії між клініко-анамнестичним профілем досліджуваної когорти та особливостями біохімічного гомеостазу варто акцентувати на їх кореляційному співвідношенні. Особливої актуальності набуває в даному контексті аналіз саме менопаузи як тла загального дисбалансу, у тому числі з відповідною дерматологічною симптоматикою. Тому подальше визначення кореляційних взаємозв'язків відбувається між тривалістю, тяжкістю менопаузи та вищезазначеними маркерами ОМБ та АОС серед основної групи. Так, для тривалості клімактерію коефіцієнт рангової кореляції Спірмана представлений наступним чином для спонтанної та стимульованої ОМБ відповідно: АФГ +0,52 ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), КФГ +0,41 ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) та АФГ +0,49 ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ), КФГ+0,52 ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про наявність прямої (позитивної) кореляції між тривалістю менопаузи та розбалансуванням адаптаційних механізмів на тлі тривалої дії стимулів. Відповідною є і реакція СОД та співвідношення ГЛУв/ГЛУо на зрушення антиоксидантного балансу, визначається негативна їх взаємодія в залежності від збільшення тривалості патологічного процесу: СОД -0,39 ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ); ГЛУв/ГЛУо -0,44 ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ). Незважаючи на достовірність отриманих результатів, отримані кореляції знаходяться в межах від слабкої (КФГ спонтанна, АФГ стимульована, СОД, ГЛУв/ГЛУо) до помірної (АФГ спонтанна, КФГ стимульована) сили. Наступним кроком є визначення потенційної взаємодії з активністю клімактерію та урахуванням даних за шкалою MRS. Так, прямий помірний

кореляційний зв'язок зафіксовано між рівнем спонтанних АФГ+0,69 ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ); КФГ +0,67 ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ) та стимульованих АФГ+0,63 ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ); КФГ +0,65 ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ). Відповідно зворотня взаємодія між показниками СОД -0,75 ( $r=-0,75$ ;  $p<0,05$ ) та ГЛУВ/ГЛУо -0,67 ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані вказують на наявність дисбалансу в системі антиоксидантного захисту, який демонструє статистично значущу помірну (показники ОМБ та ГЛУВ/ГЛУо) та високу кореляцію (СОД) з рівнем тяжкості менопаузальної симптоматики. Наявні результати не лише акцентують на важливості збору анамнестичних даних та застосування анкетування як дослідницького інструменту, так і формують потребу в імплементації даних показників ОМБ та АОС в практичне поле.

Враховуючи, що результати СОД у пацієток основної групи демонструють високий рівень кореляційного зв'язку, у ході дослідницької роботи вирішено зосередитись на даному параметрі з перенесенням його аналітичної ролі у сферу практичного використання. Результати проведеного ROC-аналізу представлені на рис. 3.5.

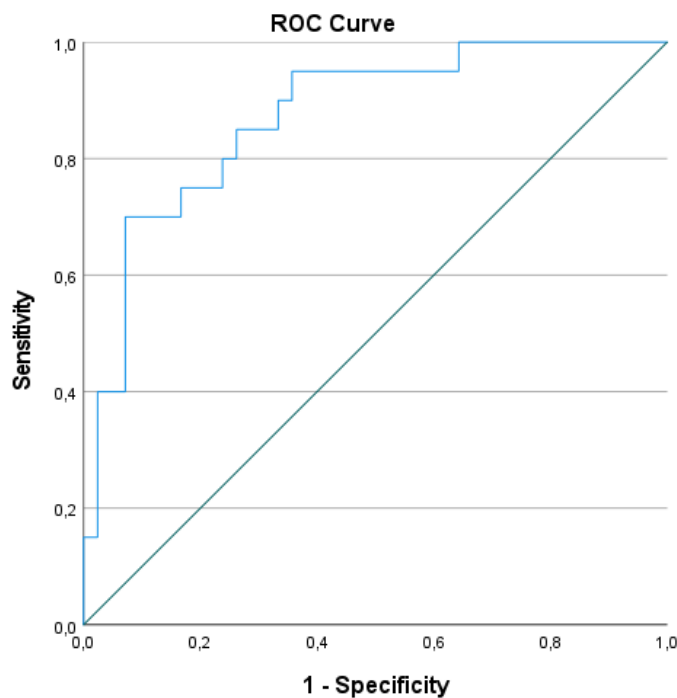


Рис. 3.5 – Крива за даними ROC аналізу при оцінці рівня СОД та тяжкості клімактерію за MRS.

Відповідно до алгоритму проведення ROC-аналізу шкала MRS була дихотомічно стратифікована згідно потреби в бінарному розподілі показників на слабкі-помірні та тяжкі симптоми менопаузи. Площа під ROC-кривою, що відповідає взаємозв'язку тяжкості патологічного процесу та рівня СОД складає 0,87 з 95% ДІ (0,78-0,96). Тоді як порогове значення СОД в точці cut-off 8,2 у.о./мг білка/хв/. При рівні СОД меншим за отриманий показник, прогнозується наявність 16 балів та більше за MRS. Для цього порогу чутливість та специфічність склали 85% та 74% відповідно. Результати проведеного аналізу демонструють клінічну значимість СОД як предиктора, у визначенні рівня антиоксидантного дисбалансу у пацієток основної групи.

### **3.2 Характеристика гормонального профіля у жінок в групах дослідження**

Оцінку гормонального профіля проведено у 92 жінок, які знаходилися на етапі перименопаузального переходу або менопаузи, 35 жінок репродуктивного віку. Таким чином, 35 осіб склали групу контролю, а 92 жінки було поділено на 2 групи – 62 пацієтки з проявами КК – склали основну (I групу), 30 – без ознак ураження шкіри – групу порівняння (II група).

Жінки, які включені в основну групу дослідження, первинно були консультовані лікарем акушер-гінекологом, їм встановлено діагнози: передчасна недостатність яєчників, перименопауза або менопауза. Комплексне обстеження передбачало проведення досліджень згідно чинних наказів МОЗ України та включало клінічні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні (УЗД органів малого тазу, мамографія, тощо) методи. Враховуючи можливий вплив факторів стресу, ендокринної патології (що була групою виключення з дослідження), жінкам проведено комплексне гормональне обстеження, яке включало: оцінку рівня кортизолу та пролактину, інсуліну (як маркерів гормону стресу), ТТГ та 17-ОН-прогестерон (як ознаки дисфункції щитоподібної залози та наднирників).

Кількісну оцінку концентрації гормонів у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу з визначенням рівня пролактину (нг/мл), тиреотропного гормону (ТТГ) (мкОд/мл), кортизолу (нг/мл), інсуліну (мкОд/мл) та 17-ОН-прогестерон(нг/мл).

Досліджуючи рівень пролактину встановлено, що серед жінок основної групи він знаходився в межах 2,2-23,7 нг/мл, а в контрольній групі – 4,2-25,7 нг/мл, відповідно. Статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці при порівнянні середнього показника в групах дослідження встановлено не було (рис. 3.6).

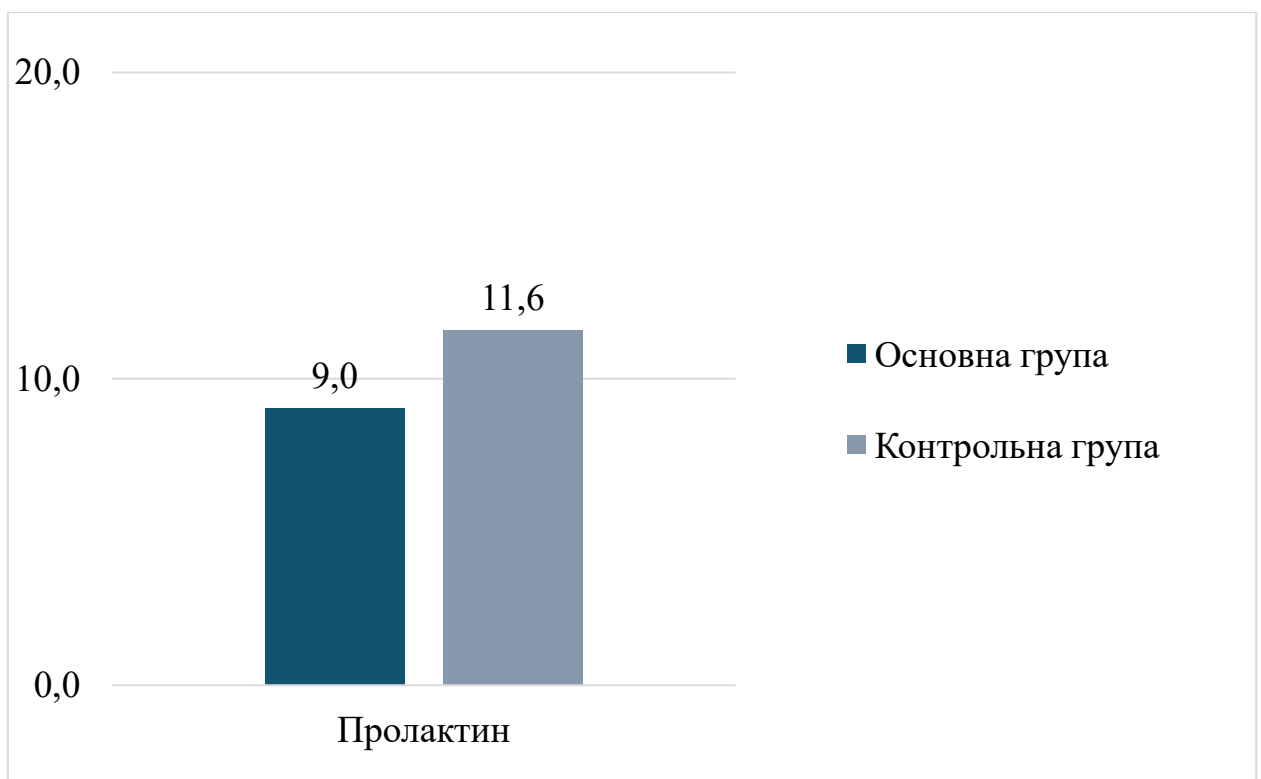


Рис. 3.6 – Рівень пролактину у жінок в групах дослідження, нг/мл.

При аналізі рівня ТТГ серед жінок груп дослідження не встановлено статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці. Його рівень знаходився в межах 0,7-3,1 мкОд/мл в основній групі та 0,7-3,9 мкОд/мл в групі контролю (рис. 3.7).

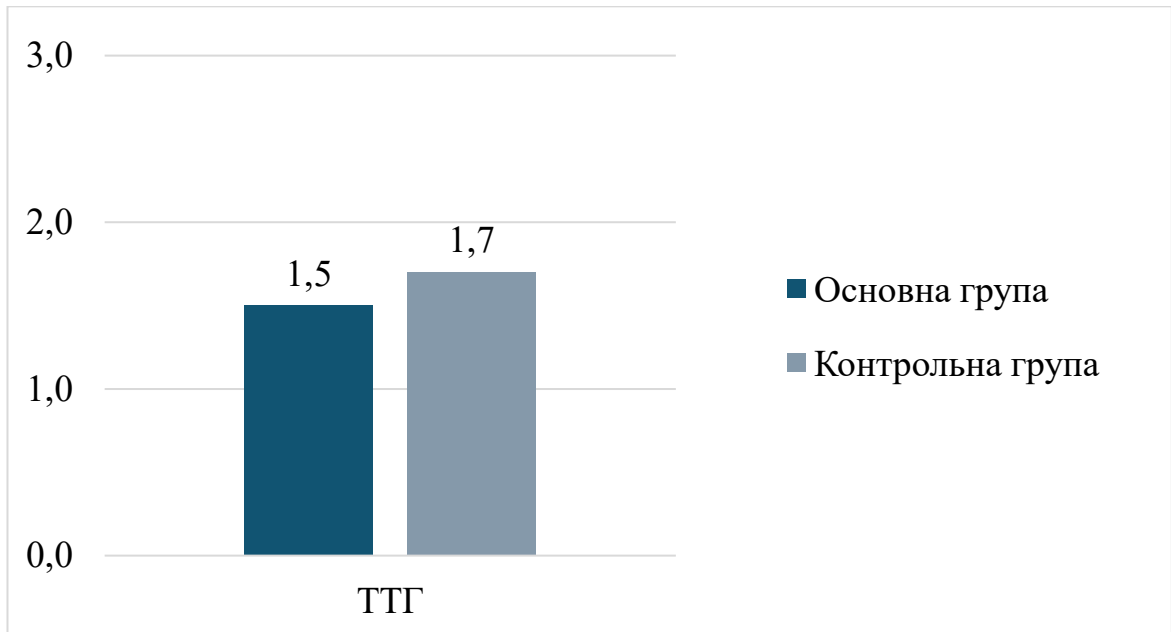


Рис. 3.7 – Рівень ТТГ у жінок в групах дослідження, мкОд/мл.

Оцінка концентрації інсуліну дозволила встановити, що серед жінок основної і контрольній груп вона знаходилась в межах 4,1-26,9 мкОд/мл та 3,1-25,5 мкОд/мл, відповідно (рис. 3.8). При порівнянні середнього показника рівня інсуліну в групах дослідження статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці не встановлено.

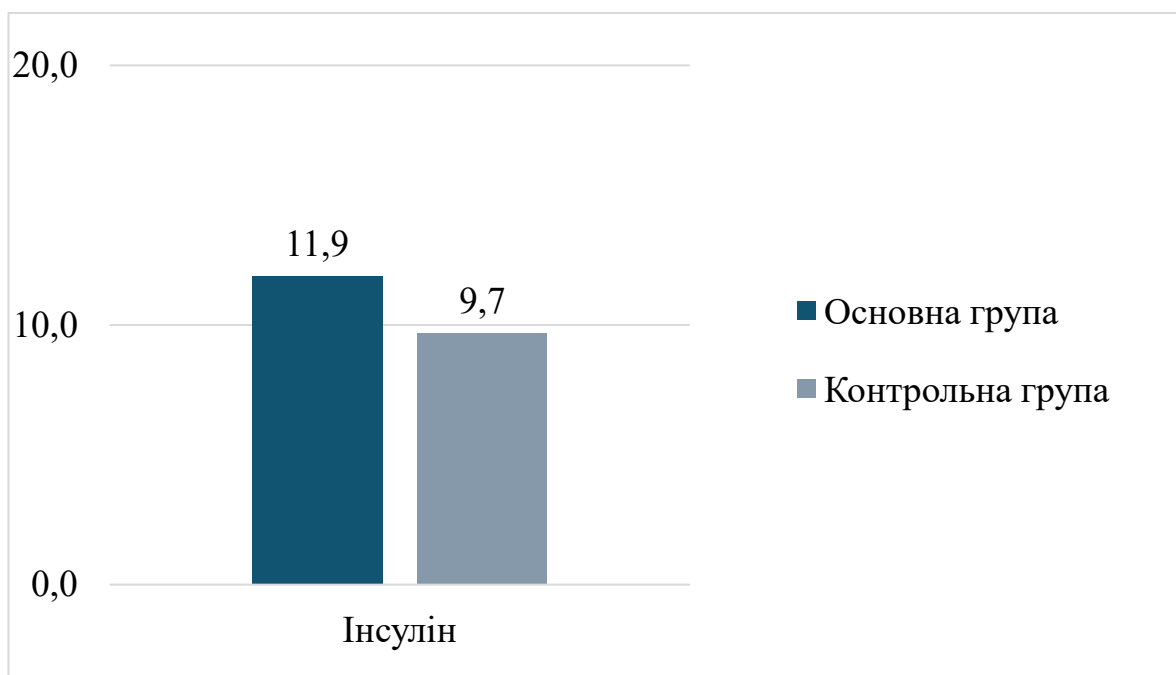


Рис. 3.8 – Рівень інсуліну у жінок в групах дослідження, мкОд/мл.

Для оцінки рівня гормонів, які характеризують переважно функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи, було оцінено рівень кортизолу та 17-ОН-прогестерон (рис. 3.9 та рис. 3.10).

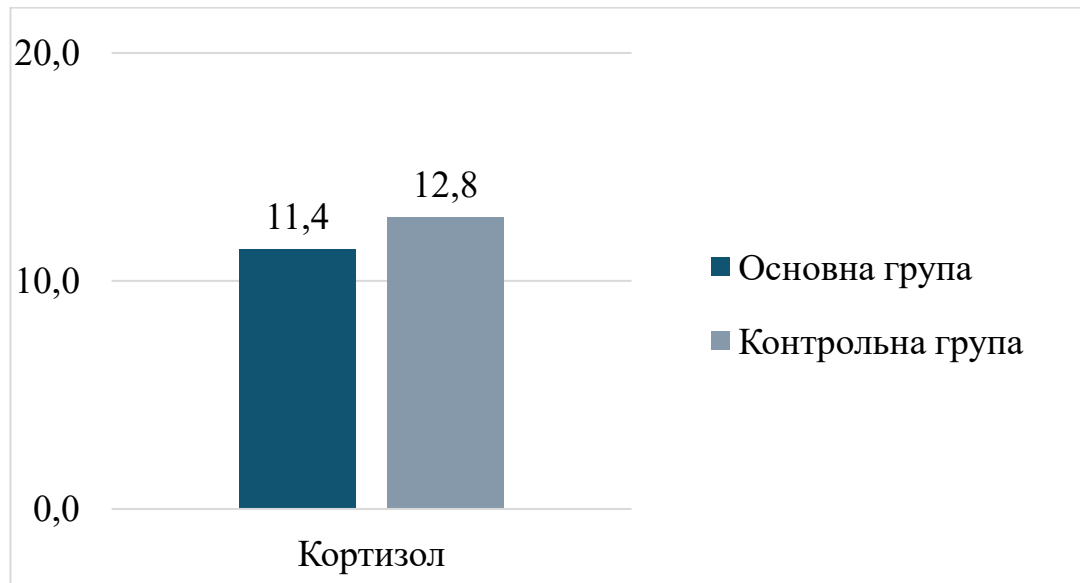


Рис. 3.9 – Рівень кортизолу у жінок в групах дослідження, нг/мл.

Концентрація зазначених гормонів серед жінок основної групи знаходилась в межах 3,7-21,3 нг/мл та 0,1-1,8 нг/мл, відповідно. У контрольній групі відповідні показники склали 3,7-25,0 нг/мл та 0,2-2,1 нг/мл. Статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між середніми показниками рівнів кортизолу та 17-ОН-прогестерону в групах дослідження встановлено не було.

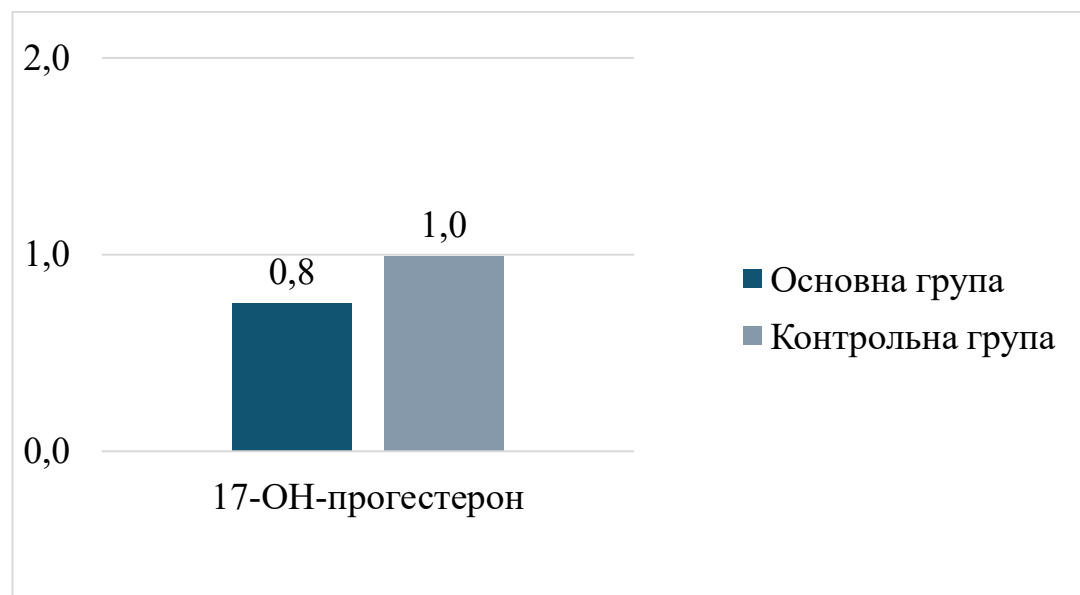


Рис. 3.10 – Рівень 17-ОН-прогестерону жінок в групах дослідження, нг/мл.

Результати проведеного дослідження свідчать, що при оцінці рівня пролактину, ТТГ, кортизолу, інсуліну та 17-ОН-прогестерон – не встановлено статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці між їх середніми показниками в групах дослідження.

### **Резюме**

Таким чином, вищезазначені дані щодо рівня оксидативного стресу у досліджуваної когорти осіб сприяють не лише розумінню основ біохімічних аспектів даного патологічного процесу, але і створюють практично орієнтовану модель для подальшого формування персоніфікованого терапевтичного алгоритму.

В результаті дослідження гормонального профілю жінок з'ясовано, що при порівнянні середніх показників гормонів осіб основної та контрольної групи статистично достовірної різниці не було встановлено, що може свідчити про відсутність впливу гормонів стресу на механізми формування КК, також виключено вплив дисфункції щитоподібної залози та наднирників.

Матеріали даного розділу дисертації опубліковано в наступних роботах: [158, 159].

## РОЗДІЛ 4

### ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ШКІРИ ХВОРИХ НА КЛІМАКТЕРИЧНУ КЕРАТОДЕРМІЮ

#### 4.1 Особливості гістологічної характеристики ураженої шкіри

Морфологічне дослідження стану шкіри у жінок без клінічних ознак кератодермії в клімактеричному періоді виявило типові інволютивні зміни епідермісу. Зокрема, на поверхні згладжених сосочків спостерігалось нерівномірне стоншення епідермісу в порівнянні з контрольною групою як у шкірі стопи, так і в сідничній ділянці (рис. 4.1, 4.2). Клітини базального, шипуватого та зернистого шарів над верхівками сосочків значно поступалися за розмірами кератиноцитам у складі шкіри жінок репродуктивного віку без проявів клімаксу. У групі порівняння шипуваті кератиноцити нормальної форми склали 5-8 рядів незалежно від локалізації досліджуваних ділянок шкіри. Клітини зернистого шару мали типову ромбовидну або полігональну форму, в області складок формуючи потовщення 8-10 рядів. Кількість кератиносом була невеликою. Апоптотичні фігури виявлялися без істотних порушень.

Співвідношення клітин по шарах епідермісу з віком залишалось без патологічних ознак, проте мало суттєві локальні особливості. У тонкій шкірі сідничної області жінок контрольної групи і групи порівняння загальна товщина епідермісу становила від 80 до 135 мкм; у товстій шкірі стопи вона сягала 400-600 мкм переважно за рахунок рогового та блискучого шарів кератиноцитів, що відображає нормальні гісто-фізіологічні особливості шкіри. В клімактеричному періоді спостерігалася обмежена синтетична активність базальних кератиноцитів з незміненими ядрами, роговий шар виявлявся дещо стоншеним, кератиноцити групувалися у фрагменти нерівномірної товщини. Базальна мембрана епідермісу була без патологічних змін і мала згладжений контур. Проявів акантозу, паракератозу та кератогіалінозу не спостерігалось. Стан дермо-епідермального розмежування відповідав віковій нормі.

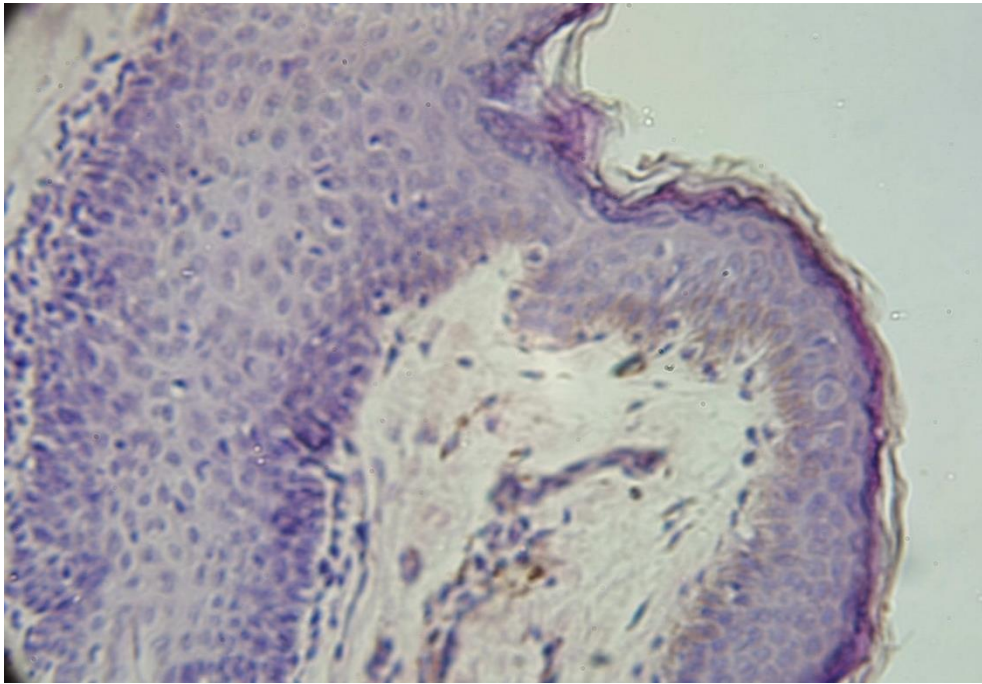


Рис. 4.1 – Гістологічний зріз шкіри сідничної області жінки контрольної групи віком 27 років. Забарвлення за Ван-Гізоном,  $\times 200$ .

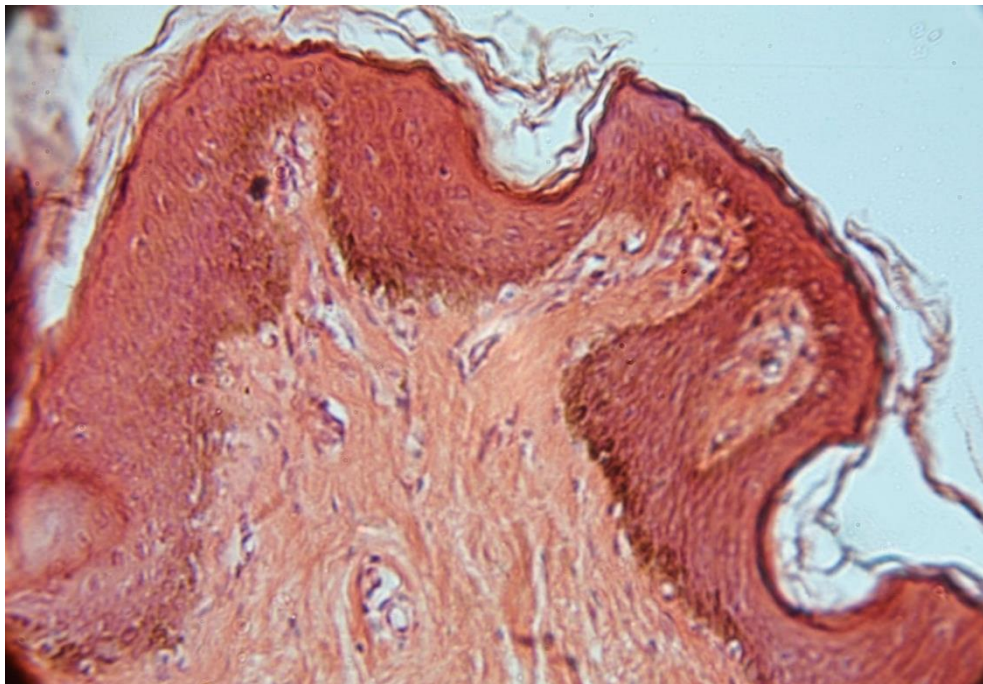


Рис. 4.2 – Гістологічний зріз шкіри стопи жінки групи порівняння віком 55 років. Забарвлення конго червоним за Матсуура,  $\times 100$ .

У хворих на КК патоморфологічні зміни епідермісу в ушкоджених ділянках шкіри стопи суттєво перебільшували за своєю інтенсивністю інволютивні перебудови, що спостерігалися в осіб групи порівняння, а також помітно відрізнялись від змін, що визначалися в шкірі сідничної області. На тлі дефіциту естрогенів в основній клінічній групі виявлялися ознаки виразного акантозу, гіпер- і паракератозу, спонгіозу та екзоцитозу кератиноцитів ушкоджених ділянок стопи (рис. 4.3). Товщина рогового та блискучого шарів значно та нерівномірно зростала у порівнянні з групою жінок без КК, в той час як клітини гермінативних шарів епідермісу виглядали як невеликі гетероморфні утворення зі значною кількістю апоптотичних тілець.

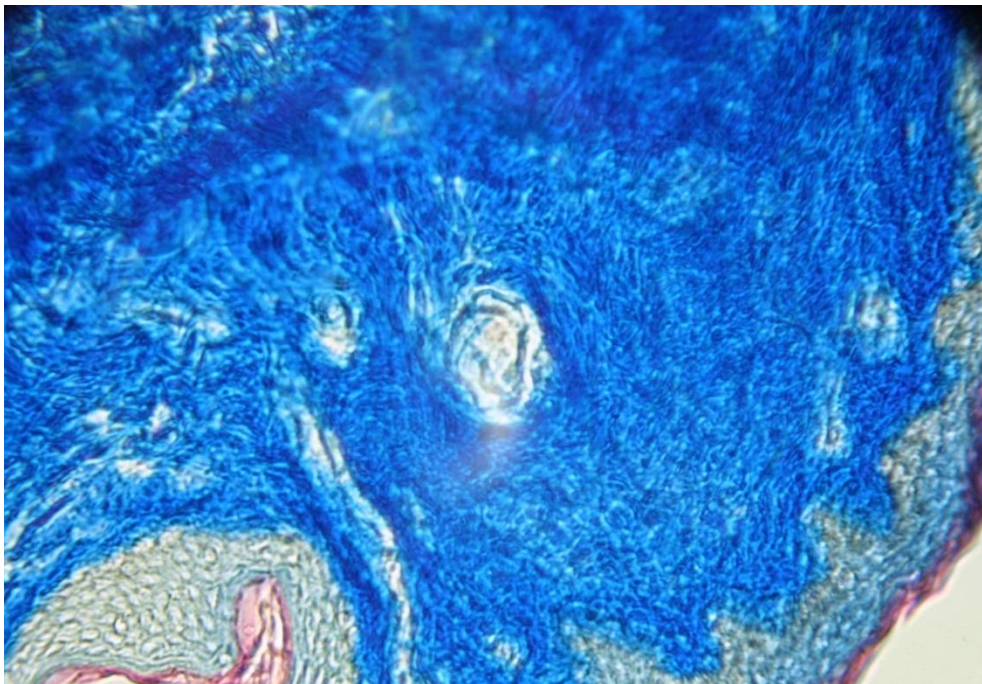


Рис. 4.3 – Гістологічний зріз шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 52 роки. Ділянка тріщини епідермісу. Забарвлення за Пачіні,  $\times 200$ .

У біоптатах шкіри стопи пацієнток з КК виявлялися групи різних конфігурацій згладженого дермо-епідермального з'єднання, що вказувало на поєднання загальних інволютивних перебудов зі специфічними для КК гіперкератичними змінами. Базальні мембрани епідермісу зазнавали набряку,

потовщення, фрагментації. Над верхівками невисоких дермальних сосочків виявлялися ознаки ущільнення рядів кератиноцитів, в окремих ділянках – розшарування і відшарування епідермісу від базальної мембрани з її оголенням. Також у складі епідермісу ушкоджених ділянок шкіри стопи спостерігалися зони трансудації та помірної лейкоцитарної інфільтрації у вигляді дрібних осередків. Зменшені за розмірами епідермоцити базального, шипуватого і зернистого шарів набували зміненої полігональної форми внаслідок міжклітинного і внутрішньоклітинного набряку і часто містили пікноформні ядра в оточенні зони перинуклеарної дистрофії цитоплазми.

У шкірі сідничної області жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії структура епідермісу і стан його гермінативної зони, загалом, відповідали ознакам вікової норми, хоча й відрізнялися від гістологічної картини, що спостерігалася у шкірі стопи. У сідничній ділянці хворих основної клінічної групи морфологічна будова епідермісу була такою ж, як й у жінок групи порівняння, що вказувало на відсутність системного ушкодження епітеліального компоненту шкіри на тлі дефіциту естрогенів за умов наявності КК.

За даними морфометричного дослідження, у жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії спостерігалася суттєве зниження МІ кератиноцитів у порівнянні з групою контролю: у шкірі стопи – на 32,0 % ( $p < 0,05$ ), сідничної області – на 30,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому розрізнення значень проліферативної активності клітин епідермісу між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідниці були відсутні (табл. 4.1). Аналогічна тенденція була характерною у групі пацієток з КК. МІ шкіри стопи та сідничної області у даній клінічній групі поступався контрольним значенням на 27,0 % ( $p < 0,05$ ) і на 23,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, не відрізняючись істотно від значень параметра у групі порівняння та не виявляючи локальних розбіжностей у шкірі стопи та сідниці. Наведені дані свідчать про відсутність гіперпластичних процесів у епідермісі у хворих на КК та віддзеркалюють загальне пригнічення проліферації кератиноцитів з віком.

Таблиця 4.1 – Мітотичний індекс кератиноцитів, % (M ± m)

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	1,78 ± 0,16
	Сідниця	1,65 ± 0,14
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	1,21 ± 0,09 *
	Сідниця	1,14 ± 0,13 *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	1,30 ± 0,11 *
	Сідниця	1,26 ± 0,15 *

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю (p < 0,05);

При вивченні чисельної щільності ядер кератиноцитів у жінок у клімактеричному періоді без клінічних проявів КК досліджуваний параметр значно перевищував показники контрольної групи: у шкірі стопи – на 48,1 % (p < 0,05), у ділянці сідничної області – на 40,2 % (p < 0,05). Значення показника між ділянками шкіри стопи та сідниці не виявлялися. У пацієток з КК спостерігалися схожі зміни (табл. 4.2). Чисельна щільність ядер кератиноцитів шкіри на стопі у даній клінічній групі перевищувала контрольні величини на 52,8 % (p < 0,05), у сідничній області – на 52,1 % (p < 0,05). При цьому варіювання параметра у ділянках стопи та сідниці не відрізнялись статистично значущою мірою від значень показника у групі порівняння. Отже, зміни досліджуваного параметра, що відображає відстань між ядрами кератиноцитів і відповідно, в оборотній залежності, їх розміри, не залежали від наявності гіперкератозу та локалізації патоморфологічних змін.

Максимальна загальна товщина базального, шипуватого та зернистого шарів епідермісу у жінок віком від 50 до 65 років без КК значно поступалася показникам контрольної групи: у шкірі стопи – на 30,4 % (p < 0,05), сідничної

області – на 28,6 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Чисельна щільність ядер кератиноцитів,  $103 \times \text{мм}^{-2}$  ( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$1,06 \pm 0,08$
	Сідниця	$1,17 \pm 0,09$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$1,57 \pm 0,13$ *
	Сідниця	$1,64 \pm 0,15$ *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$1,62 \pm 0,14$ *
	Сідниця	$1,78 \pm 0,23$ *

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ );

Розрізнення значень показника у досліджуваних ділянках шкіри стопи та сідниці не виявлялися (табл. 4.3). У групі пацієток з КК спостерігалися схожі зміни. Максимальна товщина гермінативного шару епідермісу стопи та сідничної області у даній клінічній групі поступалася контрольним значенням на 37,6 % ( $p < 0,05$ ) і на 36,8 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, не відрізняючись істотно у ділянках стопи та сідниці, а також від значень параметра у групі порівняння.

Таблиця 4.3 – Максимальна загальна товщина базального, шипуватого та зернистого шарів епідермісу, мкм ( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$57,2 \pm 4,3$
	Сідниця	$52,4 \pm 3,6$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$39,8 \pm 3,6$ *
	Сідниця	$37,4 \pm 3,2$ *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$35,7 \pm 3,9$ *
	Сідниця	$33,1 \pm 3,0$ *

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ).

При вивченні мінімальної загальної товщини базального, шипуватого та зернистого шарів епідермісу спостерігався значний градієнт параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної області у всіх трьох групах дослідження (табл. 4.4). Зокрема, в контрольній групі товщина гермінативного шару епідермісу у шкірі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 63,9 % ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 73,2 % ( $p < 0,05$ ), в основній клінічній групі – на 65,2 % ( $p < 0,05$ ).

При цьому значення параметра в групі порівняння поступалися контрольному рівню на 33,9 % ( $p < 0,05$ ) та 37,4 % ( $p < 0,05$ ) в епідермісі стопи та сідниці відповідно. Аналогічні за напрямом зміни відзначалися у хворих на КК: зменшення параметра у шкірі стопи становило 29,8 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної області – 30,4 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.4 – Мінімальна загальна товщина базального, шипуватого та зернистого шарів епідермісу, мкм ( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$37,2 \pm 2,5 \#$
	Сідниця	$22,7 \pm 1,8 \#$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$24,6 \pm 1,9 * \#$
	Сідниця	$14,2 \pm 1,2 * \#$
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$26,1 \pm 2,3 * \#$
	Сідниця	$15,8 \pm 1,4 * \#$

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ );  
# – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ );

На напівтонких зрізах, виготовлених з епоксидних блоків, у складі гермінативної зони епідермісу визначалися клітини неепітеліального походження – меланоцити, клітини Лангерганса і клітини Меркеля. Меланоцити локалізувались між кератиноцитами базального шару у шкірі

сідничної області; їх щільність значно варіювала у кожній з трьох досліджуваних груп і не залежала від віку жінок або наявності кератодермічного процесу. В епідермісі шкіри стопи меланоцити не виявлялися.

Клітини Лангерганса визначалися на межі між базальним та остистим шарами епідермісу. У жінок контрольної групи їхня частка складала не більше 3% від клітинної популяції та не розрізнялася в товстій шкірі стопи і тонкій шкірі сідничної області (рис. 4.4).

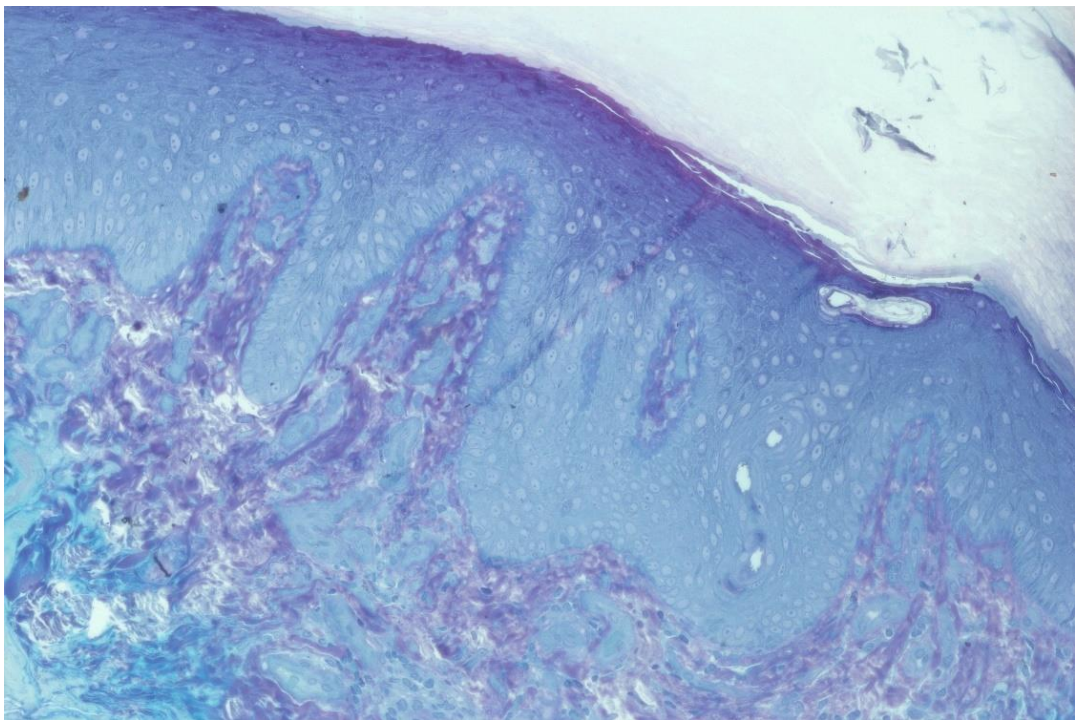


Рис. 4.4 – Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки контрольної групи віком 35 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 100$ .

У жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії кількість клітин Лангерганса помітно збільшувалась в обох досліджуваних локалізаціях шкіри (рис. 4.5).

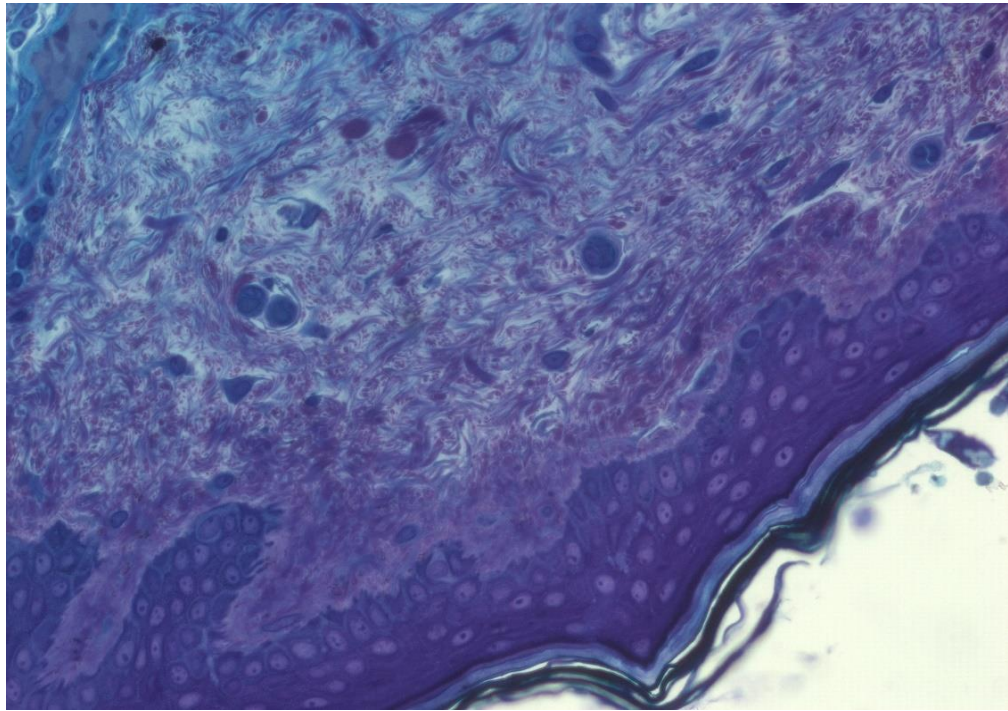


Рис. 4.5 – Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки групи порівняння віком 58 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 200$ .

У третій клінічній групі на тлі КК спостерігалася важлива особливість: у шкірі сідничної області щільність епідермальних моноцитів складала 6-8% клітин гермінативної зони, в той час як у шкірі стопи виявлялися лише поодинокі клітини Лангерганса невеликого розміру з ознаками обмеженої функціональної активності.

Клітини Меркеля візуалізувалися в базальному шарі епідермісу, утворюючи дотикові меніски на межі дермо-епідермального з'єднання (рис. 4.6). Їх щільність у шкірі стопи жінок контрольної групи значно перевищувала таку в шкірі сідничної області, що характерно для нормального локального градієнта. У жінок групи порівняння даний градієнт зберігався, проте кількість клітин Меркеля істотно знижувалася, відображаючи вікову інволюцію сенсорного апарату шкіри. В основній клінічній групі на тлі розвитку КК відзначалася майже повна редукція дотикових менісків у шкірі стопи, в той

час як у сідничній області вони зберігалися на рівні вікової норми.

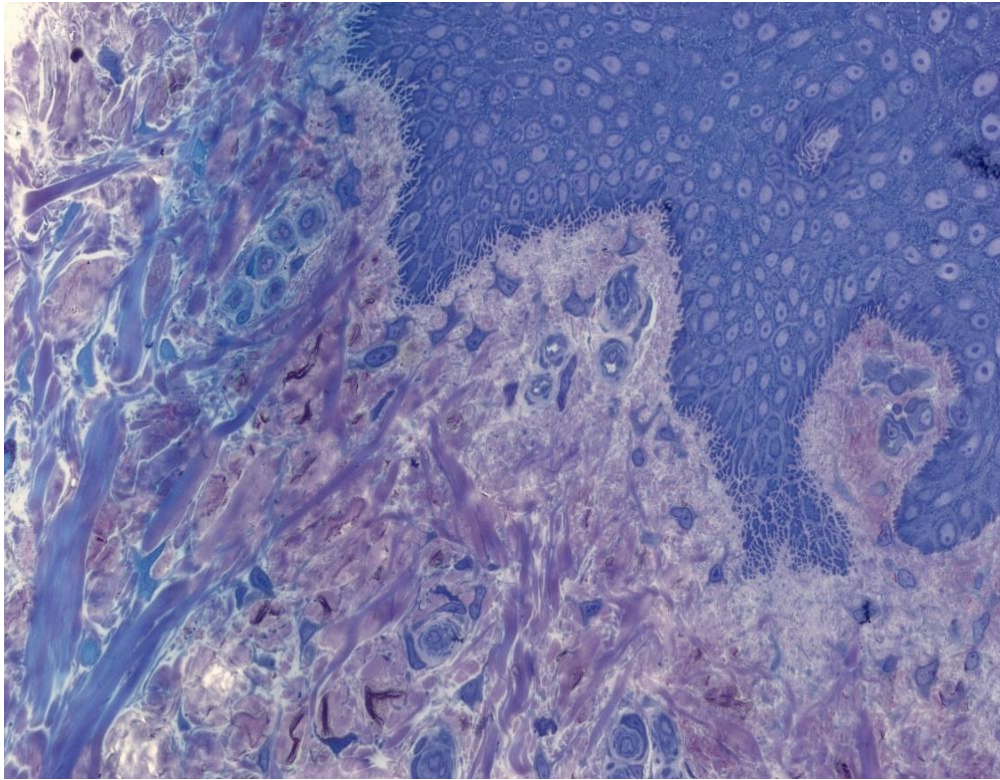


Рис. 4.6 – Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 56 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 200$ .

При використанні трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що на тлі клімактеричних змін у жінок без КК у цитоплазмі базальних кератиноцитів відбувалася деструкція мітохондріальних крист, причому ступінь кристолізу в шкірі стопи помітно перевищував зміни, що спостерігалися в сідничній області. З віком зростали ознаки порушення міжклітинних контактних структур шипуватого і зернистого шарів епідермісу, відзначалося різке зростання рівня вакуолізації клітин гермінативної зони у порівнянні з морфологічною картиною контрольної групи (рис. 4.7). У жінок групи порівняння поряд з ушкодженням мітохондрій спостерігалися численні порушення тонофібрил та інших органел кератиноцитів в обох досліджуваних локалізаціях (рис. 4.8).

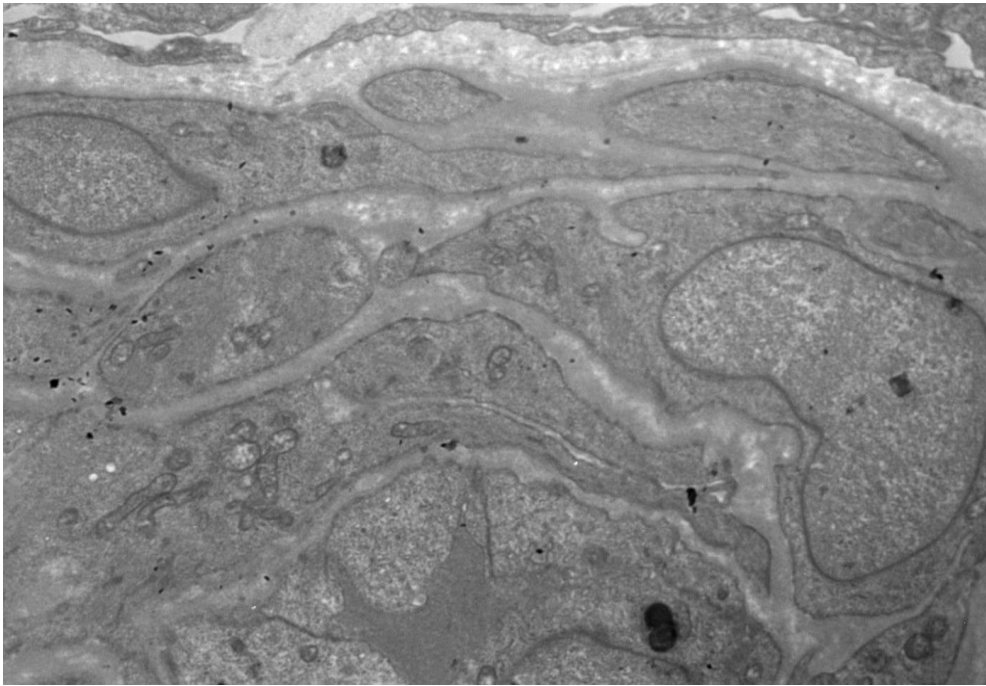


Рис. 4.7 – Кератиноцити гермінативної зони епідермісу шкіри стопи жінки контрольної групи віком 35 років. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 4000$ .

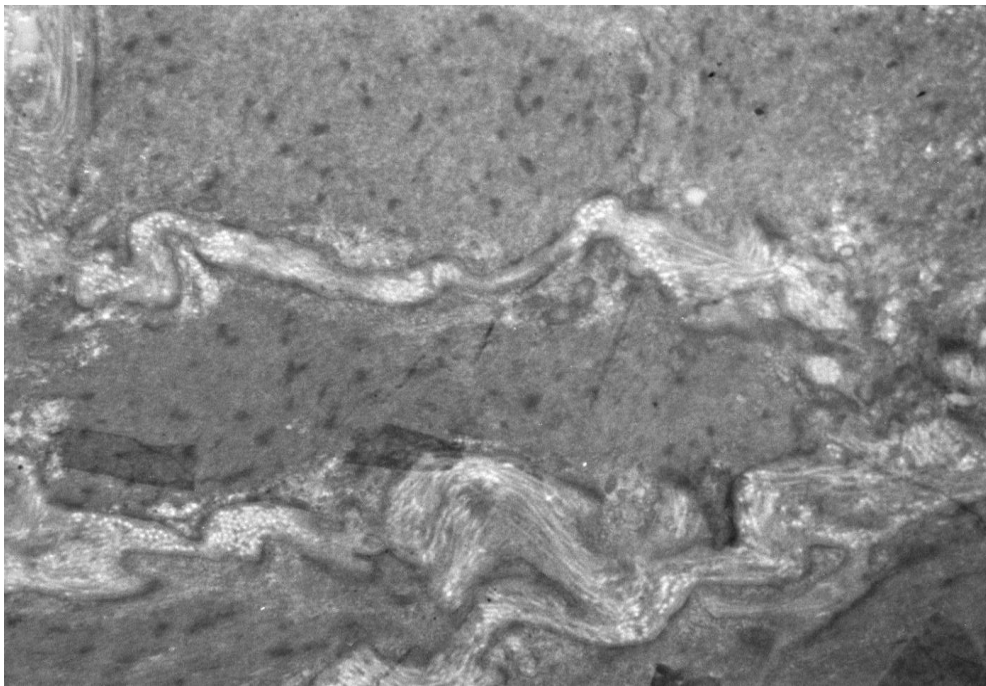


Рис. 4.8 – Кератиноцити зернистого шару епідермісу шкіри стопи жінки групи порівняння віком 58 років. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 6000$ .

У хворих на КК ультраструктурні зміни епідермісу сідничної області не відрізнялися суттєво від загальних інволютивних перетворень, які спостерігалися у жінок групи порівняння. Напроти, під час електронно-мікроскопічного дослідження шкіри стопи були зазначені зміни базальної мембрани у вигляді ділянок нерівномірної товщини й набухання. У клітинах базального і шипуватого шарів спостерігалися ознаки гідропічної дистрофії: помірне розрідження нуклеоплазми, перинуклеарний набряк, численні дрібні вакуолі у цитоплазмі, набухання гранулярної цитоплазматичної сітки та мітохондрій (рис. 4.9). У цитоплазмі кератиноцитів шипуватого та зернистого шарів з'являлася також значна кількість ліпідних включень і поодиноких утворень, що нагадували мієлінові фігури. У роговому шарі ліпідні включення зберігалися. Іноді визначалися залишки ядер і кератогіалінових гранул. Сам кератин мав неоднорідну структуру, відстані між лусочками були розширені і заповнені аморфним електроннощільним матеріалом.

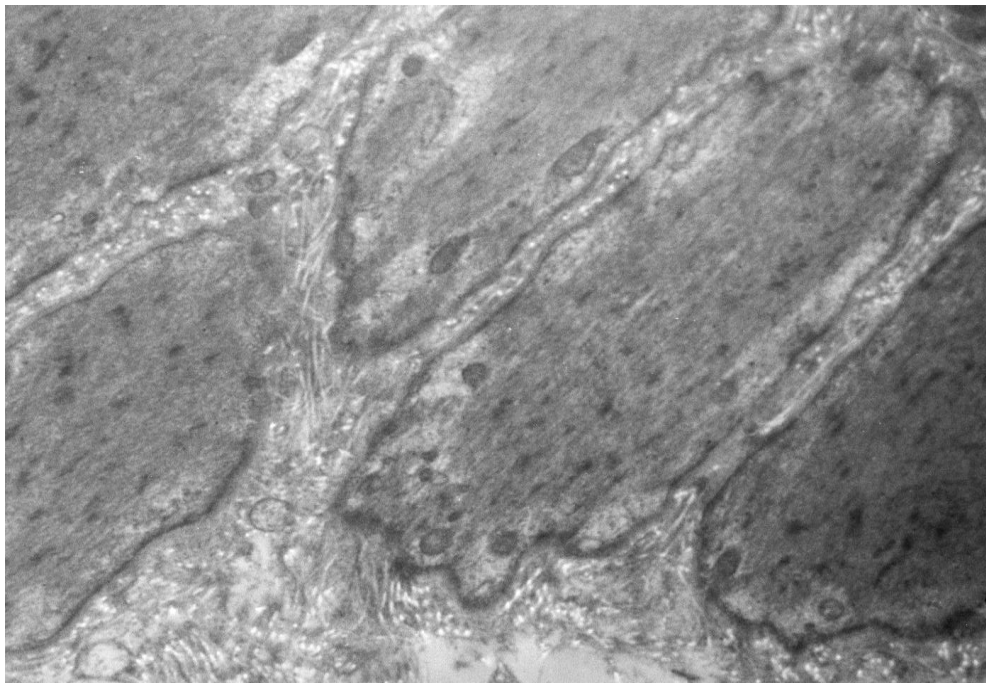


Рис. 4.9 – Кератиноцити базального шару епідермісу шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 56 років. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 6000$ .

Дослідження сполучнотканинної основи шкіри щодо відносного об'єму судин ГМЦР у складі сосочкового шару дерми виявило вагомі відмінності параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної області у жінок контрольної групи (табл. 4.5). У дермі стопи практично здорових осіб величина параметра перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 40,3 % ( $p < 0,05$ ). Значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво за локалізацією, проте значно поступалися контрольним величинам: у шкірі стопи – на 31,9 % ( $p < 0,05$ ), у сідничній області – на 20,5 % ( $p < 0,05$ ), що вказує на певне зменшення гемомікроциркуляторних структур у складі сосочків дерми з віком. Більш складними виявилися зміни відносного об'єму судин ГМЦР у хворих на КК. Зокрема, шкіра сідничної області містила мікросудини у такому ж об'ємі, що й у жінок групи порівняння, проте поступалася контрольному значенню на 19,0 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5 – Відносний об'єм судин мікроциркуляторного русла у складі сосочкового шару дерми, % ( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$7,31 \pm 0,59 \#$
	Сідниця	$5,21 \pm 0,48 \#$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$4,98 \pm 0,46 *$
	Сідниця	$4,14 \pm 0,36 *$
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$6,59 \pm 0,70 \# \wedge$
	Сідниця	$4,22 \pm 0,31 * \#$

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ );  $\wedge$  – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

В ушкодженій шкірі стопи на тлі КК відносний об'єм мікросудин не відрізнявся суттєво від контрольного значення, але значно перевищував відповідний показник групи жінок без ознак КК (на 32,3 %;  $p < 0,05$ ). Також у

хворих на КК спостерігалася істотна різниця параметра між шкірою сідничної області та стопи (56,2 %;  $p < 0,05$ ). На наш погляд, переважання відносного об'єму ГМЦР у шкірі сосочків стопи пов'язано не з розвитком компенсаторних змін мікроциркуляції, а з явищами набряку стінки мікросудин.

У складі сітчастого шару дерми відносний об'єм судин ГМЦР у групі порівняння значно перевищував контрольні значення незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 52,8 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної області – на 50,3 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Відносний об'єм судин мікроциркуляторного русла у складі сітчастого шару дерми, % ( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$3,45 \pm 0,50$
	Сідниця	$3,38 \pm 0,43$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$5,27 \pm 0,50$ *
	Сідниця	$5,08 \pm 0,43$ *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$9,07 \pm 1,12$ * # ^
	Сідниця	$5,16 \pm 0,49$ * #

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ ); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Аналогічно відрізнєння по локалізаціях були відсутні в групі жінок без КК. Навпроти, у пацієток з КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Відносний об'єм судин ГМЦР у шкірі стопи на 75,8 % ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідне значення у шкірі сідничної області. Крім того, вміст мікросудин сітчастого шару дерми стопи на тлі КК у 2,6 разів перевищував контрольне значення та був на 72,1 % ( $p < 0,05$ ) вищим за

значення показника у групі порівняння. При цьому зміни параметра у шкірі сідничної області не відрізнялися від таких у жінок без КК.

Морфометрія зовнішнього діаметру артеріол підсосочкової сітки дерми не виявила вагомих відмінностей параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної області у жінок контрольної групи, а також у групі порівняння, проте віковий фактор обумовлював значне зростання параметра (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Зовнішній діаметр артеріол підсосочкової сітки, мкм (M ± m)

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	21,6 ± 2,8
	Сідниця	22,6 ± 2,1
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	30,1 ± 3,3 *
	Сідниця	32,6 ± 2,8 *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	22,4 ± 1,9 # ^
	Сідниця	31,6 ± 3,8 * #

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ ); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Зокрема, у жінок з клімаксом відзначалося збільшення діаметра артеріол як у складі дерми стопи (на 39,4 %;  $p < 0,05$ ), так і в шкірі сідничної області (на 44,2 %;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою. У групі хворих на КК параметр шкіри стопи не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольної величини, проте значно поступався показнику групи порівняння – на 25,6 % ( $p < 0,05$ ). При цьому зовнішній діаметр артеріол підсосочкової сітки у сідничній локалізації на 41,1 % ( $p < 0,05$ ) перевищував величину, що визначалася у шкірі стопи хворих даного контингенту.

Дослідження зовнішнього діаметру венул підсосочкових сплетень

показало схожі зміни (табл. 4.8). У нашому дослідженні не було виявлено різниці між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної області у жінок контрольної групи, а також у групі жінок з клімаксом без клінічних проявів гіперкератозу, проте віковий фактор обумовлював значну редукцію параметра.

Таблиця 4.8 – Зовнішній діаметр венул підсосочкових сплеть, мкм  
( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$32,5 \pm 2,5$
	Сідниця	$35,1 \pm 2,2$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$24,8 \pm 2,0$ *
	Сідниця	$26,3 \pm 3,1$ *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$32,7 \pm 2,3$ # ^
	Сідниця	$24,9 \pm 3,3$ * #

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ ); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

У жінок з клімаксом відзначалося зменшення зовнішнього діаметра венул у складі дерми стопи (на 23,7 %;  $p < 0,05$ ) та в шкірі сідничної області (на 25,1 %;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольним рівнем. У групі хворих на КК параметр шкіри стопи не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольної величини, проте значно перевищував відповідні показники групи порівняння – на 31,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому зовнішній діаметр венул підсосочкових сплеть у сідничній локалізації на 23,9 % ( $p < 0,05$ ) поступався величині, що визначалася у шкірі стопи хворих основної клінічної групи.

Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокапілярів у групі порівняння значно перевищував контрольні значення незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 46,3 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної області – на

39,6 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокапілярів, мкм ( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$9,5 \pm 0,6$
	Сідниця	$9,1 \pm 0,8$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$13,9 \pm 1,2^*$
	Сідниця	$12,7 \pm 0,9^*$
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$18,5 \pm 1,6^* \#^{\wedge}$
	Сідниця	$13,4 \pm 1,1^* \#$

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ );  $\wedge$  – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Аналогічно відрізнєння по локалізаціях були відсутні в групі жінок без КК. Навпроти, у пацієток з КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокапілярів у шкірі стопи на 38,1 % ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідне значення у шкірі сідничної області. Крім того, досліджуваний параметр сосочків дерми стопи на тлі КК майже вдвічі перевищував контрольне значення та був на 33,1 % ( $p < 0,05$ ) вищим за значення показника у групі порівняння. При цьому зміни параметра у шкірі сідничної області не відрізнялися від таких у жінок без клінічних проявів гіперкератозу.

Зовнішній діаметр гемокапілярів в основі капілярних петель у групі порівняння значно поступався контрольним значенням незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 20,6 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної області – на 26,8 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Зовнішній діаметр гемокапілярів в основі петель, мкм  
( $M \pm m$ )

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	$13,6 \pm 0,7$
	Сідниця	$12,7 \pm 0,8$
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	$10,8 \pm 0,6^*$
	Сідниця	$9,3 \pm 0,5^*$
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	$7,2 \pm 0,4^* \# \wedge$
	Сідниця	$9,1 \pm 0,5^* \#$

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ ); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Відрізнєння по локалізаціях не спостерігалися ні в контрольній групі, ні в групі жінок без КК. В основній клінічній групі на тлі КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Відносний об'єм судин ГМЦР у шкірі стопи на 20,9 % ( $p < 0,05$ ) поступався відповідному значенню у шкірі сідничної області. Крім того, вміст мікросудин сітчастого шару дерми стопи на тлі КК на 47,1 % ( $p < 0,05$ ) поступався контрольному значенню та був на 33,3 % ( $p < 0,05$ ) нижчим за значення показника у групі порівняння. Зміни параметра у шкірі сідничної області не відрізнялися від таких у жінок групи порівняння.

Дослідження МІ ендотеліальних клітин мікросудин ГМЦР дерми виявило вагомi відмінності параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної області у жінок контрольної групи та групи порівняння (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Мітотичний індекс ендотеліоцитів, % (M ± m)

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	1,87 ± 0,16 #
	Сідниця	1,14 ± 0,15 #
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	1,68 ± 0,12 #
	Сідниця	1,05 ± 0,08 #
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	0,58 ± 0,04 * # ^
	Сідниця	0,97 ± 0,08 #

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ ); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

У контрольній групі проліферативна активність ендотеліоцитів у дермі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 64,0 % ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 60,0 % ( $p < 0,05$ ). Значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво від контрольного рівня незалежно від локалізації. Також не виявлялося статистично вагомих відрізень проліферативної активності ендотеліальних клітин шкіри сідничної області між трьома досліджуваними групами жінок. У складі ушкодженої шкіри стопи хворих на КК величина МІ ендотеліоцитів на 69,0 % ( $p < 0,05$ ) поступалася контрольному рівню та на 65,5 % ( $p < 0,05$ ) – значенню групи порівняння.

При вивченні МІ перицитів у складі мікросудин ГМЦР дерми спостерігався значний градієнт параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної області у всіх трьох групах дослідження (табл. 4.12).

Зокрема, в контрольній групі проліферативна активність перицитів у шкірі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 55,6 % ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 72,1 % ( $p < 0,05$ ), в основній клінічній групі – на 209,1 % ( $p < 0,05$ ).

При цьому значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво від контрольного рівня.

Таблиця 4.12 – Мітотичний індекс перицитів, % (M ± m)

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	3,36 ± 0,29 #
	Сідниця	2,16 ± 0,25 #
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	3,15 ± 0,33 #
	Сідниця	1,83 ± 0,21 #
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	6,09 ± 0,55 * # ^
	Сідниця	1,97 ± 0,24 #

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю ( $p < 0,05$ ); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями ( $p < 0,05$ ); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Також не виявлялося статистично вагомих відрізень проліферативної активності перицитів шкіри сідничної області між трьома досліджуваними групами жінок. Навпроти, у шкірі стопи хворих на КК величина МІ перицитів на 81,2 % ( $p < 0,05$ ) перевищувала контрольний рівень та на 93,3 % ( $p < 0,05$ ) переважала над величиною групи порівняння.

За даними морфометрії, у жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії спостерігалось суттєве зниження МІ гладких міоцитів мікросудин ГМЦР у порівнянні з групою контролю: у шкірі стопи – на 35,6 % ( $p < 0,05$ ), сідничної області – на 38,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому розрізнення значень проліферативної активності міоцитів між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідниці були відсутні (табл. 4.13).

Аналогічна тенденція була характерною у групі пацієток з КК. МІ гладких міоцитів стінки мікросудин шкіри стопи та сідничної області у даній клінічній групі поступався контрольним значенням на 44,7 % ( $p < 0,05$ ) і на 43,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, не відрізняючись істотно від значень параметра у групі порівняння та не виявляючи локальних розбіжностей у шкірі стопи та сідниці.

Таблиця 4.13 – Мітотичний індекс гладких міоцитів, % (M ± m)

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	1,32 ± 0,12
	Сідниця	1,26 ± 0,15
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	0,85 ± 0,07 *
	Сідниця	0,77 ± 0,09 *
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	0,73 ± 0,11 *
	Сідниця	0,71 ± 0,08 *

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю (p < 0,05);

Означені зміни вказують на певні обмеження компенсаторних перебудов стінки ГМЦР дерми, що мають системний інволютивний характер та не залежать від локалізації доліджуваних ділянок шкіри або наявності кератодермії.

Дослідження МІ фібробластів дерми дозволило визначити значний градієнт параметра між ділянками шкіри стопи та сідничної області у всіх трьох групах дослідження (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Мітотичний індекс фібробластів, % (M ± m)

Групи дослідження	Локалізація шкіри	Значення параметра
Контрольна (практично здорові)	Стопа	6,14 ± 0,49 #
	Сідниця	4,37 ± 0,36 #
Група порівняння (клімактеричний період)	Стопа	5,98 ± 0,53 #
	Сідниця	4,05 ± 0,33 #
Основна (клімактерична кератодермія)	Стопа	11,58 ± 1,32 * # ^
	Сідниця	4,69 ± 0,76 #

Примітки: \* – значуща відмінність від значень групи контролю (p < 0,05); # – значуща відмінність між досліджуваними локалізаціями (p < 0,05); ^ – значуща відмінність від значень групи порівняння (p < 0,05).

За даними гістологічного та ультраструктурного дослідження, у жінок у

клімактеричному періоді без ознак кератодермії дерма сідничної області містила переважно фіброцити з обмеженою функціональною активністю, в той час як у шкірі стопи спостерігалися активні фібробласти, хоча і з меншою чисельною щільністю. Ці дані суттєво відрізнялись від тих, що спостерігалися в контрольній групі (рис. 4.10-4.12).

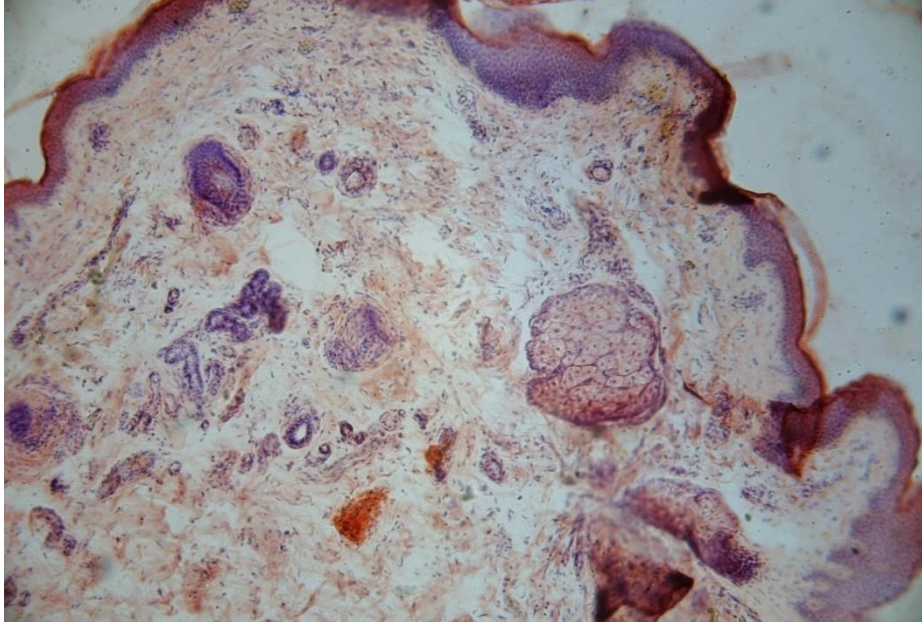


Рис. 4.10 – Стан дерми шкіри сідничної області жінки контрольної групи віком 35 років. Гістологічний зріз. Забарвлення за Ван-Гізоном,  $\times 100$ .

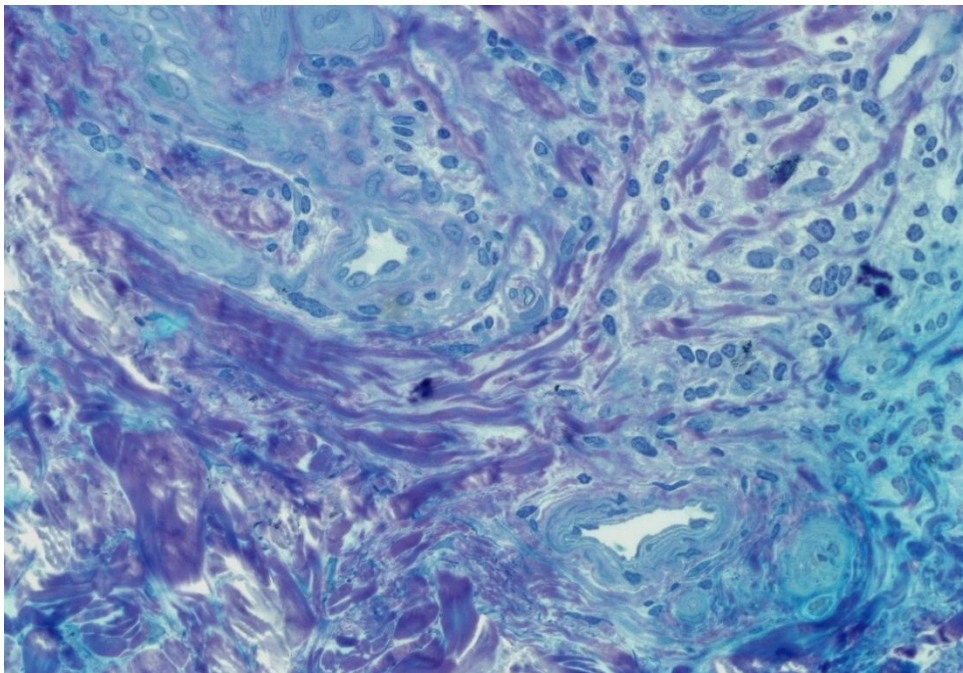


Рис. 4.11 – Напівтонкий зріз дерми стопи жінки контрольної групи віком 31 рік. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 400$ .

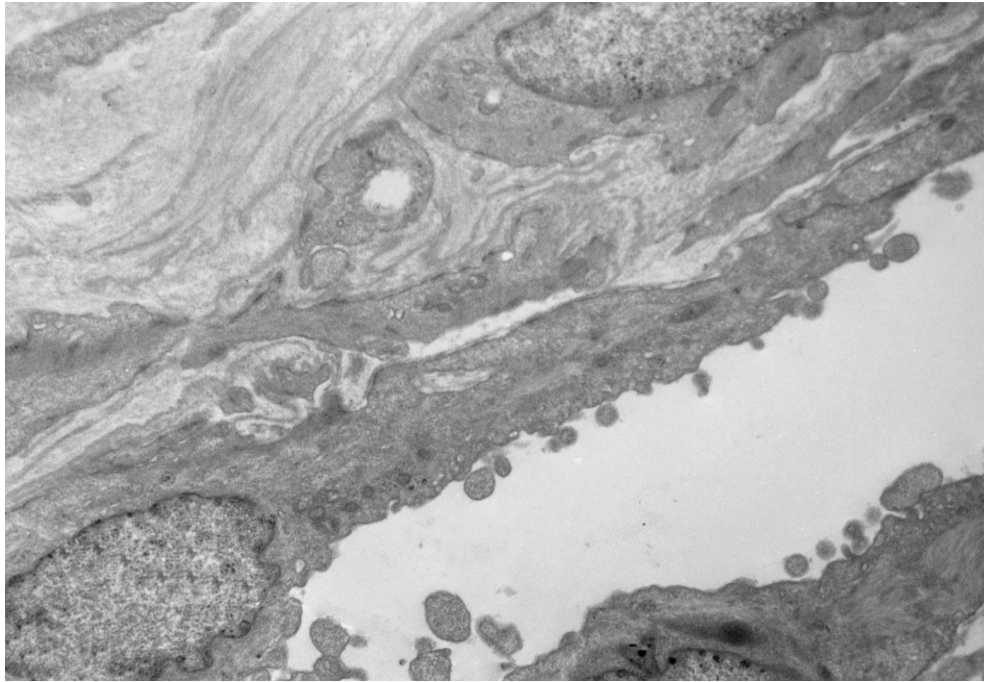


Рис. 4.12 – Фрагмент артеріоли у складі сосочкового шару дерми шкіри стопи жінки контрольної групи віком 35 років. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 3000$ .

При цьому встановлене зменшення зовнішнього діаметра венул, на наш погляд, було наслідком двох загальнотканинних інволютивних змін шкіри – стоншення обох шарів дерми і зовнішнього стискання безм'язових мікросудин ущільненим фібрилярним каркасом сполучнотканинного мікрооточення. Наведені інволютивні зміни, що обумовлені розростанням колагенового матриксу навколо основи капілярних петель, супроводжувались перикапілярним набряком, ознаками стазу і складжування еритроцитів, а також помірною навколосудинною лімфоцитарною інфільтрацією (рис. 4.13).

Співвідношення між гетерохроматином і еухроматином у складі ядер фібробластів, яке є одним з критеріїв транскрипційної діяльності клітин, виявляло тенденцію до зростання у жінок групи порівняння як у шкірі стопи, так і в сідничній області. Заслуговує на увагу той факт, що щільність колагенових волокон залишалася без істотних змін (рис. 4.14, 4.15).

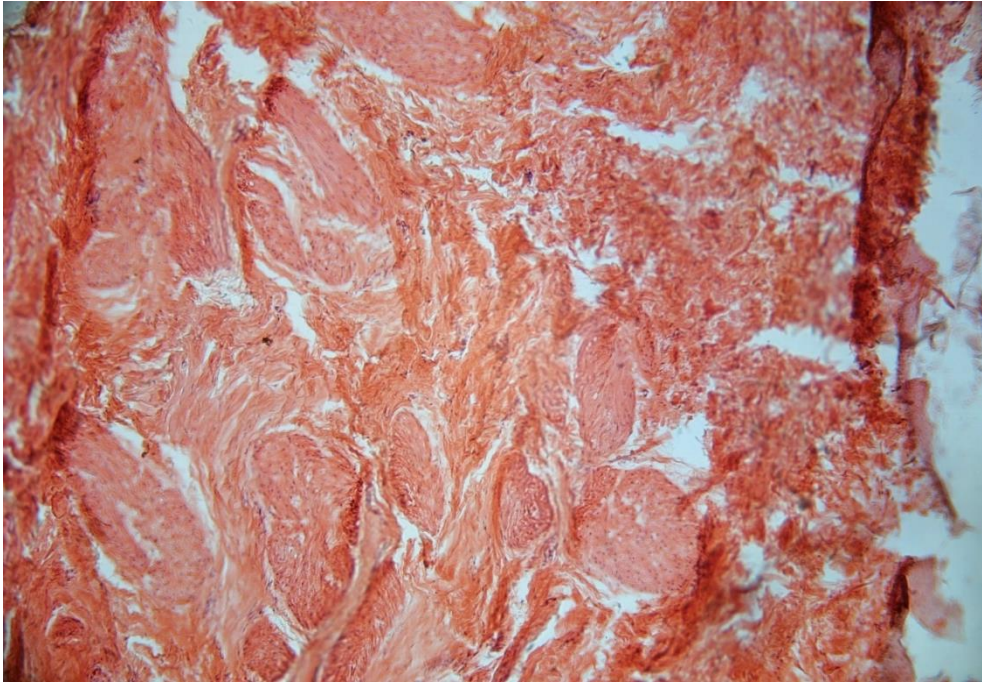


Рис. 4.13 – Стан дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 59 років. Гістологічний зріз. Забарвлення конго червоним за Матсуура,  $\times 200$ .

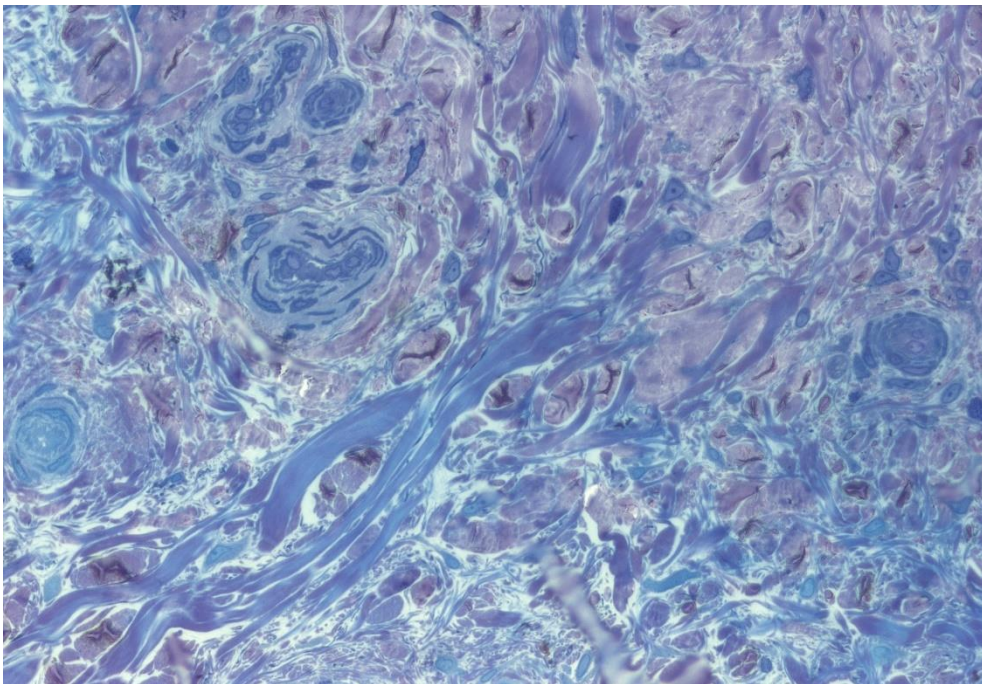


Рис. 4.14 – Напівтонкий зріз дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 57 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 400$ .



Рис. 4.15 – Скупчення лейкоцитів і тромбоцита у просвіті артеріоли сосочкового шару дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 57 років. Трансмісійна електронна мікроскопія.  $\times 4000$ .

Враховуючи дані щодо зменшення щільності фібробластів та обмеження їх синтетичної активності, можна заключити, що на тлі дефіциту естрогенів відбувалося накопичення стабільного, але інертного колагену, що супроводжувалося значним пригніченням його оновлення. Зазначені ультраструктурні особливості фібрилярного компонента були характерними для обох досліджуваних локалізацій шкіри. Вікові особливості еластичної сітки дерми виявлялися в редуції означених фібрил, що в групі порівняння мала системний характер.

У жінок основної клінічної групи (хворі на КК віком від 50 до 68 років) стан сполучнотканинного компонента шкіри сідничної області не відрізнявся істотно від тих інволютивних змін, що спостерігалися у відповідних за віком жінок групи порівняння (рис. 4.16, 4.17).

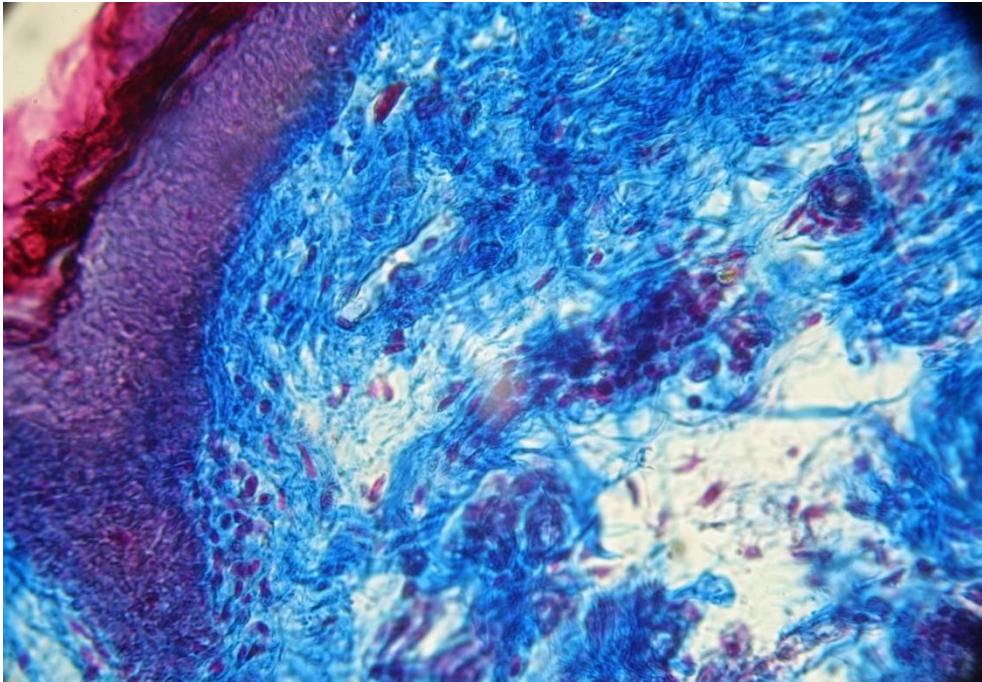


Рис. 4.16 – Стан дерми та дермо-епідермального сполучення в шкірі стопи жінки основної клінічної групи віком 52 роки. Гістологічний зріз.

Забарвлення резорцин-фуксин-гемалауном,  $\times 400$ .

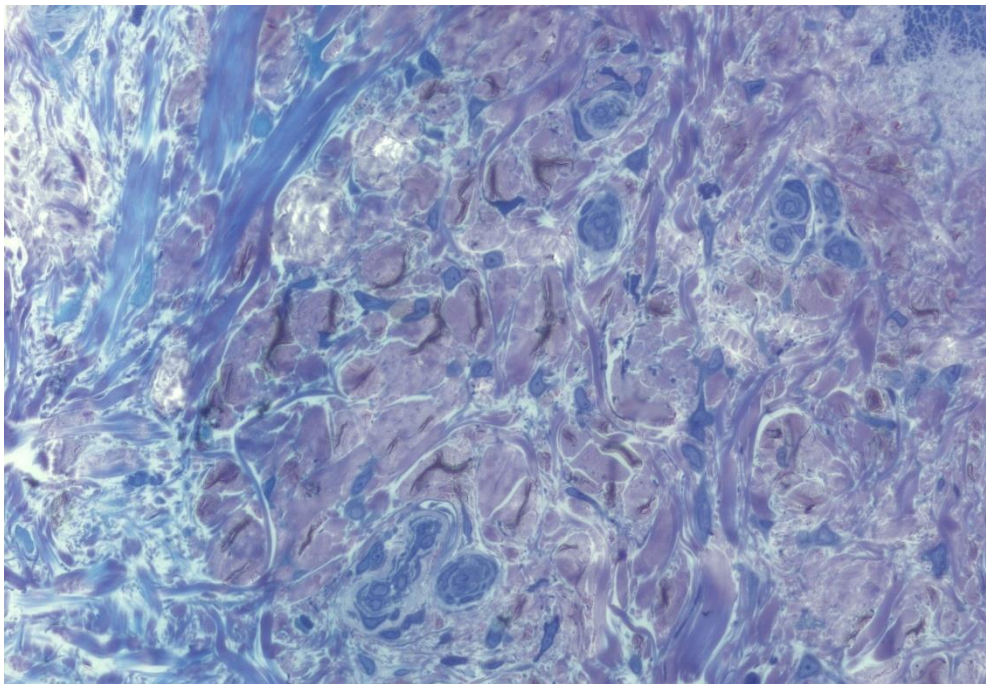


Рис. 4.17 – Напівтонкий зріз дерми шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 59 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 400$ .

У складі дерми стопи на тлі КК до інволютивних перетворень долучалися суттєві патоморфологічні зміни, специфічні для кератодермічного процесу. Зокрема, поряд із збільшенням зовнішнього діаметра артеріол, венул і гемокапілярів обох шарів дерми відбувалося звуження їх внутрішнього просвіту за рахунок різкого набряку стінки мікросудин. Відносно групи порівняння більш виразними ставали прояви перикапілярного набряку, стазу і складжування еритроцитів у всіх елементах ГМЦР. У складі периваскулярних інфільтратів виявлялася велика кількість лімфоцитів, гістіоцитів, тканинних базофілів у стані дегрануляції.

Запальна інтерстиційна інфільтрація охоплювала переважну площу сосочків і розповсюджувалася на сітчастий шар дерми. На відміну від групи порівняння, відбувалося різке зростання ознак проліферації фібробластів та їх функціональної активності. В ядрах фібробластів значно зростала частка деконденсованого хроматину (рис. 4.18). На наш погляд, це можна пояснити відповіддю клітин на поглиблення гіпоксичного стану шкіри стопи у хворих даного контингенту за умов гіперкератозу.

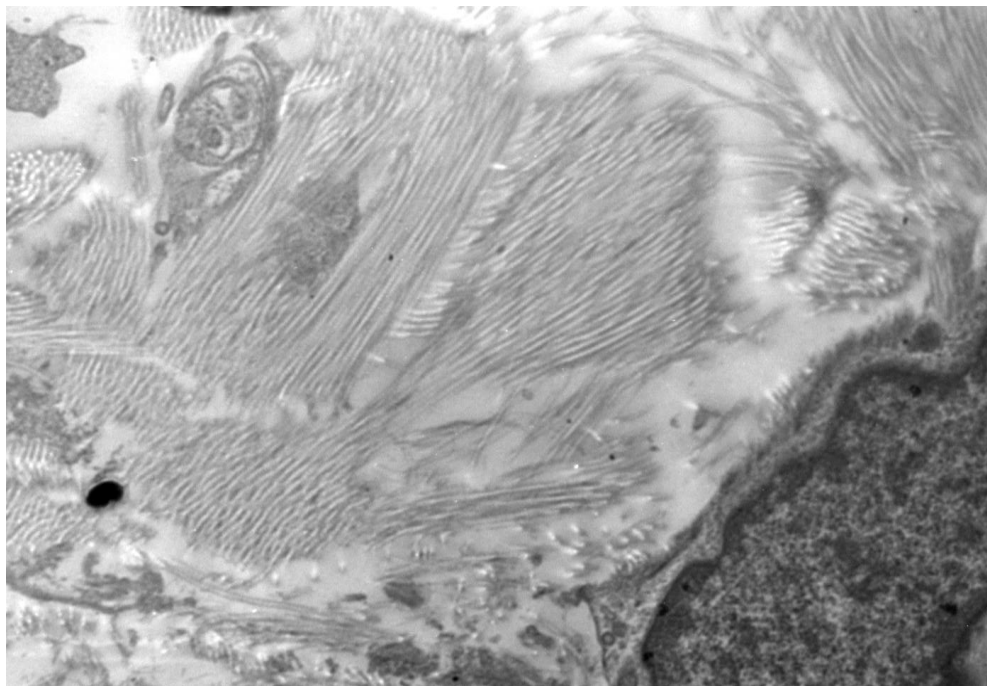


Рис. 4.18 – Стан колагенового матриксу сосочкового шару дерми шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 59 років. Трансмисійна електронна мікроскопія.  $\times 8000$ .

При цьому ультраструктура колагенових волокон та їх комплексів зазнавала істотних ушкоджень за рахунок розпушення, набряку та потовщення, втрати нормальної поперечної посмугованості. Еластинові волокна виглядали як короткі поліморфні фрагменти, що вказувало на значну деструкцію еластичної сітки обох шарів дерми, що пов'язано з метаболічними особливостями еластину на тлі різкого обмеження кровопостачання та змін кисневого статусу тканин шкіри стопи у хворих на КК.

#### **4.2 Імуногістохімічна характеристика активності процесів в системі оксиду азоту**

ІГХ дослідження з моноклональними антитілами до індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) серед хворих на кератодермію спостерігали помірну інтенсивність ядерної експресії, переважно нуклеоплазменого типу, площа якої склала 35,02 (28,04; 41,32) %. Найвища експресія iNOS була асоційована з ядерними мембранами епітеліоцитів базального і парабазального шарів епідермісу з поступовим зменшенням кількості імунопозитивних ядер в клітинах шипуватого та зернистого шарів епідермісу (Рис. 4.19). Паралельно в епітеліоцитах спостерігали цитоплазматичну експресію iNOS, ступіть та інтенсивність якої значно варіювала серед хворих даної клінічної групи.

Дослідження дермального комплексу показало, що в сосочковому шарі дерми, експресія iNOS була серед ендотеліоцитів судин та вогнищ імунокомпетентних клітин.

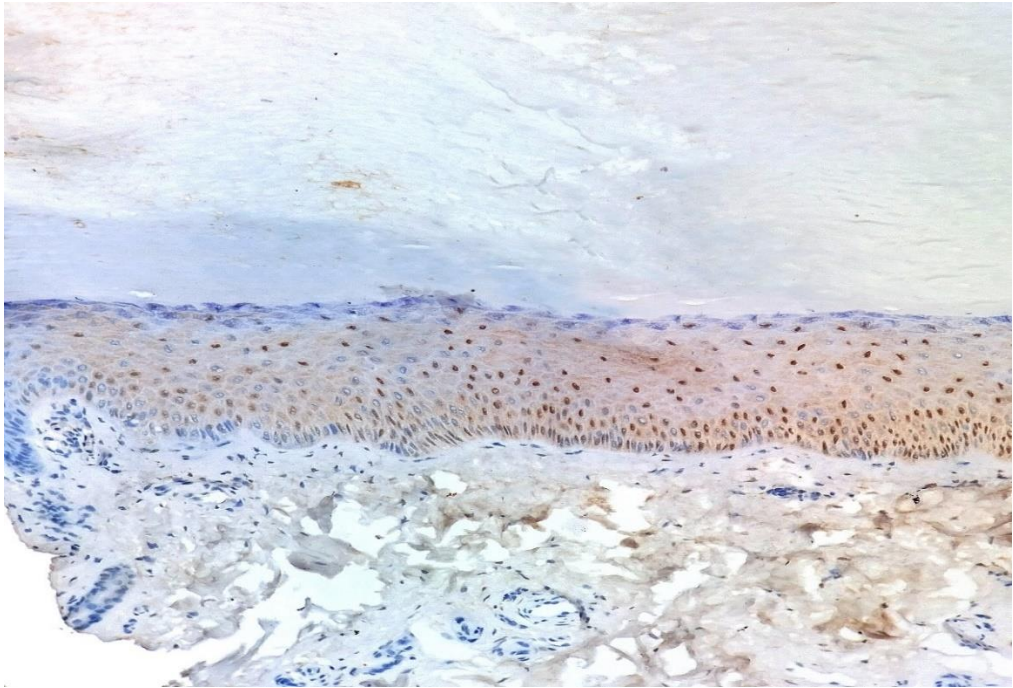


Рис. 4.19 – Помірна ядерна експресія нуклеоплазменого типу, серед епітеліоцитів різних шарів епітелію, кератодермія. *Rb a-Hu iNOS*. 36.: x 400.

Цитоплазматична експресія iNOS в епідермісі клінічно незміненої шкіри в переважній більшості випадків була негативною, або виявлялася лише в поодиноких апікальних клітинах шипуватого шару епідермісу (Рис. 4.20).

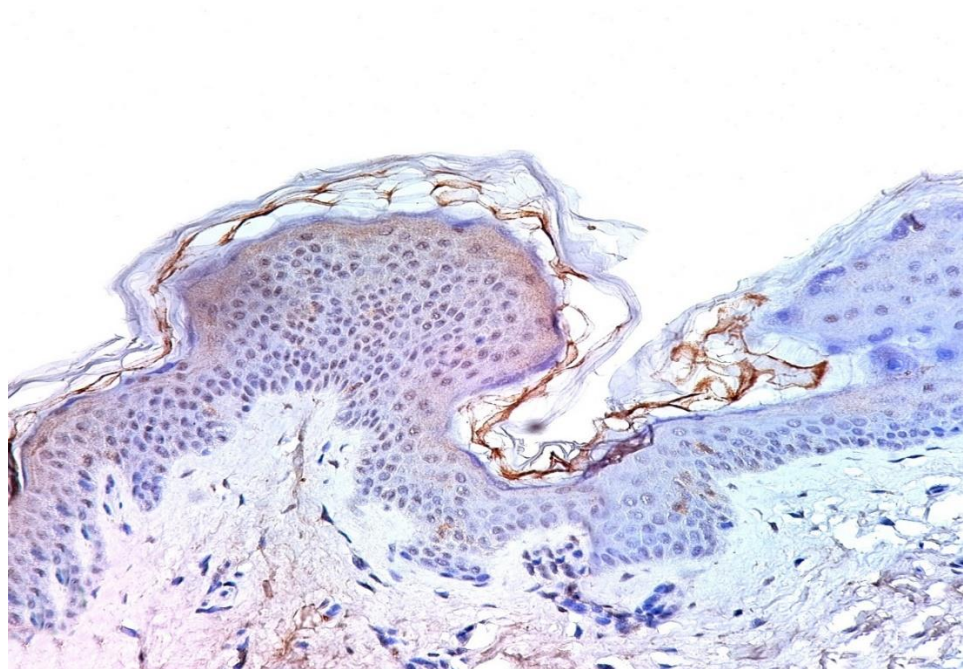


Рис. 4.20 – Слабка ядерна експресія нуклеолярного типу в епітеліюцитах шипуватого та зернистого шарів, група контролю. *Rb a-Hu iNOS*. 36.: x 400.

При порівнянні результатів експресії iNOS серед контрольної групи, спостерігалася слабка інтенсивність ядерної експресії в клітинах шипуватого та зернистого шарів, переважно нуклеолярного типу, площа якої становила 23,84 (15,00; 28,00)%.

У матеріалі досліджуваної групи хворих на кератодермію та клінічно неуразеному епідермісі при статистичному аналізі даних з використанням U-критерію Манна-Уїтні, була встановлена достовірна різниця між площею та інтенсивністю експресії iNOS ( $U = 22,000$ ;  $p < 0,05$ ) зі збільшенням параметрів експресії серед хворих на кератодермію (Рис. 4.21).

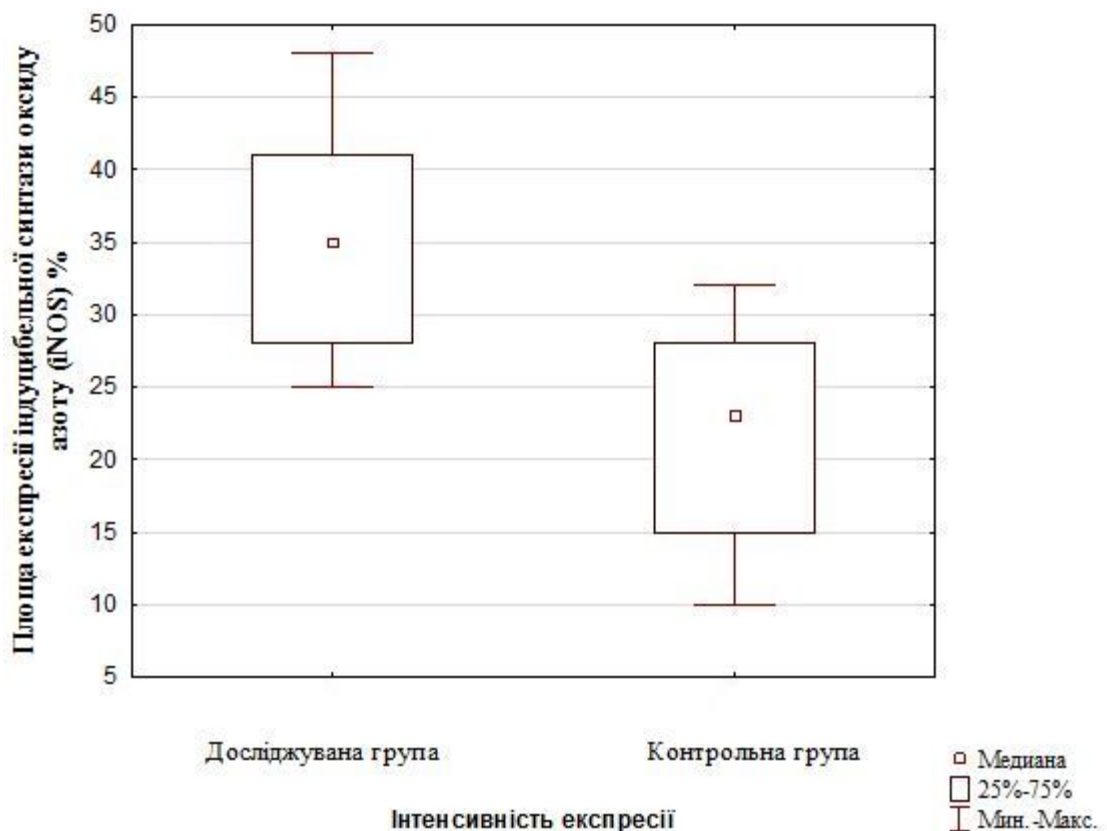


Рис. 4.21 – Показники медіани площі ядерної експресії iNOS епітеліоцитів серед хворих на кератодермію та контрольної групи, в залежності від інтенсивності експресії.

Тобто, збільшення площі експресії iNOS в епітеліоцитах серед хворих на кератодермію є одним з показників гострої фази запалення, про що свідчить периваскулярно збільшення кількості імунопозитивних лімфоцитів та

макрофагів, також не можна виключати той факт, що на тлі патології у складі морфологічно ушкодженої шкіри відбувається істотна активація синтезу аномальних форм нітрооксидсинтаз, які можуть відігравати роль в структурних змінах шкіри у даного контингенту хворих та слугувати одним з діагностичних параметрів дерматозу.

ІГХ дослідження епітеліоцитів до альфа-рецепторів естрогену ( $ER\alpha$ ) в групі хворих на кератодермію в усіх випадках мала негативну експресію, слабка інтенсивність ядерної експресії спостерігалась в поодиноких камбіальних клітинах сальних залоз, площа якої становила 4,61 (3,15; 6,35)%, серед гландулоцитів вивідних і кінцевих протоків потових залоз та серед клітин волосяних фолікулів експресія  $ER\alpha$  також була відсутня (рис. 4.22).

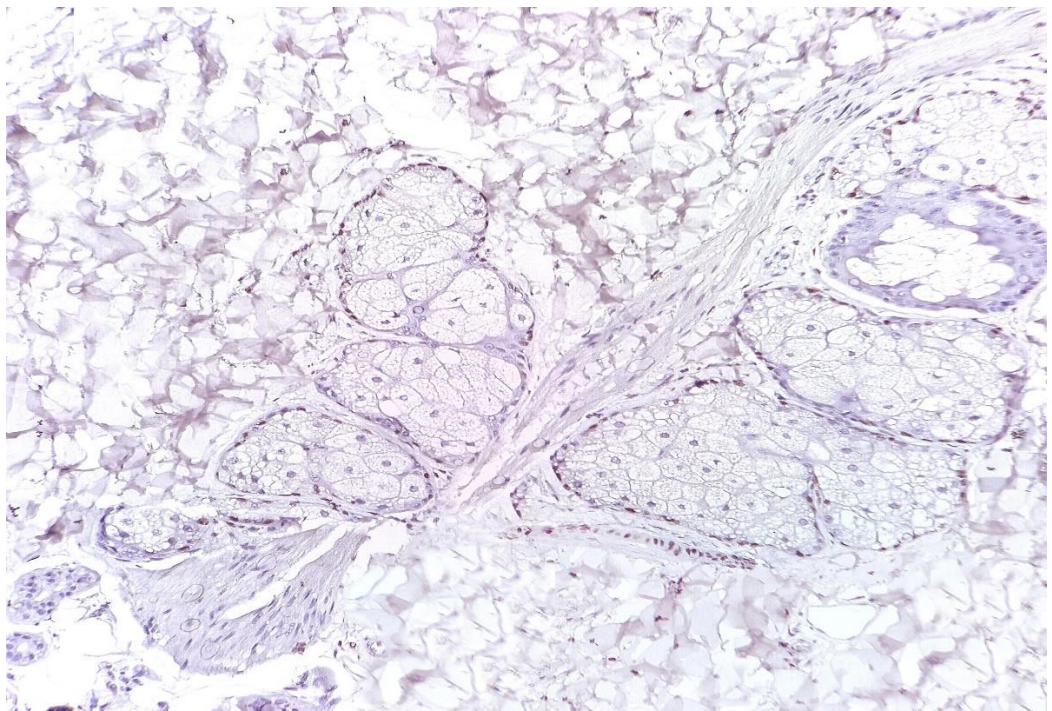


Рис. 4.22 – Слабка інтенсивність ядерної експресії в поодиноких камбіальних клітинах сальних залоз, кератодермія. *Mo a-Hu Estrogen Receptor-Alpha, Clone SP1*. 3б.: x 200.

Площа експресії ER $\alpha$  серед контрольної групи становила 11,62 (9,65; 13,06)%, морфогенез імуногістохімічних змін переважно локалізувався лише в ядрах клітин базального шару епідермісу (Рис. 4.23).

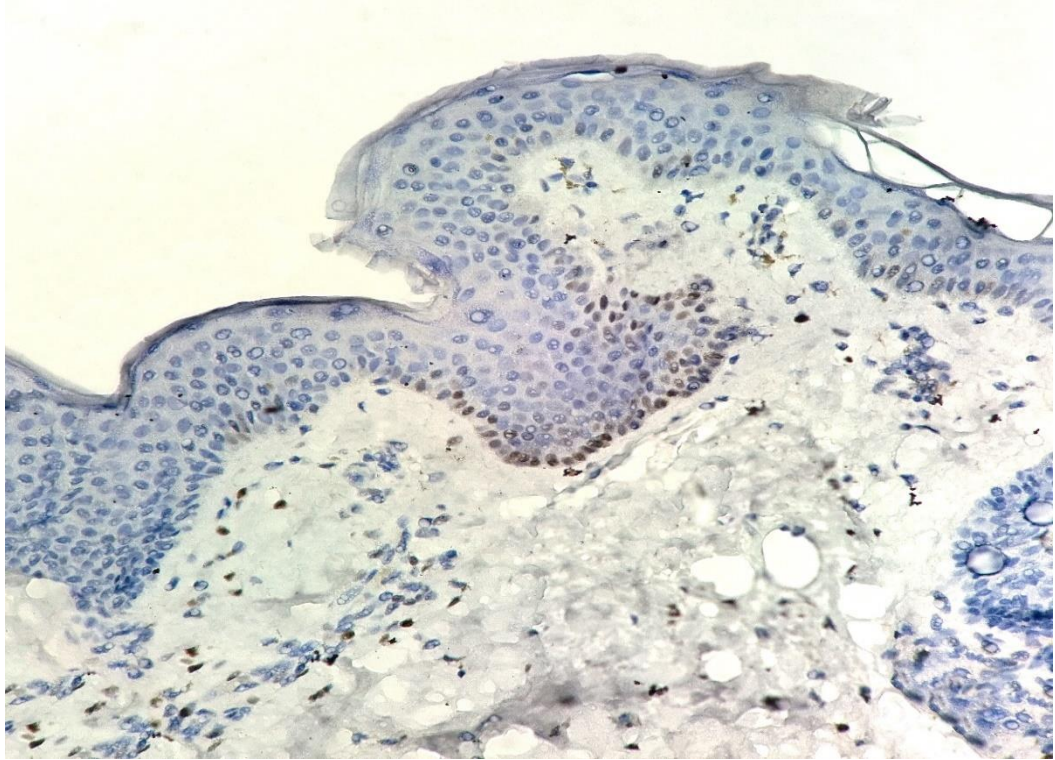


Рис. 4.23 – Локальна, слабка ядерна експресія серед епітеліоцитів базального шару, контрольна група. *Mo  $\alpha$ -Hu Estrogen Receptor-Alpha, Clone SP1*. Зб.: x 400.

Поява серед хворих на кератодермію гістологічних ознак акантозу та гіперкератозу на відміну від нормально функціонуючого епітелію, може бути пов'язана зі зменшенням площі  $\alpha$ -естроген залежних клітин в епітеліально-дермальному комплексі, та може свідчити про порушення балансу між десквамацією кератиноцитів та проліферативною активністю базальних клітин епідермісу.

Статистичний аналіз з використанням U-критерію Манна-Уїтні, у матеріалі досліджуваної групи хворих на кератодермію та клінічно неураженому епідермісі встановив достовірну різницю між площею та

інтенсивністю експресії ER $\alpha$  ( $U = 1,000$ ;  $p < 0,05$ ) зі збільшенням параметрів експресії серед контрольної групи (Рис. 4.24).

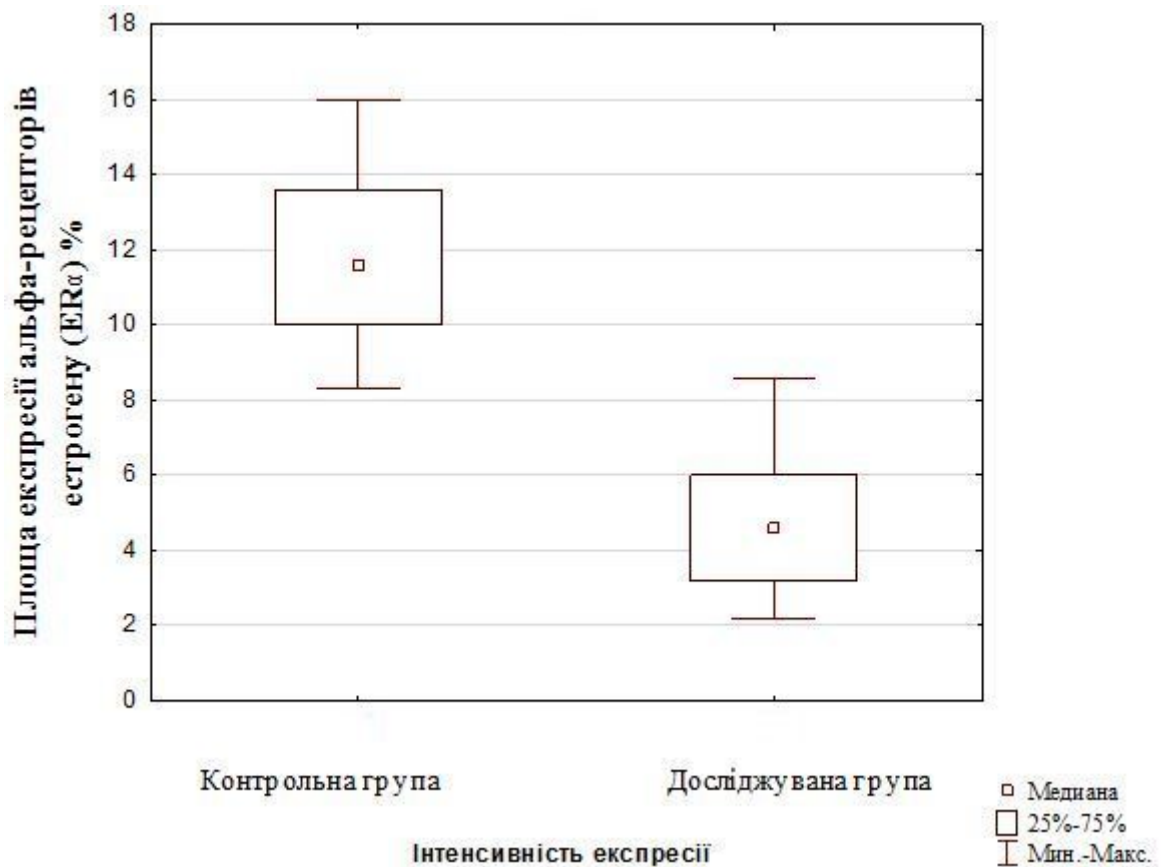


Рис. 4.24 – Показники медіани площі ядерної експресії ER $\alpha$  епітеліоцитів серед хворих на кератодермію та контрольної групи, в залежності від інтенсивності експресії.

## Резюме

Таким чином, проведений морфологічний аналіз за допомогою сучасних методів дослідження дозволив визначити низку системних і локальних структурних змін шкіри, які характеризують перебудови епітеліальних клітин епідермісу, а також мікросудинного і сполучнотканинного компонентів дерми у хворих на КК. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератичний процес у пацієнтів даного контингенту не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від локальних змін морфо-функціонального стану епідермальних клітин моноцитарного походження

(клітин Лангерганса), фібробластів сосочкового шару дерми та їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції.

Матеріали даного розділу роботи опубліковано в наступних джерелах: [160, 161, 162].

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІКО-ДЕРМАТОСКОПІЧНО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

62 пацієнтки основної групи складають досліджувану вибірку, що безпосередньо потребує фармакологічної корекції як за рахунок акральних шкірних уражень, так і через наявність менопаузального тла. Незважаючи на однорідність даної групи в контексті клініко-анамнестичного аналізу з'являється необхідність в розподіленні контингенту основної групи на 2 підгрупи в залежності від варіанту патогенетичної обґрунтованості втручання. Стратифікація на даному етапі також обумовлена тим, що частина пацієнток відмовилася від застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ) або мала ряд абсолютних чи відносних протипоказань до активного медикаментозного втручання. Варто зазначити, що відмова від гормональної замісної терапії часто обумовлена суб'єктивними чинниками, що включають страх можливих онкологічних і серцево-судинних ускладнень, ризики розвитку побічних ефектів, загальне негативне ставлення до гормональних препаратів, часто, за рахунок власних індивідуальних суджень. Останні виникають через не достатню або хибну інформованість щодо цих фармакологічних агентів, що і стає основою для «гормонофобічних» упереджень. Ряд абсолютних та відносних протипоказань визначено відповідно додатку 4 до чинного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17 червня 2022 року № 1039).

Таким чином, варіант корекції менопаузи, як основного підґрунтя до формування кератодермії, стало ключовою ознакою до подальшого виокремлення підгруп. Схема лікування першої підгрупи (Ia; n=32) представлено комплексним багатовекторним алгоритмом, що включає

застосування МГТ, антиоксиданту ( $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти) та топічного кератолітичного агента (сечовина 30%). Когорті пацієток другої підгрупи (Ів; n=30), за рахунок вищезазначених передумов, з метою корекції клімактерію призначено системний негормональний фітотерапевтичний засіб та топічний агент (екстракт циміцифуги+ крем з 30% сечовиною).

Розглянемо більш детально алгоритм терапії для обох підгруп. Терапевтичний режим МГТ для Іа підгрупи представлено комбінованим застосуванням трансдермального естрадіолу та системного прогестерону. Гормональні та клінічні особливості різних етапів клімактерічного періоду зумовлюють диференційовані підходи до призначення МГТ в перименопаузі та постменопаузі, алгоритм яких представлено на рис. 5.1. та рис. 5.2.

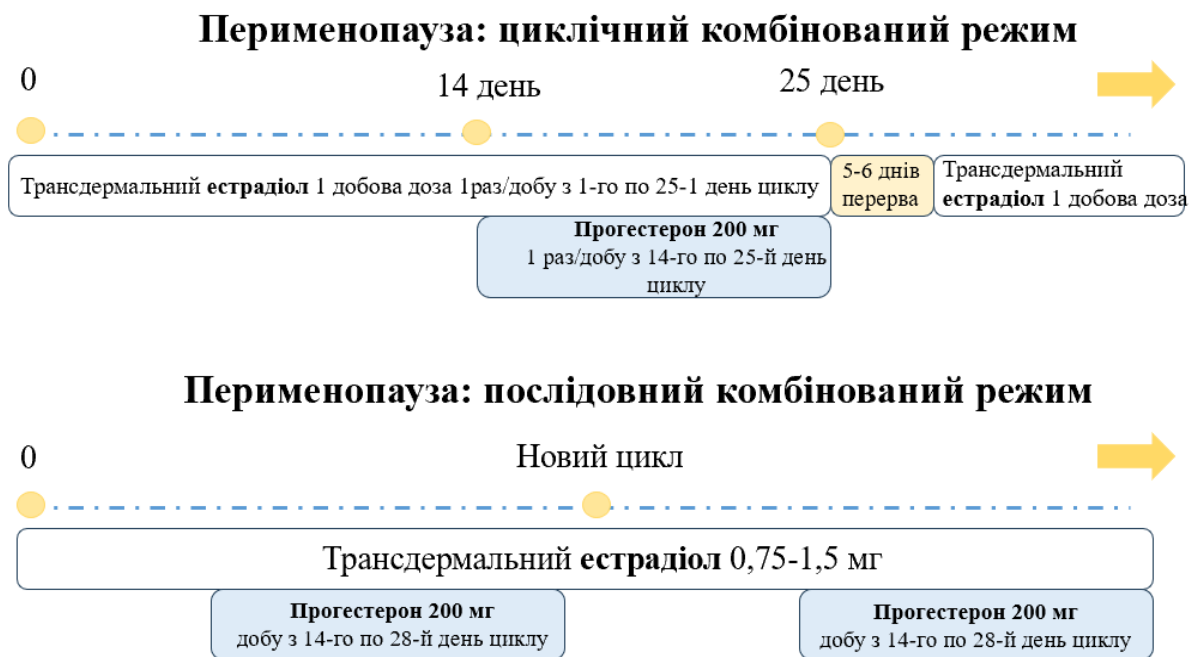


Рис. 5.1 – Схема призначення МГТ у період перименопаузи: варіант циклічного та послідовного (для жінок з відсутністю менструального циклу не менше 6 місяців) комбінованого режиму.

У періоді менопаузального переходу, починаючи з появи перших клімактерічних симптомів і до 12 місяців після останньої спонтанної

менструації, знаходиться 3 пацієнтки (n=3; 9,4%) з підгрупи I. Тоді як більшість пацієнок перебуває в стані постменопаузи (n=29; 90,6%), що відповідає періоду після завершення менструальної функції.

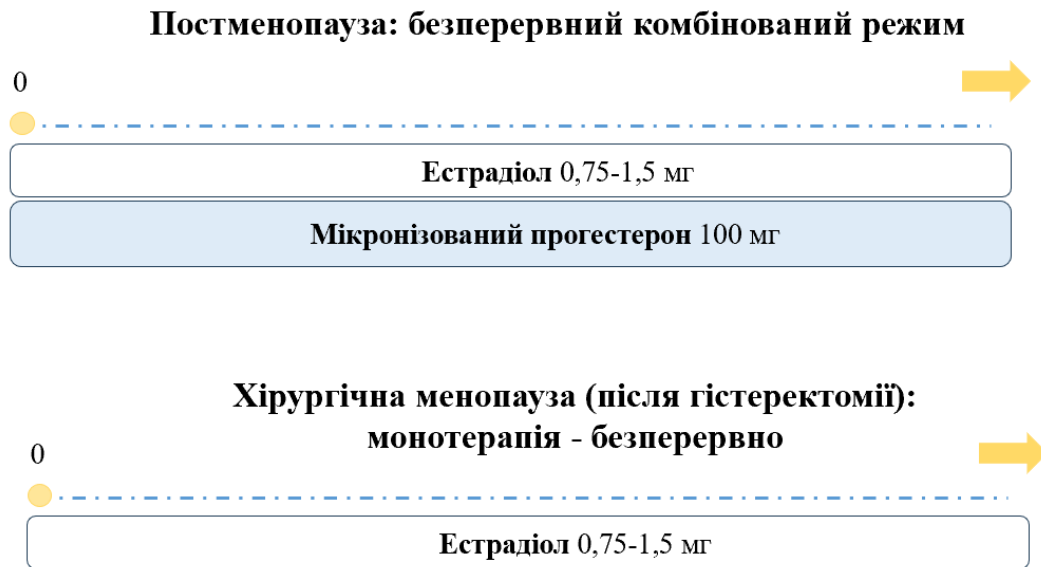


Рис. 5.2 – Схема призначення МГТ у період постменопаузи: варіант безперервного комбінованого режиму (для жінок з відсутністю менструального циклу протягом 12 місяців або після 12 місяців застосування послідовного режиму) та хірургічної менопаузи.

Додатково жінкам даної підгрупи рекомендовано прийом таблетованої форми  $\alpha$ -ліпоевої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг протягом 3 місяців. Доцільність застосування цього препарату ґрунтується на його патогенетичній спрямованості та відповідності механізмам розвитку патологічного процесу. Отримані власні дані, свідчать про наявний оксидативний дистрес та порушення рівноваги антиоксидантної системи захисту у пацієнок із проявами клімактеричної кератодермії. Тому, доцільним є використання препаратів, спрямованих на нейтралізацію вільних радикалів і зменшення оксидативного каскаду, підтримуючи метаболічний гомеостаз. Ліпосва кислота має загальновідомий антиоксидантний, протизапальний та

нейропротекторний ефект. Ці механізми реалізується як за рахунок прямої детоксикації вільних радикалів, зменшення оксидативного стресу, нітрозативного пошкодження білків, так і через стимуляцію підвищення рівня відновленого глутатіону, що функціонує як важливий клітинний антиоксидантний бар'єр. Паралельно із системною терапією, що охоплює різні патогенетичні вектори формування та підтримки клінічних проявів клімактеричної кератодермії, пацієнткам першої підгрупи було рекомендовано використання топічних середників. Так, засобом вибору для зменшення гіперкератотичних проявів на шкірі долоней та підшов у даної когорти пацієнток став крем, що містить 30% сечовини (SVR Xerial 30). Сечовина є природним хумектантом, що забезпечує зволоження рогового шару та підтримку бар'єрної функції. Використання даної речовини в різних концентраціях варіює за ефектом зволоження та можливою безпечною частотою використання: від незначного ксерозу, але великих ділянок шкіри (кількість сечовини від 2% до 10-12%) до виразних локальних гіперкератотичних проявів (15%-30% та більше). Враховуючи клінічні ознаки клімактеричної кератодермії з акцентом на гіперкератоз та локалізацію в акральних зонах, доцільним є призначення місцевих засобів із вмістом середньої/високої концентрації сечовини в режимі щоденного однократного нанесення. Комбінація кератолітичного та зволожувального впливу є ключовою для відновлення бар'єрної функції шкіри, пом'якшення зроговілих ділянок та підтримки оптимальної гідратації рогового шару. Тому, топічна терапія для когорти пацієнток даної підгрупи є не просто рутинним доглядом, а повноцінним етапом лікувальної тактики.

Альтернативна схема монотерапії II досліджуваної підгрупи представлена негормональним фітопрепаратом, що містить у своєму складі екстракт циміцифуги по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 3 місяців. Дія даного рослинного засобу опосередковано впливає на естрогенові рецептори, серотонінові та дофамінові шляхи, з частковим агоністичним впливом на  $\mu$ -опіатні рецептори. Саме за рахунок цих механізмів пояснюється

потенційний позитивний вплив на вазомоторні та психоемоційні реакції на тлі клімактерію. Місцева терапія у даній підгрупі також представлена топічним засобом з 30% сечовиною, як і для підгрупи Ia.

Аналізуючи ефективність запропонованих у дослідженні терапевтичних схем, логічним є першочерговий акцент на динаміку клінічних змін в обох підгрупах пацієток з клімактерічною кератодермією. Усі подальші етапи оцінювання результатів терапії проводилися через 3 місяці після її початку.

При цьому варто зупинитись окремо як в цілому на наявності ефлорисценцій на шкірі з урахуванням локалізації патологічного процесу, так і на ступені вираженості цих змін згідно m-PPASI. Після розподілу пацієток основної групи на підгрупи, розташування клінічних проявів на підошовних поверхнях згідно топографічної оцінки представлено на рис. 5.3 та 5.4.

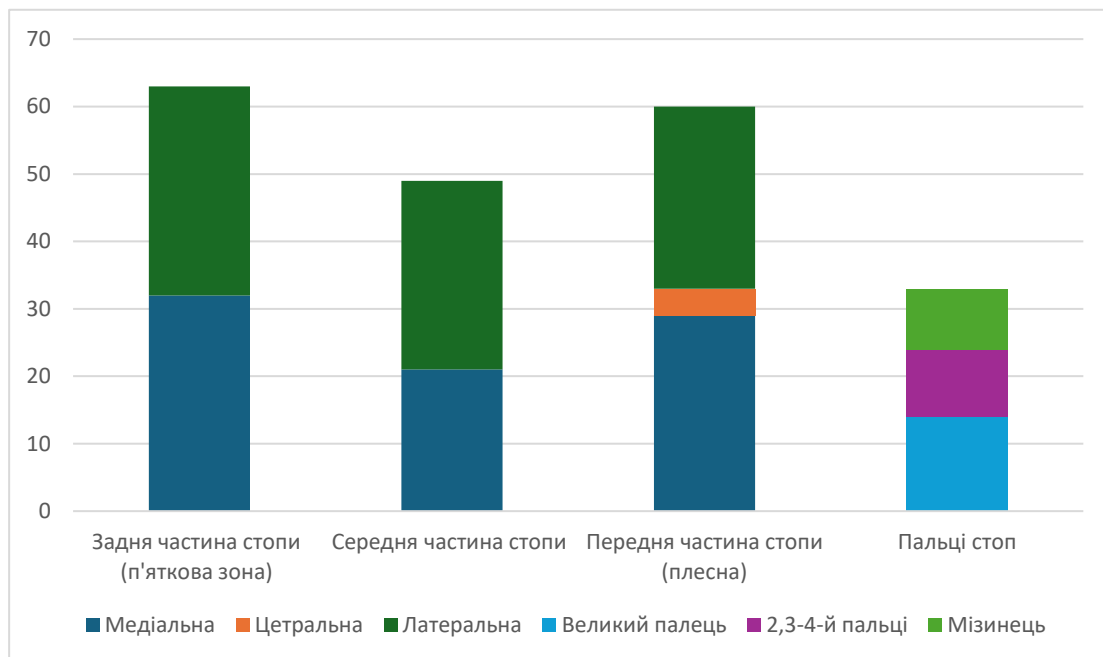


Рис.  
5.3

Локалізація клінічних проявів дерматозу у пацієток першої підгрупи перед початком комплексної терапії згідно топографічних характеристик підошовної поверхні стоп.

Для підгрупи Ia зони ураження визначаються наступним чином: п'яткова зони (медіальна та латеральна частина у 100% (n=32) та 96,8% (n=31)

відповідно), середньої частини стопи (медіальна (n=21; 65,6%), латеральна (n=28; 87,5%)), плесневої зони (медіальна (n=29; 90,6%), середня (n=4; 12,5%), латеральна (n=27; 84,3%) та пальців (великий палець (n=14; 43,7 %) , 2-3-4-й пальці (n=10; 31,2%), мізинець (n=9; 28,1%).

Топографічні особливості ураження підошовної поверхні стоп у представників Ів деталізовано на рис.5.4. Згідно представлених даних маємо наступний розподіл уражень серед вибірки: п'яткова зона (медіальна та латеральна частина у 100% (n=30) та 93,3% (n=28) відповідно), середньої частини стопи (медіальна (n=22; 73,3%), латеральна (n=24; 75%)), плесневої зони (медіальна (n=19; 63,3%), середня (n=2; 6,25%), латеральна (n=22; 73,3%) та пальців (великий палець (n=18; 60%), 2-3-4-й пальці (n=15; 50%), мізинець (n=7; 23,3%).

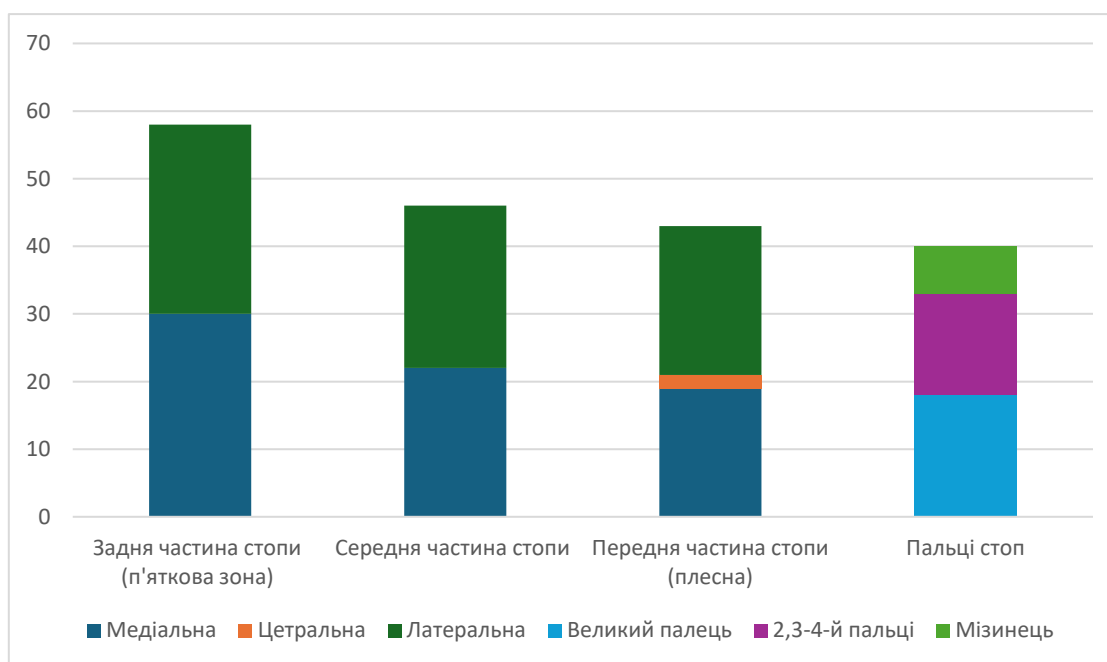


Рис. 5.4 – Локалізація клінічних проявів дерматозу у пацієток другої підгрупи перед початком прийому негормонального фітопрепарату згідно топографічних характеристик підошовної поверхні стоп.

Серед загальної когорти пацієток основної групи 5 осіб мали одночасні ураження як долонь, так і підошв. При розподілі на підгрупи, 2 (40%) пацієтки з відповідними ураженнями погодились отримувати комплексну

терапію, що включала МГТ, антиоксидант і топічний засіб, тоді як 3 (60%) особи розподілені до підгрупи Ів. На рис.5.5 представлені клінічні прояви уражень кистей згідно клінічної стратифікації. У підгрупі Іа ділянки тенару, гіпотенару, середньої частини та великого пальця залучена у 100% осіб (n=2), Ефлорисценції в межах інших пальців наявні в 1 представника (50%). Серед когорти Ів у 3 пацієнток (100%) є зміни в межах тенару та гіпотенару, тоді як у 2 (66,6%) присутні елементи висипу і в середній ділянці, у 1 – на великому та вказівному пальцях (33,3%).

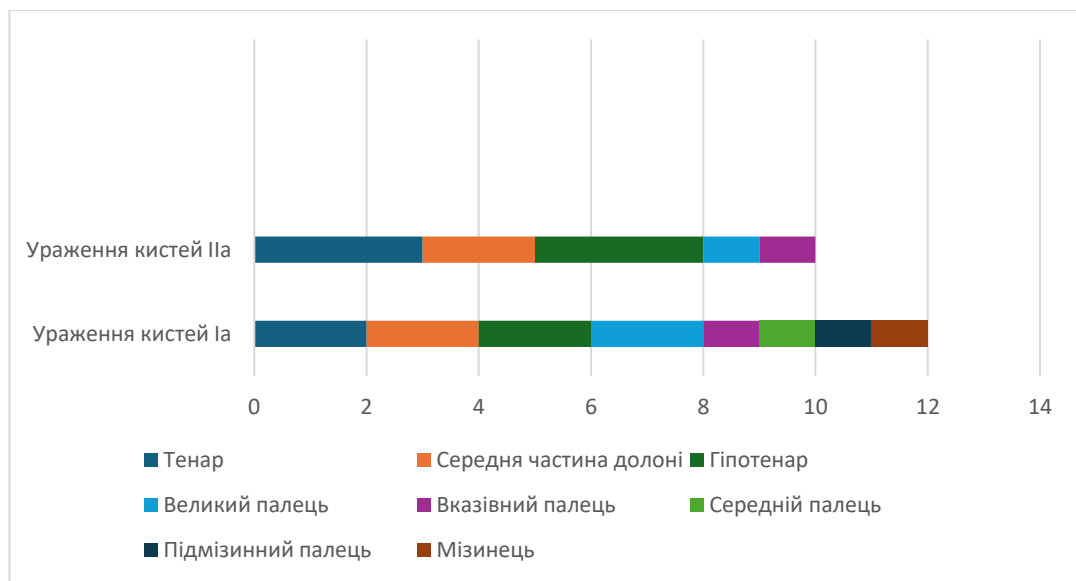


Рис. 5.5 – Локалізація клінічних проявів дерматозу у пацієнток обох підгруп перед початком лікування згідно ділянок ураження долонної поверхні кистей.

Через 3 місяці після спостереження та лікування в когорті Іа наявні фенотипові зміни для підошовної поверхні стоп, що представлені на рис. 5.6. При порівнянні реєстрації ефлорисценцій у відповідних ділянках до та після терапії, отримано наступні результати: п'ятова зона (медіальна та латеральна частина – менше на 78,1% та 83,9% відповідно); середня частини стопи (медіальна та латеральна частини – на 85,7% та 96,4%), плеснева зона (медіальна (на 72,4%), середня (на 25%), латеральна (на 77,7%) та пальці

(великий палець (на 85,7%), 2-3-4-й пальці (на 70%), мізинець (88,9%). Варто зазначити, що на першому етапі дослідники оцінюють безпосередньо наявність/відсутність патологічного процесу за локалізацією, без урахування ступеня змін та морфологічної оцінки.

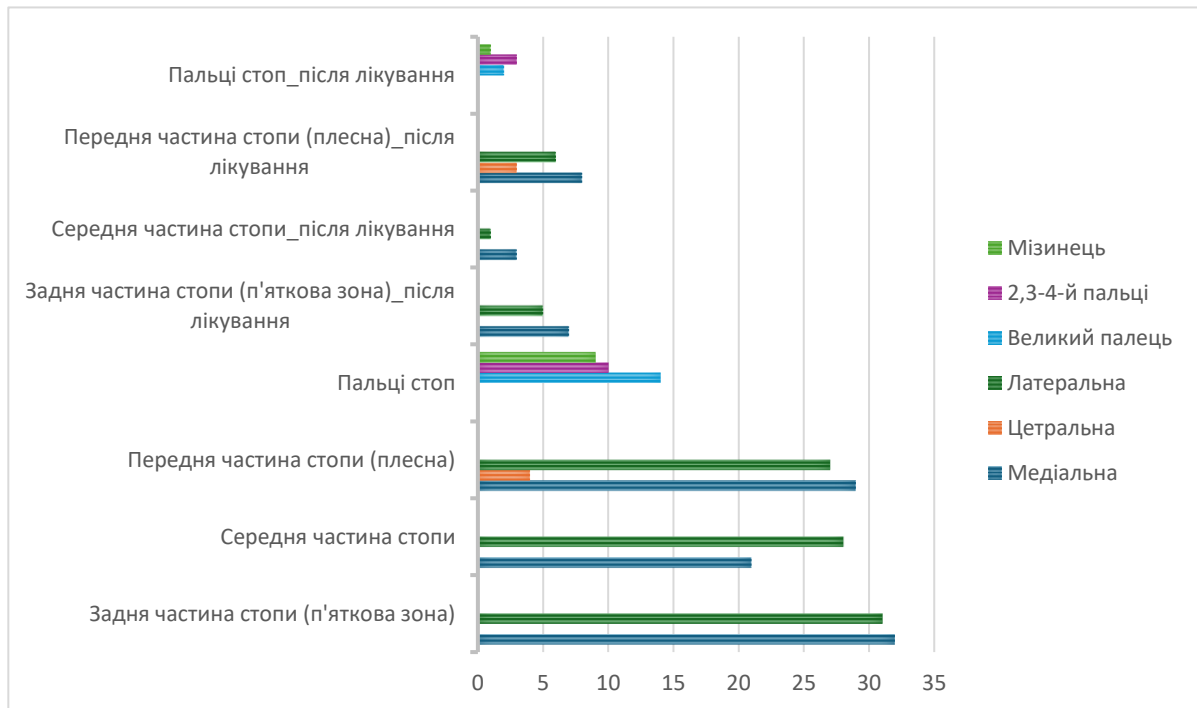


Рис. 5.6 – Локалізація клінічних проявів дерматозу на підошовній поверхні стоп у пацієток першої підгрупи в порівнянні до та після отримання комплексного лікування.

Тоді як в межах кистей, повне очищення шкіри від ефлорисценцій спостерігається у пацієток даної підгрупи в зоні тенар-середня частина долоні- пальці (вказівний, середній, підмизинний, мізинець) та на 50% позитивна динаміка на осі гіпотенар-великий палець (рис. 5.7). Отримані дані свідчать про досить показовий ефект від отриманої терапії, навіть на початковому етапі аналізу візуальних змін акральних ділянок.

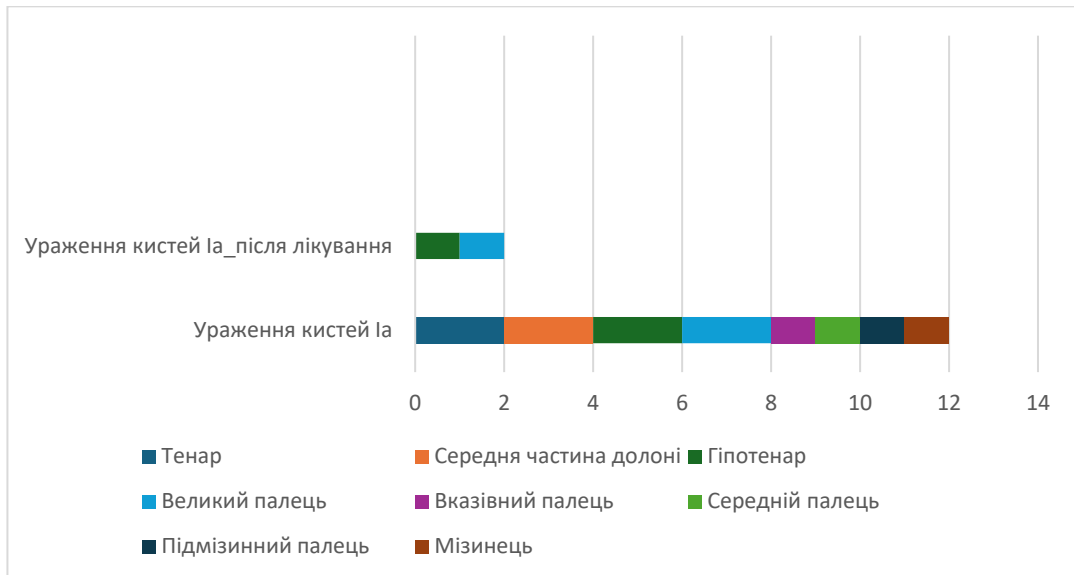


Рис. 5.7 – Локалізація клінічних проявів дерматозу на долонній поверхні стоп у пацієнок першої підгрупи в порівнянні до та після отримання комплексного лікування.

Отримані результати візуальної реєстрації патологічного процесу на шкірі акральних ділянок і щодо пацієнок, що корегували клімактерій за допомогою негормонального засобу. На рис. 5.8 представлені динамічні зміни в підгрупі Ів щодо збереження патологічного процесу у відповідних ділянках підошовної поверхні стоп.

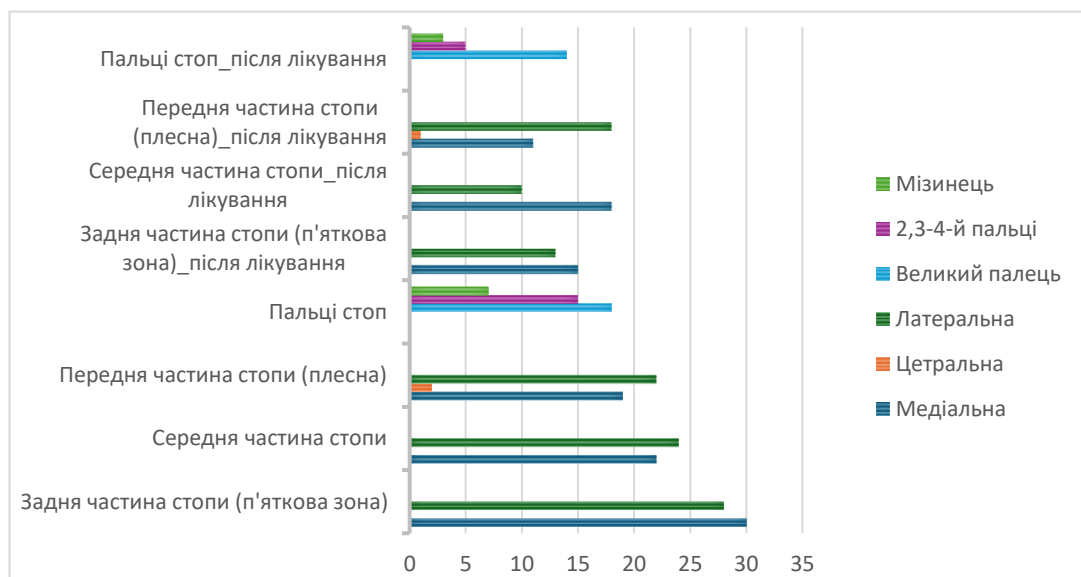


Рис. 5.8 – Локалізація клінічних проявів дерматозу на підошовній поверхні стоп у пацієнок другої підгрупи в порівнянні до та після отримання фітопрепарату та топічної терапії.

У ході порівняльного аналізу ефективності лікування в контексті змін патологічного процесу у відповідних ділянках, представлено наступні результати: п'яткова зона (медіальна та латеральна частина – менше на 50% та 53,6% залучення відповідно); середня частини стопи (медіальна та латеральна частини – на 18,2% та 58,3%), плеснева зона (медіальна (на 42,1%), середня (на 50%), латеральна (на 18,2%) та пальці (великий палець (на 22,2%), 2-3-4-й пальці (на 66,7%), мізинець (57,1%). На шкірі кистей повна відсутність уражень шкіри зареєстровано у всіх пацієнтів в межах серединної частини долоні-пальців (підмізинець, мізинець), у 2 осіб зберігаються зміни на шкірі тенара та гіпотенара, продовжують стабільно реєструватись морфологічні елементи на пальцях (великому, вказівному та середньому) (рис.5.9). Таким чином, навіть при якісному порівнянні впливу терапії на перебіг кератодермії, як патологічного процесу на шкірі, спостерігаємо більш виразний позитивний ефект саме у підгрупі пацієток, що отримували комплексну схему терапії.

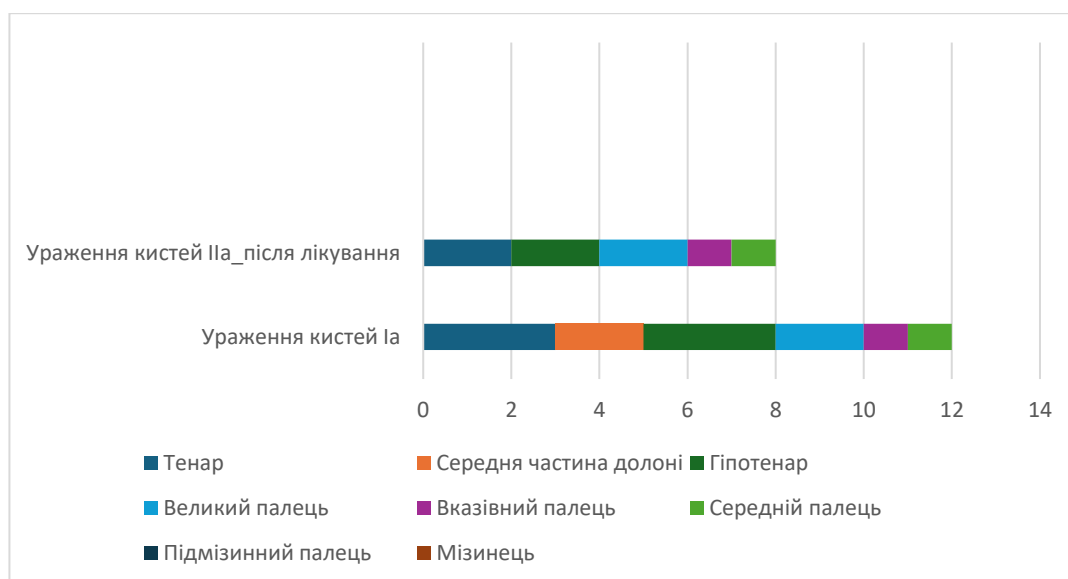


Рис. 5.9 – Локалізація клінічних проявів дерматозу на долонній поверхні стоп у пацієток другої підгрупи в порівнянні до та після отримання фітопрепарату та топічної терапії.

Медіана показника m-PPASI до лікування для узагальненого контингенту Ia підгрупи складає 8,6 (5,9-10,7), тоді як для Ib – 9,6 (6,7-16,5).

Оцінка ефективності терапії через 3 місяці з урахуванням індексу тяжкості шкірних покривів для акральних ділянок згідно окремих зон уражень в обох підгрупах представлено на рис.5.10 та 5.11.

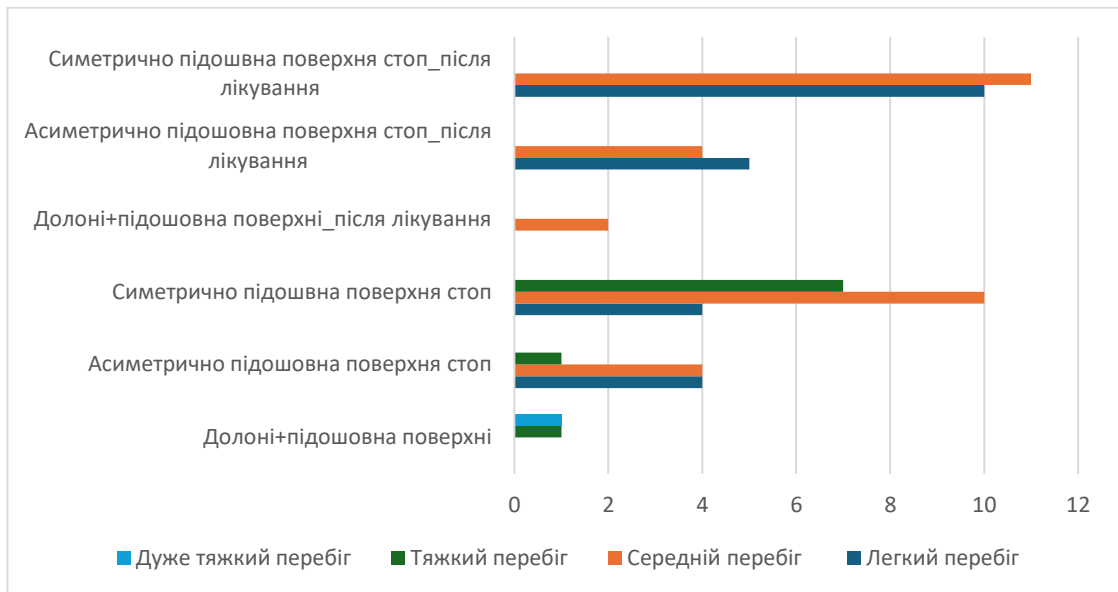


Рис. 5.10 – Ступінь вираженості клінічних проявів згідно m-PPASI та характеру локалізації вогнищ ураження у підгрупі Ia до та після лікування.

Так, при оцінці m-PPASI через 3 місяці після початку комплексного підходу із застосуванням МГТ, антиоксиданту та топічного засобу із сечовиною, у пацієток з ураженнями як долонь, так і підшов представлений медіаною 7,25 (6,8-7,7), що є характерним для середнього ступеню активності дерматозу, обидві пацієтки мали даний характер тяжкості процесу (100%). Модифікований індекс тяжкості дерматозу при наявності асиметричних ізольованих змін лише підшовної поверхні стоп відповідає легкому ступеню з медіаною 4,3 (2,1-6,1). Внутрішньогрупова варіабельність для цього контингенту представлена легким ступенем проявів у 5 (55,6%) осіб, середніми – у 4 (44,4%). Найбільш виразна за чисельністю вибірка пацієток із симетричними ураженнями стоп демонструє медіану індексу тяжкості дерматозу на рівні 5,9 (5-6,3). Отримані дані визначають перевагу хворих із середнім ступенем активності шкірних змін, тоді як загальний розподіл має наступний вигляд: легкий перебіг – 10 осіб (47,6%), середній перебіг – 11 осіб

(52,4%). Загальний показник m-PPASI після терапії для Ia склав 5,9 (4,3-6,3), що є верхньою межею легкого ступеню перебігу дерматозу.

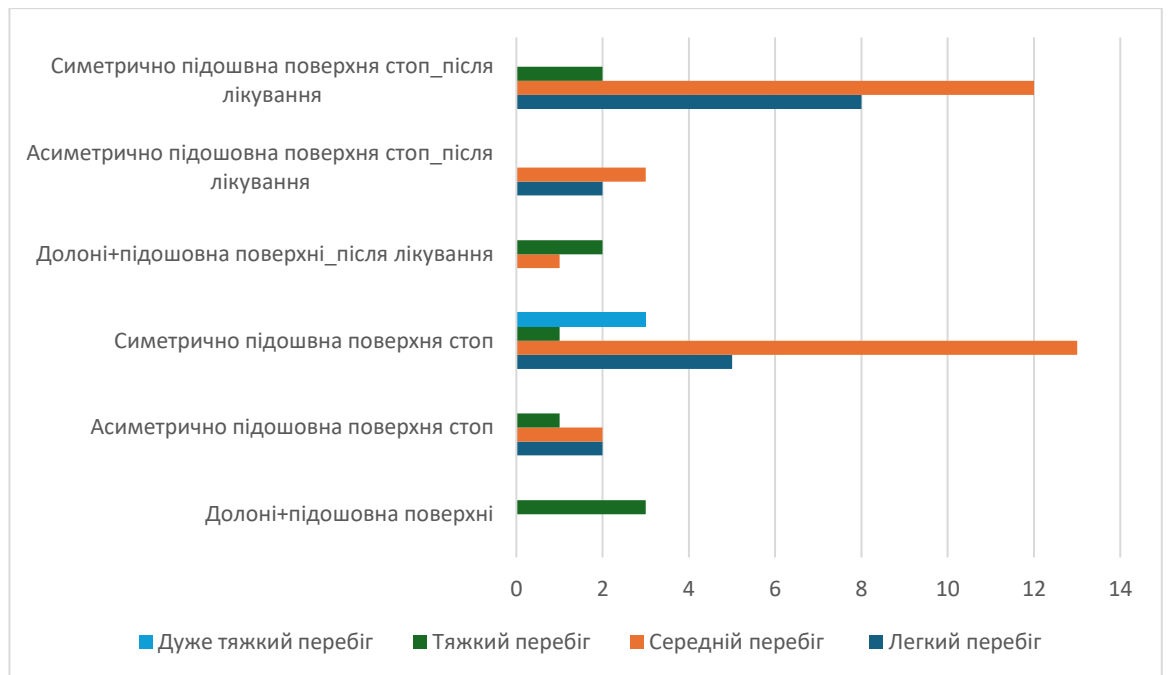


Рис. 5.11 – Ступінь вираженості клінічних проявів згідно m-PPASI та характеру локалізації вогнищ ураження у підгрупі Ib до та після лікування.

Таким чином, показник модифікованого індексу тяжкості, у даному випадку, проявів кератодермії, у контингенту жінок, що отримували МГТ, системно антиоксидант та топічний кератолітичний засіб демонструє статистично значущу ефективність: медіана зменшилась з 8,6 (5,9–10,7) до 5,9 (4,3–6,3) ( $Z = 6,9$ ;  $p < 0,05$ ). Медіанне зниження становило значення 2,7, що складає різницю на 31,4%.

Як зображено на рис. 5.11, показник m-PPASI серед пацієток Ib з ураженнями як долонь, так і підшов представлений медіаною 10,1 (9,5-10,85), залишаючись в межах середнього ( $n=1$ ;33,3%) та тяжкого перебігу ( $n=2$ ;66,7%). Модифікований індекс тяжкості дерматозу при наявності асиметричних ізольованих змін лише підшовної поверхні стоп відповідає середньому ступеню з медіаною 6,1 (3,5-7,3). Варіабельність в межах групи для цього контингенту представлена легким ступенем проявів у 2 (40%) осіб, середнім – у 3 (60%). Вибірка жінок із симетричними ураженнями стоп

демонструє медіану індексу тяжкості дерматозу на рівні 7,55 (4,7-9,8). Отримані дані визначають також перевагу хворих із середнім ступенем активності шкірних змін із наступним загальним розподілом: легкий перебіг – 8 осіб (36,4%), середній перебіг – 12 осіб (54,5%), тяжкий – 2 особи (9,1%). Загальний показник m-PPASI після терапії для Ів склав 7,55 (4,65-9,8), що відповідає середньому ступеня тяжкості уражень. Цей отриманий показник відповідає статистично достовірній різниці даного критерію до та після лікування ( $Z=6,7$ ;  $p < 0,05$ ). Медіанне зниження становило значення 2,7, що складає різницю на 21,4%. Таким чином, у першій підгрупі все ж спостерігається тенденція до більш вираженого зниження медіанного значення m-PPASI, ніж у другій підгрупі (31,4% проти 21,4%;  $U = 453$ ,  $p > 0,05$ ), хоча різниця між когортами не була статистично значущою.

При порівнянні суб'єктивного дискомфорту від наявного дерматозу, варто звернути увагу, що середній показник за опитуванням контингенту Іа склав  $7,3 \pm 0,32$ , а Ів –  $6,5 \pm 0,38$ . Тоді як після лікування оцінка за візуальною аналоговою шкалою для першої та другої підгрупи визначено як  $3,8 \pm 0,35$  ( $Z = 4,9$ ,  $p < 0,05$ ) та  $4,5 \pm 0,27$  ( $Z = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно. Різниця між підгрупами є статистично значущою ( $U = 260,5$ ;  $p < 0,5$ ), що демонструє більш суттєве зниження інтенсивності суб'єктивного сприйняття дискомфорту за ВАШ саме у вибірці Іа.

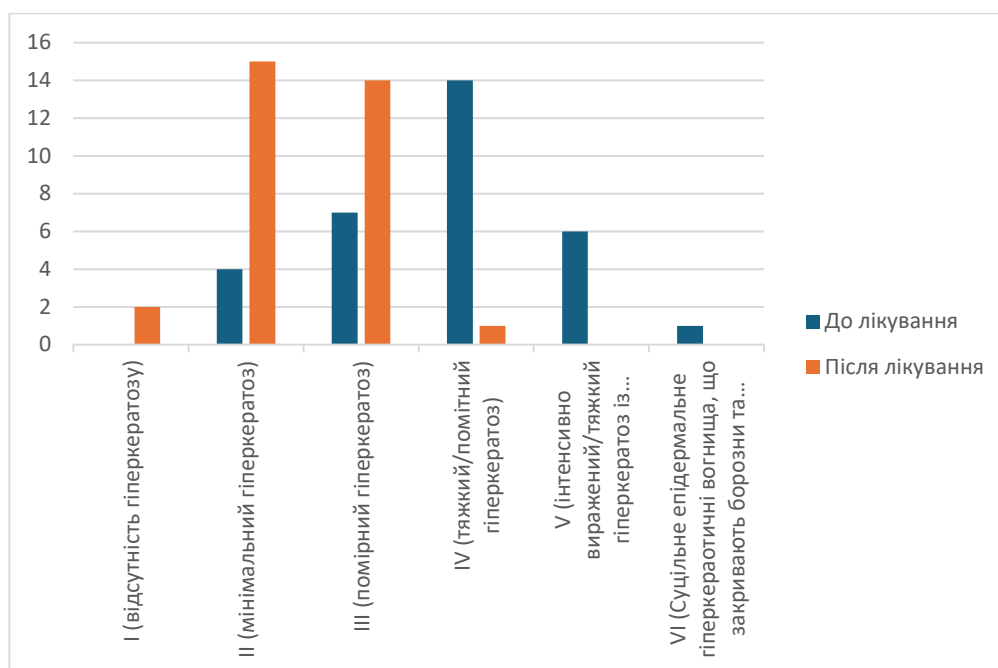


Рис. 5.12 – Розподіл контингенту хворих Ia згідно дерматоскопічного дослідження.

Аналізуючи результати дерматоскопічного обстеження після закінчення лікування маємо певні клінічні зміни. На рис. 5.12 представлено розподіл контингенту хворих першої підгрупи згідно оцінки дерматоскопічних патернів. Так, через 3 місяці після отримання МГТ, антиоксиданту та локального нанесення крему з сечовиною, 2 (6,25%) пацієнтки Ia підгрупи демонструють відсутність кератозу, що відповідає I рівню кератинізації згідно дерматоскопічних критеріїв (рис.5.13). До початку лікування в досліджуваній підгрупі даного ступеню кератинізації взагалі зафіксовано не було. Зміни в межах II рівня після лікування представлені у більшості когорти – 15 осіб (46,8%), у порівнянні із вихідними даними до початку комплексної терапії лише 4 хворі (12,5%) мали мінімальні гіперкератотичні прояви. Помірний ступінь дерматоскопічних змін, що відповідає III рівню кератинізації, візуалізується у 14 пацієнток (43,8%), хоча до терапії лише 7 осіб (21,9%) мали відповідні прояви.

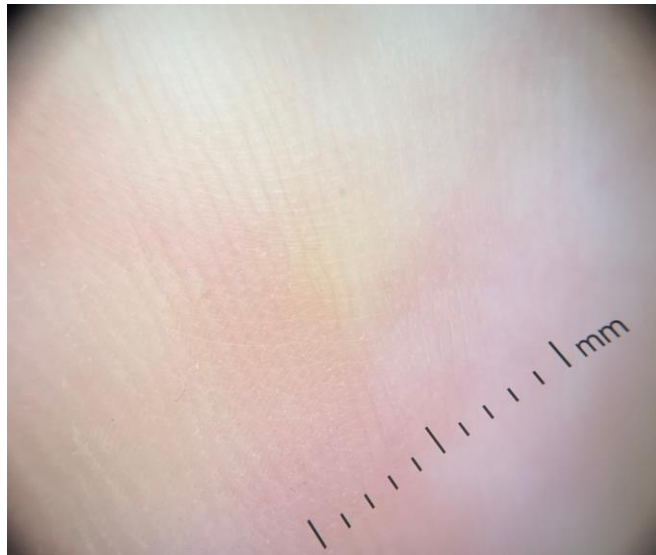


Рис. 5.13 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає I рівню гіперкератотичних змін у пацієнтки Ia підгрупи. Представлені динамічні зміни після лікування у хворої, яка на доінтервенційному етапі мала помірний гіперкератоз (III рівень).

Меншість у підгрупі Ia складає жінка із тяжким гіперкератозом ( $n=1;3,1\%$ ), дерматоскопічне зображення якої представлено на рис.5.14. Тоді як перед лікуванням IV ступінь дерматоскопічних змін було зафіксовано у переважної більшості контингенту – 14 жінок (43,8%). Також при оцінці проведеної терапії у досліджуваній вибірці Ia, не виявлено максимально інтенсивних гіперкератотичних змін у вигляді V чи VI рівня.

Таким чином, результати отримані після лікування першої підгрупи демонструють клініко-дерматоскопічну ефективність як за рахунок відсутності найактивніших гіперкератотичних змін, так і через домінування у вибірці уражень II-III ступеню. Порівнюючи вихідні дані та отримані зображення після терапії, реєструємо клінічні зрушення в бік позитивної динаміки, що додатково свідчить про відповідність лікувального алгоритму патогенетичним механізмам дерматозу.

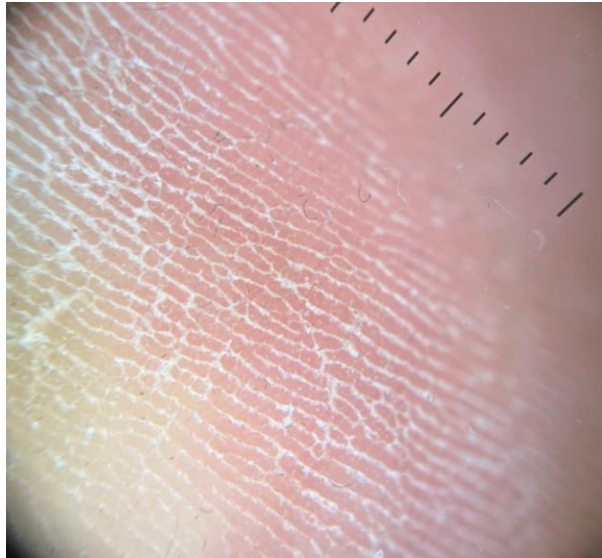


Рис. 5.14 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає IV рівню гіперкератотичних змін у пацієнтки Іа підгрупи. Представлені динамічні зміни після лікування у хворої, яка на доінтервенційному етапі мала прояви максимальної градації (VI - суцільне епідермальне гіперкератотичні вогнища, що закривають борозни та гребні).

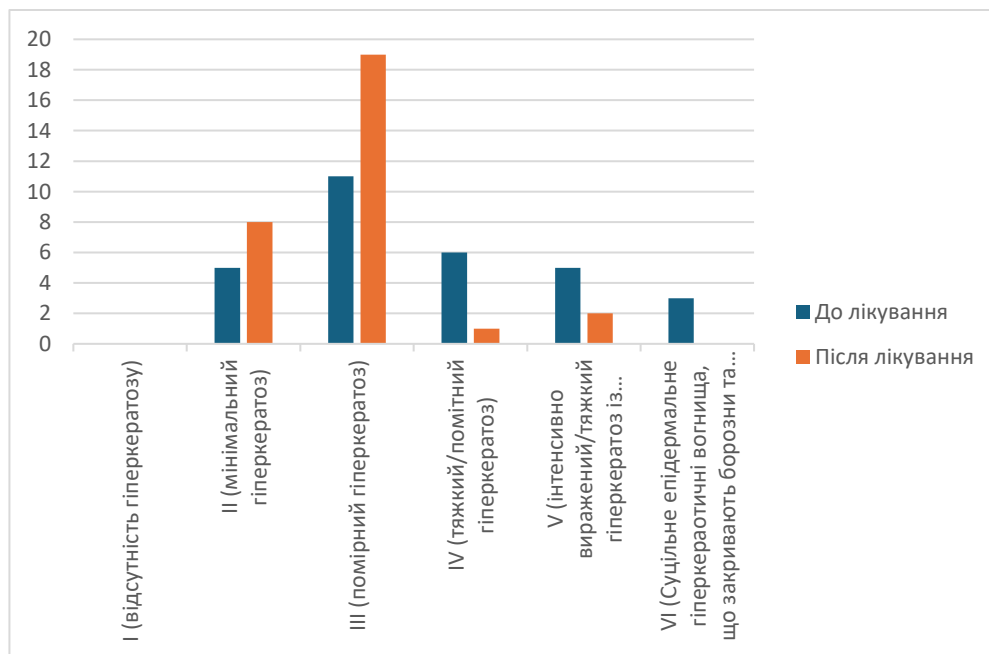


Рис. 5.15 – Розподіл контингенту хворих Ів згідно дерматоскопічного дослідження.

У підгрупі Ів відсутність гіперкератозу після терапії не зафіксовано у жодної досліджуваної особи (рис. 5.15). Тоді як кількість пацієток із

мінімальними проявами складає 26,7 % (n=8), до початку лікування даний рівень уражень мало лише 5 жінок (16,7%).

Варто акцентувати увагу, що підгрупа Ів, контингент якої отримувал альтернативний негормональний засіб та топічний крем із 30% сечовиною, також демонструє у більшості помірні гіперкератичні прояви (n=19; 63,3%), у порівнянні із вибіркою до лікування (n=11;36,7%). Після 3-х місячного терапевтичного циклу 1 особа (3,33%) все ж має акральні зміни в межах важкого/помітного гіперкератозу, а підошовні поверхні 2 жінок (6,67%) продовжують характеризуватись інтенсивно вираженими ефлорисценціями V рівня. При цьому до початку лікування в когорті підгрупи Іа максимальні зміни V та VI визначено у 5 (16,7%) та 3 (10%) осіб відповідно.

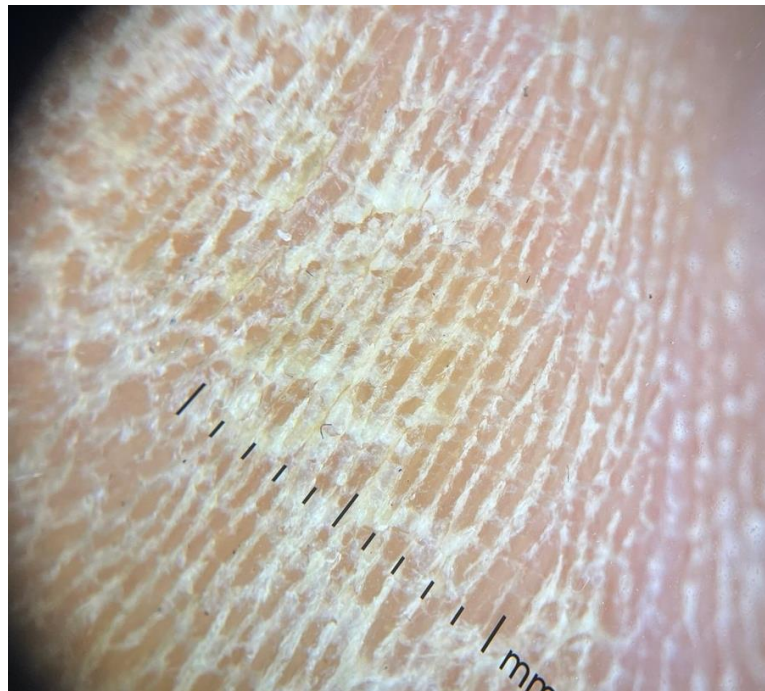


Рис. 5.16 – Дерматоскопічне зображення вогнища клімактеричної кератодермії, що відповідає V рівню гіперкератотичних змін у пацієнтки Ів підгрупи. Представлені динамічні зміни після лікування у хворої, яка на доінтервенційному етапі мала максимальні суцільні гіперкератотичні зміни (VI рівень).

Таким чином, у другій підгрупі спостерігаємо на тлі переважання осіб із ІІІ (помірним) ступенем гіперкератозу, жінок із більш виразними проявами кератодермії. Загалом, така тенденція хоч і свідчить про позитивний клініко-дерматоскопічний ефект лікування на дерматоз, проте відсутність повного очищення шкірних покривів серед контингенту вибірки та наявність осіб із тяжкими ураженнями дозволяє констатувати все ж частковий терапевтичний вплив алгоритму (фітопрепарат+топічний кератолітик).

Таблиця 5.1– Динаміка показники процесів спонтанної та стимульованої ОМБ в досліджуваних підгрупах

Показник, од. виміру	Іа підгрупа (n=32)		% величина різниці	Ів підгрупа (n=30)		% величина різниці
	До лікування (n=32)	Після лікування (n=32)		До лікування (n=30)	Після лікування (n=30)	
АФГ спонт., у.о. / г білка	4,33±0,25 (3,84-4,82)	2,88±0,16* (2,57-3,19)	-33,49%	4,05±0,24 (3,59-4,51)	3,39±0,23 (2,96-3,82)	-16,3%
АФГ стимул., у.о. / г білка	6,61±0,33 (5,96-7,26)	3,42±0,23* (2,97-3,87)	-48,3%	6,07±0,37 (5,34-6,8)	5,13±0,13* (4,88-5,38)	-15,5%
КФГ спонт., у.о. / г білка	3,35±0,26 (2,84-3,86)	2,12±0,09* (1,94-2,3)	-36,7%	4,05±0,45 (3,17-4,93)	3,29±0,18 (2,94-3,64)	-18,8%
КФГ стимул., у.о. / г білка	3,74±0,22 (3,31-4,17)	2,94±0,11* (2,72-3,16)	-21,4%	5,01±0,46 (4,12-5,9)	4,0±0,22 (3,57-4,43)	-20,2%

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з вихідними значеннями.

Порушення біохімічної рівноваги на рівні функціонування процесів ОМБ в бік розбалансування адаптаційно-компенсаторних механізмів, стало одним із ключових акцентів до створення комплексного лікувального алгоритму. Саме тому, пацієнтки першої підгрупи отримували системно  $\alpha$ -ліпоєву (тіоктову) кислоту як патогенетично обґрунтований засіб, хоча і в розрізі ад'ювантної терапії до МГТ.

Основні динамічні зміни маркерів ОМБ представлені в таблиці 5.1. Так, згідно отриманих даних після лікування, в когорті пацієток першої підгрупи, що отримували МГТ, антиоксидант та місцевий засіб, спостерігається

статистично достовірні зниження ( $p < 0,05$ ) АФГ та КФГ, як в межах стимульованого, так і спонтанного окислення. Така тенденція до зниження характеризується наступними відсотковими значеннями: маркери спонтанної модифікації -33,49% та -36,7% для АФГ та КФГ відповідно, показники стимульованої реакції -48,3% для АФГ, -21,4% - для КФГ.

Таблиця 5.2 – Динаміка показників антиоксидантного захисту у пацієнтів в досліджуваних підгрупах

Показник, од. виміру	Іа підгрупа (n=32)		% величина різниці	Ів підгрупа (n=30)		% величина різниці
	До лікуванн я (n=32)	Після лікуванн я (n=32)		До лікуванн я (n=30)	Після лікуванн я (n=30)	
ГЛУВ, мкг/мл	7,2±0,71 (5,81-8,59)	10,8±0,23* (10,35-11,25)	+50%	5,98±0,68 (4,65-7,31)	6,86±0,29 (6,29-7,43)	+14,8%
ГЛУо, мкг/мл	2,43±0,07 (2,29-2,57)	1,96±0,07* (1,82-2,1)	- 19,3%	2,31±0,06 (2,19-2,43)	2,49±0,06* (2,37-2,61)	+7,8%
Відношення відновлені/ окислені форми, у.о.	2,96±0,3 (2,37-3,55)	5,5±0,23* (5,05-5,95)	+85,8%	2,59±0,3 (2-3,18)	2,75±0,13 (2,5-3)	+6,2%
СОД, у.о./мг білка/хв.	8,59±0,52 (7,6-9,58)	18,1±0,53* (16,97-19,05)	+110,7%	7,25±0,48 (6,31-8,19)	7,52±0,47 (6,6-8,44)	+3,72%

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з вихідними значеннями.

Результати динаміки маркерів ОМБ серед контингенту Ів також демонструють зміни. Проте лікувальна схема для даної досліджуваної вибірки не передбачала антиоксидантної терапії. Тому, після застосування негормонального фітопрепарату та лише топічного кератолітику, не спостерігається статистично достовірного результату ( $p > 0,05$ ) як для стимульованого, так і спонтанного окислення. Відсоткова різниця змін показників спонтанної модифікації склала - 16,3% та -18,8% для АФГ та КФГ відповідно, показника КФГ стимульованої

реакції -20,2%. Незважаючи на статистично достовірну різницю до та після лікування АФГ стимульованого (-15,5%), відсоткове значення такого зниження все ж не перевищує показники у першій підгрупі. Таким чином, саме у контингенту Ia після застосування комплексної терапії об'єктивно відзначається позитивна динаміка щодо нормалізації адаптивної відповіді та відновлення адаптаційних резервів.

У свою чергу, у таблиці 5.2 представлені зміни функціонування ланок антиоксидантної системи для обох підгруп, до та після відповідних терапевтичних втручань.

При застосуванні комплексного підходу у лікуванні пацієток Ia підгрупи з МГТ та антиоксидантом визначено достовірне підвищення рівня відновленого глутатіону на 50 % ( $p < 0,05$ ). Тоді як у вибірці Ib спостерігається статистично не достовірна тенденція до зростання рівня відновленого глутатіону лише на 14,8 % ( $p > 0,05$ ). При цьому рівень ГЛУо достовірно знизився у контингенту підгрупи Ia (-19,3%;  $p < 0,05$ ) та виріс на +7,8% ( $p < 0,05$ ) серед жінок, що отримували схему лікування без антиоксиданту. Співвідношення ГЛУв/ГЛУо у першій підгрупі представлене статистично достовірним приростом на 110,7% ( $p < 0,05$ ), проте в другій підгрупі відзначено менш виразну динаміку цього показника (+6,2%;  $p > 0,05$ ). Показники СОД після лікування із залученням антиоксиданту теж демонструє статистично достовірне зростання. Так, згідно даних відображених в таблиці 2, наявне підвищення даного маркеру на 110,7% ( $p > 0,05$ ) серед когорти Ia, а в другій підгрупі маємо приріст лише на 3,72% ( $p > 0,05$ ) без статистичної достовірності. Отже, отримані результати показників біохімічного гомеостазу підтверджують тезу щодо доцільності застосування антиоксиданту в менеджменті клімактеричної кератодермії, з огляду на зростання адаптаційного резерву, зниження активності оксидативних процесів та, у цілому, відновлення функціонального стану антиоксидантної системи.

Особливої уваги заслуговують результати анкетування щодо оцінки дерматологічного індексу якості життя та тяжкості симптомів менопаузи після отримання лікування. Показник DLQI для першої підгрупи після терапії склав 4

(3-5,25), що свідчить про невеликий вплив на щоденне функціонування від наявного патологічного процесу на шкірі. Так, згідно рис. 5.17, 3 особи (9,4%) не мають жодного порушення дерматологічної якості життя, у більшості когорти присутній невеликий вплив (n=21; 65,6%) та 8 пацієток (25%) за результатом анкетування відповідають наявному середньому ступеню індукції дерматозу на суб'єктивне благополуччя.

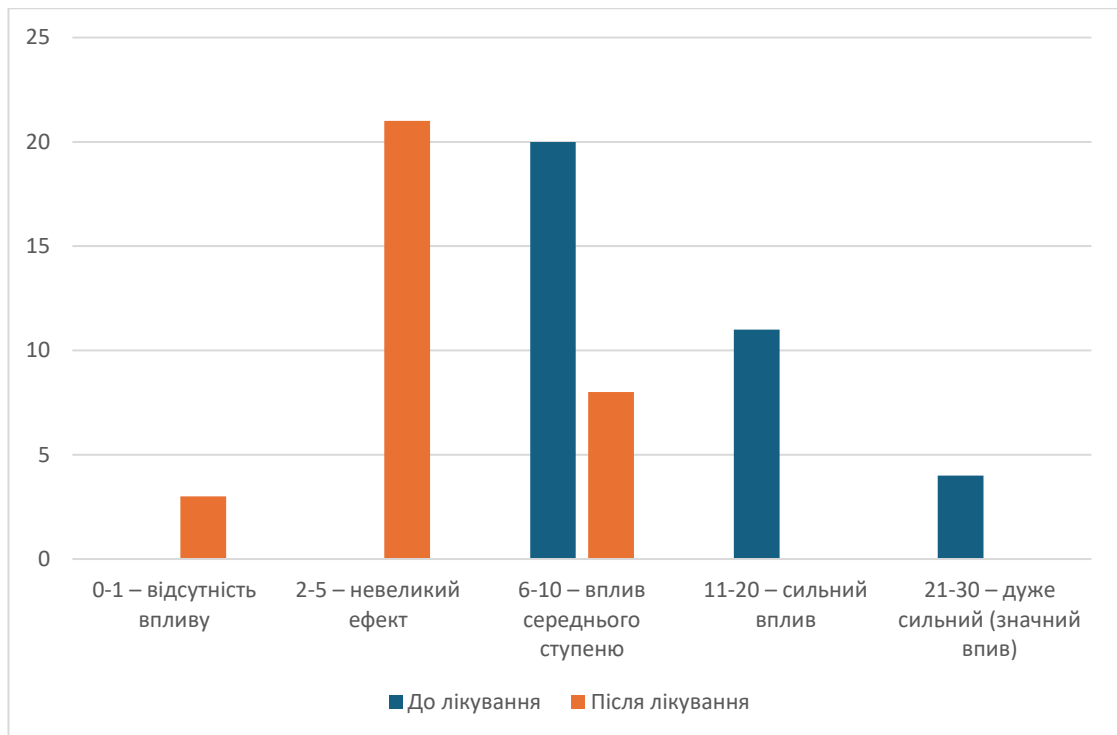


Рис. 5.17 – Динаміка змін результату стандартизованого опитувальника DLQI у пацієток першої підгрупи після комплексної схеми лікування.

При аналізі результату опитувальника DLQI до та після лікування в межах першої підгрупи, відзначається статистично достовірна різниця ( $Z=4,9$ ;  $p < 0,05$ ).

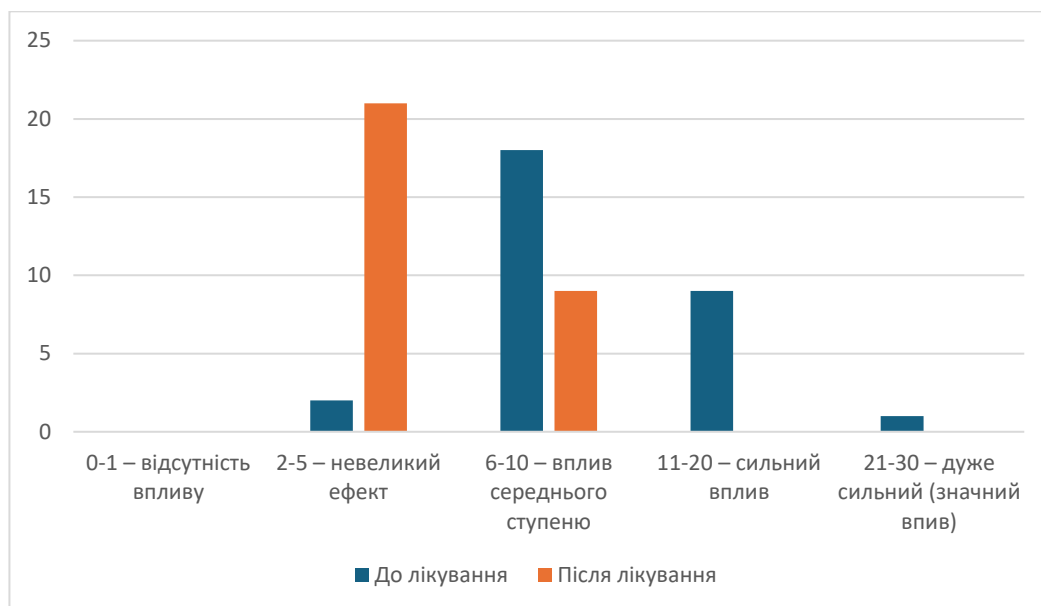


Рис. 5.18 – Динаміка змін результату стандартизованого опитувальника DLQI у пацієнок другої підгрупи після застосування негормональної фітотерапії та топічного кератолітику.

Тоді як для другої підгрупи після 3-місячного курсу лікування медіанне значення індексу якості життя склало 5 (3,25-6), що відповідає верхній межі невеликого впливу на функціональний стан пацієнта. Проте, при аналізі у підгрупах відзначається відсутність осіб, які б не повідомляли про вплив дерматозу на якість життя. При оцінці результату анкетування за DLQI до та після лікування в межах другої підгрупи, також спостерігається статистично достовірно різниця ( $Z=4,7$ ,  $p < 0,05$ ). Проте, не визначається статистично достовірна різниця між обома підгрупами при аналізі впливу дерматозу на якість життя після отриманої терапії ( $U = 406,5$   $p>0,05$ ). На думку дослідників, така відсутність різниці між підгрупами потенційно обумовлена суб'єктивністю інструменту оцінки якості життя, що є неминучим у межах самооцінювання пацієнтом власного стану.

Окрім кератодермії, що у контексті даної роботи є головним предметом дослідження, варто проаналізувати і динаміку менопаузальної симптоматики на тлі різних векторів лікувальних схем. Загальний показник MRS для першої підгрупи після 3-х місячної комплексної терапії з МГТ склав 5 (3,75-6,25). Цей

результат свідчить про досить позитивний ефект з переважанням слабких клімактеричних симптомів серед осіб в досліджуваній вибірці. Так, при оцінці міжнародної шкали MRS щодо симптомів менопаузи до та після лікування в межах першої підгрупи, відзначається статистично достовірна різниця ( $Z=4,9$ ;  $p < 0,05$ ) (медіанні значення до терапії та після – 10 (8,75-14) та 5 (3,75-6,25) відповідно).

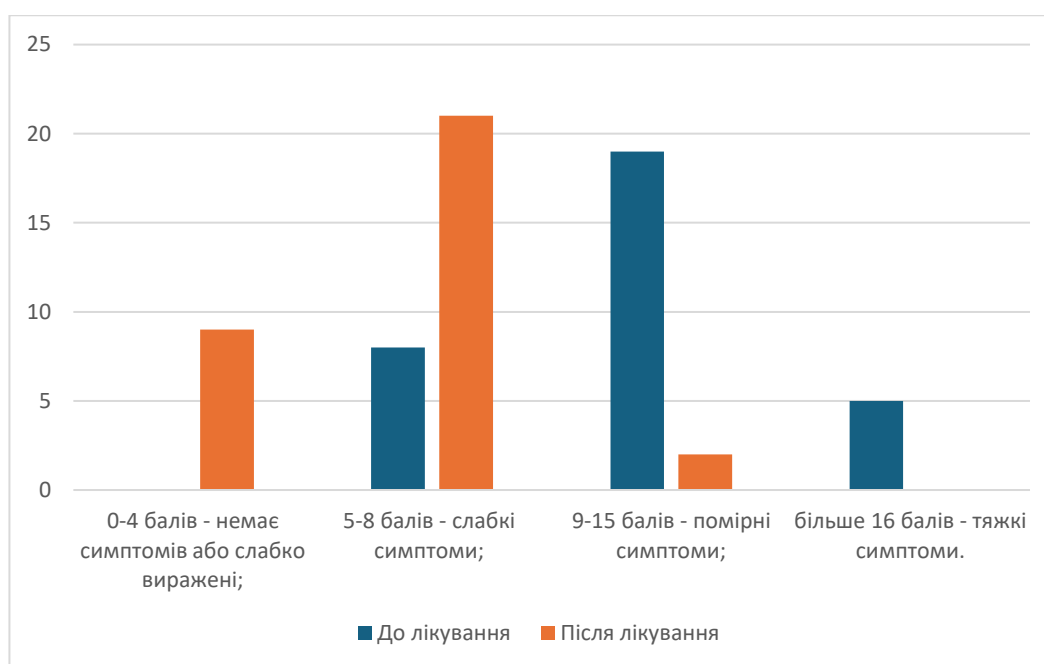


Рис. 5.19 – Динаміка змін результату оцінювання за шкалою MRS у пацієток першої підгрупи після комплексної схеми лікування.

Згідно рис. 5.19, у 9 осіб (28,1%) менопаузальна симптоматика або відсутня, або не перевищує 4 бали, слабо виражені змін визначено у 21 (65,6%) пацієнтки, тоді як помірне клімактеричне тло зберігається у 2 осіб (6,25%).

Аналізуючи результати за даною шкалою серед пацієток, що отримували альтернативну негормональну фітотерапію, в динаміці спостерігається також статистично достовірна різниця балів за MRS до та після лікування ( $Z=4,7$ ;  $p < 0,05$ ) (медіанні значення 15,5 (10,25-17) та 11 (9-13) відповідно). Проте, в другій підгрупі все ж відсутні респонденти, які б надали відповіді в межах суми 0-4 бали (тобто відсутність симптомів), але зберігається контингент ( $n=3$ ; 10%) з тяжкою

менопаузальною симптоматикою (рис. 5.20). Варто акцентувати увагу на статистично достовірній різниці ефективності лікування в обох підгрупах щодо клімактерію ( $U = 225, p < 0,05$ ), що вказує на більш доцільний та клінічно результативний протокол терапії саме у когорті Ia із застосуванням МГТ.



Рис. 5.20 – Динаміка змін результату оцінювання за шкалою MRS у пацієнок першої підгрупи після комплексної схеми лікування.

Таким чином, мультифакторний аналіз отриманих даних свідчить, що запропонована комплексна терапія в поєднанні МГТ, антиоксиданту та топічного кератолітику, демонструє більш виразну клініко-дерматоскопічну ефективність, зниження індексу m-PPASI та покращення показників біохімічного гомеостазу порівняно з негормональною схемою. Натомість фітопрепарат у комбінації з місцевою терапією забезпечує лише часткову позитивну динаміку, демонструючи перевагу патогенетично обґрунтованого комплексного підходу у менеджменті клімактерічної кератодермії.

Якщо підсумовувати, з метою створення та обґрунтування терапевтичного алгоритму ведення жінок із клімактерічною кератодермією, пацієнок основної групи розподілено на 2 окремі підгрупи, що відрізнялися

між собою спектром терапевтичних втручань залежно від наявності показань, протипоказань та готовності до застосування МГТ. Так, особи першої підгрупи отримували гормональну терапію, антиоксидант та топічний кератолітик (крем з 30% сечовиною), тоді як контингент другої – негормональний фітопрепарат та аналогічний місцевий засіб.

Отримані дані свідчать, що комплексна терапія, яка включає МГТ, системний антиоксидант та топічний кератолітичний засіб, забезпечує статистично значуще зниження тяжкості проявів кератодермії, що підтверджується зменшенням медіани m-PPASI з 8,6 до 5,9 та загальним зниженням показника на 31,4%, на відміну від альтернативної негормональної схеми, де покращення становило лише 21,4%. У підгрупі Ів також наявне статистично значуще покращення показника m-PPASI, однак загальний рівень тяжкості здебільшого залишається на середньому рівні. Це свідчить про менш суттєвий клінічний ефект від застосування фітопрепарату, порівняно з комплексною терапією, навіть попри відсутність статистично значущої різниці між групами.

Під час аналізу суб'єктивного відчуття дискомфорту, спричиненого дерматозом, встановлено, що середнє значення за результатами опитування становило  $7,3 \pm 0,32$  у пацієток підгрупи Іа та  $6,5 \pm 0,38$  у підгрупі Ів. Статистично значуща різниця між підгрупами ( $U = 260,5$ ,  $p < 0,5$ ) свідчить про виразне зменшення інтенсивності суб'єктивного дискомфорту за ВАШ саме у групі Іа.

У більшості пацієток підгрупи Іа ( $n=15$ ; 46,8%) після терапії визначалися лише незначні дерматоскопічні ознаки гіперкератозу. Натомість у вибірці Ів повний регрес не було зафіксовано в жодній пацієнтки, а частка жінок із мінімальними дерматоскопічними змінами становила лише 26,7% ( $n=8$ ).

Проведений аналіз маркерів ОМБ продемонстрував, що у пацієток першої підгрупи відбулося статистично значуще зниження показників АФГ та КФГ як у межах стимульованого, так і спонтанного окислення, із вираженим відсотковим

зменшенням (до -48,3% для окремих параметрів). На відміну від цього, у підгрупі Ів, що отримувала лише негормональний фітопрепарат і місцевий засіб, зниження маркерів оксидативного стресу було менш вираженим і здебільшого статистично недостовірним. Крім того, комплексна терапія забезпечила суттєве підвищення рівня відновленого глутатіону (+50%) та значуще покращення співвідношення ГЛУВ/ГЛУо (+110,7%), тоді як у підгрупі порівняння динаміка цих показників мінімальна та статистично незначуща.

Аналіз якості життя за опитувальником DLQI демонструє, що в обох підгрупах спостерігається статистично значуще покращення після лікування ( $p < 0,05$ ). Незважаючи на отримані результати, значущої різниці між підгрупами щодо показника DLQI після лікування не виявлено ( $U = 406,5, p > 0,05$ ), що вказує на подібний рівень суб'єктивного сприйняття позитивних змін у якості життя в обох вибірках.

Достовірна різниця між підгрупами щодо динаміки клімактеричних проявів за міжнародною шкалою MRS свідчить, що МГТ забезпечує більш суттєве клінічне поліпшення порівняно з альтернативною негормональною схемою ( $U = 225, p < 0,05$ ).

### **Резюме.**

Таким чином, мультифакторний аналіз отриманих даних свідчить, що запропонована комплексна терапія, представлена поєднанням МГТ, антиоксиданту та топічного кератолітику, демонструє більш виразну клініко-дерматоскопічну ефективність, зниження індексу m-PPASI та покращення показників біохімічного гомеостазу порівняно з негормональною схемою без застосування антиоксиданту. Фітопрепарат у комбінації з місцевою терапією забезпечує лише часткову позитивну динаміку, демонструючи перевагу патогенетично обґрунтованого комплексного підходу у менеджменті КК.

Матеріали даного розділу опубліковані в науковій праці: [159].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Клімактерична кератодермія (хвороба Хакстхаузена) – відноситься до групи набутих ДПК, та є однією з найбільш поширених, переважно серед жінок [1]. Так, за даними UK Pallavi та співавторів, шкірні прояви КК спостерігалися у (83,4%) жінок групи спостереження [2], що може свідчити про поширеність цього стану. Таким чином, якщо медична спільнота і, наразі лікарі різних спеціальностей, будуть не лише більше поінформовані стосовно цього дерматозу, але ще й розумітися на принципах надання допомоги, це дозволить не лише призвести до покращення стану шкіри, але й в цілому якості життя. Враховуючи нечисленність робіт останніми роками, присвячених визначеній темі, дослідження етіопатогенетичних ланок та особливостей залучення сучасних діагностичних методик, відкриває можливості до застосування нових та більш ефективних лікувальних засобів.

Відповідно до мети і для вирішення поставлених завдань протягом 2018-2026 років у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті було проведено дослідження жінок, які перебували на лікуванні у диспансерному відділенні КУ «ЗОШВКД м. Запоріжжя» ЗОР. Верифікація діагнозу відбувалась на основі клінічного (дерматологічного та гінекологічного) обстеження пацієнток, використання додаткових неінвазивних (біохімічне обстеження, дерматоскопія шкіри) та інвазивних методів дослідження (взяття біопсійного матеріалу з наступним патогістологічним та імуногістохімічним дослідженням). Окрім того, значна увага приділялась збору анамнестичних даних (включаючи анкетування) – з метою уточнення тривалості та особливостей перебігу захворювання, оцінки впливу його на якість життя.

Лабораторний етап дослідження із визначенням біохімічних та імуноферментних показників проводився із залученням Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-

фармацевтичного університету. Морфологічна та імуногістохімічна діагностика виконувалась на базі лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, а також кафедри гістології Дніпровського державного медичного університету.

Оцінка загальноклінічних показників проводилися з метою виключення коморбідної соматичної патології. Оцінка біохімічних маркерів та імуноферментних показників проводилася з метою оцінки окисно-відновних процесів в організмі жінок та їх зв'язку з гормональним профілем пацієнток, подальшим вирішенням питання щодо необхідності корекції виявлених чи ні ендокринних змін.

В дослідження залучено загалом 127 жінок, з яких 92 – знаходилися на етапі перименопаузального переходу або менопаузи, 35 – репродуктивного віку. Таким чином, 35 осіб склали групу контролю, а 92 жінки було поділено на 2 групи – 62 пацієнтки з проявами КК – склали основну (I групу), 30 – без ознак ураження шкіри – групу порівняння (II група).

З 62 жінок основної групи гормональна терапія призначена 32 особам. У зв'язку з наявністю протипоказань або відмовою жінки від МГТ, 30 пацієнток отримували фітофармацевтичний препарат для лікування проявів менопаузального синдрому – циміцифугу. Таким чином, основна група була розподілена на 2 підгрупи (Ia та Ib).

При аналізі демографічних характеристик жінок було встановлено, що на момент проведення дослідження жінки основної групи згідно вікової класифікації за ВООЗ відповідали наступному розподілу: молодий вік (25-44) – 10 (16,1 %), середній (44-60) – 40 (64,5%), похилий (60-75) – 12 (19,4%) (рис.2.2) Загалом, вік пацієнток 1 групи коливався від 41 до 67 років, середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного ( $M \pm m$ )  $53,1 \pm 0,88$ . Даний показник для пацієнток 2 групи коливався від 40 до 68 років,

середнє арифметичне значення  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного ( $M \pm m$ )  $52,7 \pm 1,43$ . Порівнюючи обидві групи, можна побачити, що спостерігається перевага пацієток середньої вікової категорії в обох групах, що додатково свідчить про співставність досліджуваних вибірок. Група контролю представлена переважно особами молодого віку з межами від 23 до 39 років, середнім арифметичним віковим показником –  $33,17 \pm 0,77$ .

Тривалість менопаузи як ключового чинника появи патологічного процесу на шкірі, у 1 групі складає  $4,9 \pm 0,5$  років, а середній віковий показник маніфесту даного стану –  $48,1 \pm 0,5$  років. У групі порівняння середня тривалість менопаузи та вік на момент її початку склали  $5,08 \pm 0,7$  та  $47,7 \pm 0,9$  відповідно.

Отримані результати щодо досліджуваного контингенту осіб узгоджуються з глобальними тенденціями настання менопаузи, описаними в літературних джерелах.

Особливу увагу варто приділити початку виникнення клінічних проявів КК у контексті її асоціації з менопаузальними симптомами. Так, середній час від появи менопаузи, як в контексті гінекологічної симптоматики, так і вегетативного, сексуального або психогенного дискомфорту – до перших активних скарг щодо гіперкератотичних змін на шкірі підошовної поверхні стоп, склав  $1,76 \pm 0,18$  років. Це свідчить про необхідність ранньої діагностики даного стану як практичними спеціалістами, так і безпосередньо жінками, що знаходяться в періоді потенційного фізіологічного клімактерію, оцінюючи різні аспекти змін організму, включаючи шкірні покриви, необхідність повідомлення жінкам про можливі ознаки ураження шкіри.

Враховуючи можливий вплив тиску в місцях ураження стоп або долонь, як за рахунок професійної активності, так і проживання в умовах постійного фізичного навантаження в контексті домашнього господарства, було визначено співвідношення мешканок міста та сільської місцевості, відповідні показники склали 88,7% та 11,3%. Отримані дані можуть свідчити як про більшу

зацікавленість міського населення питаннями власного здоров'я, так і більшою доступністю мешканців міста до спеціалізованої допомоги.

Загальна професійна складова хворих 1 групи виглядає наступним чином: домогосподарки (n=13; 21%), вчителі та офісні працівниці (для обох категорій n=12; 19,4%), медичні сестри (n=10; 16,1%), продавчині (n=8; 12,9%), лікарі (n=7; 11,2%). Оцінюючи ці дані, можна прийти до висновку, що фізичне навантаження, механічний тиск на кінцівки може слугувати додатковою, фоновою характеристикою в структурі вираженості клінічних проявів кератодермії, навіть первинно асоційованої із клімактерієм.

Когорта осіб групи порівняння також демонструє варіабельність щодо фахової активності, при цьому кількість жительок міста (73,3%) та села (26,7%) в цілому є подібною.

Класичні клінічні прояви КК передбачають появу типових змін на шкірі долонно-підшовної ділянки у вигляді гіперкератотичних бляшок з чіткими межами, явищами еритеми та інфільтрації. З прогресуванням процесу відбувається периферичне поширення уражень із виразним потовщенням шкіри, що провокує появу глибоких тріщин. Поява останніх супроводжується больовими відчуттями, особливо під час ходьби і стає однією із вагомих причин звернень за допомогою. У даному дослідженні лише 8,06% пацієнок мали одночасне ураження шкіри долонь та підшов, тоді як переважна кількість (91,9%) хворих мала ізольовані зміни в межах плантарної ділянки. При клінічній оцінці також звертала на себе увагу симетричність уражень, яка стала домінуючою в картині дерматозу для 48 осіб (77,4%).

Стосовно особливостей ураження шкіри підшовної поверхні стопи, то у більшості випадків спостерігались комбінація різних зон, наприклад «п'ятова – плеснева», «п'ятова-середня частина-великий палець», що свідчить не лише про фенотипичні особливості розподілу вогнищ КК, але й додатковий вплив механічного тиску на перебіг дерматозу. Ураження кистей, не зважаючи на наявність невеликого контингенту осіб, демонструють характерну динаміку: маніфест змін долонь після вже існуючих підшовних

змін; клінічні прояви обмежувались переважно проксимальними відділами пальців, лише у 1 особи були визначені помітні зміни і в дистальній частині пальця.

Аналізуючи ступінь ураження шкіри, виникла потреба в об'єктивізації даного параметру. Оскільки КК не належить до когорти розповсюджених дерматозів в популяції, для неї відсутні доказові критерії/ шкали або багатоцентрові дослідження, які могли б проаналізувати ступінь виразності шкірних уражень із встановленням тяжкості перебігу процесу. Проведення такої оцінки обмежене не тільки рідкістю дерматозу, але і специфічністю локалізації на акральних ділянках. Враховуючи вищезазначене, було вирішено екстраполювати алгоритм модифікованого індексу тяжкості для долонно-підшовного псоріазу (m-PPASI; A. Nagendran et al., 2023) [139] для оцінки КК.

Медіана показника m-PPASI для узагальненого контингенту основної групи складає 9 (6-11,85), що відповідає критеріям середнього ступеню тяжкості дерматозу. Проте дана когорт осіб характеризується варіабельністю характеру уражень, навіть в межах групи. Отримані результати визначають перевагу хворих із середнім ступенем активності шкірних змін, загальний розподіл має наступний вигляд: легкий перебіг – 9 осіб (20,9%), середній перебіг – 23 особи (53,5%), тяжкий і дуже тяжкий перебіг у 8 (18,6%) та 3 (7%) пацієнток відповідно. Залучення фахівців до своєчасного повного огляду шкірних покривів – сприяють усвідомленню комплексної клінічної картини дерматозу, що є важливою частиною діагностичного алгоритму.

У розрізі суб'єктивних симптомів, наявність КК викликала у пацієнток больові відчуття, особливо при ходьбі, наявності механічного тиску. Аналізуючи отримані скарги, можна застосувати їх оцінку за 10-ти бальною лінійною градацією, також в контексті візуальної аналогової шкали. Середній результат за опитуванням контингенту основної групи склав  $7,0 \pm 0,25$ , що вказує на досить високий рівень дискомфорту від наявних уражень шкіри.

Окремої уваги при створенні клінічного профілю контингенту основної групи, заслуговує дерматоскопія як неінвазивний діагностичний інструмент. Дерматоскопічна діагностика відбувалась за допомогою установки FotoFinder BodyStudio ATBM (Німеччина). Основним режимом рутинного огляду пацієнток стало застосування поляризованого світла, що дозволило комплексно оцінити структуру шкіри, в тому числі без використання додаткової імерсії.

З метою об'єктивізації проявів була створена 6-тирівнева шкала кератинізації акральних ділянок (J. Calik et al.; 2023) [142], яка забезпечує оцінку шкірних проявів, зокрема і при кератодермії Хакстхаузена. Проведення дерматоскопії при кератодермії надає додаткову, але важливу інформацію щодо тяжкості перебігу клінічних проявів уражень шкіри з можливістю об'єктивної їх класифікації та в подальшому контролю ефективності проведених терапевтичних заходів. Частина пацієнток (17,7%) мають патерни, що відповідають V рівню інтенсивності гіперкератотичних змін, у вигляді широких білих ліній, з'єднаних між собою перегородками та епідермальними тріщинами. Помітні зміни в межах IV рівня (широкі білі лінії із охопленням усієї поверхні борозни та, навіть виходом за їх межі з нерівними краями) – спостерігається у більшості досліджуваного контингенту (29%), у 32,3% жінок – визначено III рівень дерматоскопічних змін, що представлений товстими білими лініями всередині борозен. Мінімальні гіперкератотичні прояви (II ступеня) (14,5%), які представлені преривчастими білими лініями та наявністю не уражених борозн та максимальні (VI ступеня), що представлені суцільним гіперкератозом – складають найменшу когорту пацієнток.

Як видно із вищезазначеного, даний дерматоз демонструє не лише варіабельність клінічних проявів, рівнів кератинізації, так і вплив на повсякденне функціонування хворих за рахунок дискомфорту або больових відчуттів. Саме тому, важливо оцінити ступінь впливу дерматозу безпосередньо на якість життя. Враховуючи медіану індексу DLQI [143] 10 (8-12,75), можливим є оцінка тягара дерматозу для досліджуваного контингенту

в рамках верхньої межі середнього ступеня впливу. Розподіл пацієток 1 групи відповідно отриманих балів даного індексу стосовно якості життя характеризується переважанням впливу дерматозу середнього ступеню у 38 осіб (61,3%), тоді як сильний характерний для 20 (32,2%) пацієток. Антагоністично протилежні за значенням рівні: невеликий та дуже сильний представлений у 4 осіб (по 2 (3,2%) в кожній категорії відповідно). Таким чином, ступінь виразності ураження шкіри супроводжується аналогічним погіршенням якості життя, варто зазначити про наявність достовірно високого рівня кореляції між модифікованим індексом тяжкості перебігу дерматозу та дерматологічним індексом якості життя ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ).

Менопауза виступає основним провокуючим чинником появи кератодермії Хакстхаузена, тому оцінка відповідних симптомів потребує окремої наукової оцінки. З метою об'єктивізації та систематизації отриманих даних щодо проявів клімактерію, доцільним є використання шкали MRS [144]. Інтерпретуючи отримані дані, можна зазначити, що наявна медіана 13 (9,25-16) для основної групи свідчить про помірні симптоми менопаузи у цій когорті осіб. Тоді як не зважаючи на відсутність клінічних проявів кератодермії у контингенту порівняння, менопаузальні симптоми є спорідненою ознакою для обох груп. При аналізі MRS для осіб із групи порівняння медіана представлена значенням 10 (8,25-14,75).

Враховуючи патогенетичний зв'язок між появою кератодермії та перебуванням жінки в періоді менопаузи, потребує аналізу співвідношення клінічних проявів та вираженості симптомів, типових для клімактерію. При оцінці кореляційних зв'язків між даними критеріями маємо коефіцієнт рангової кореляції Спірмана – 0,68 ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ). Даний достовірний середній рівень кореляції демонструє не лише показову взаємодію цих параметрів, але і розширює межі розуміння даного дерматозу із потенційною обов'язковим врахуванням різних міждисциплінарних діагностичних компонент.

Зміни ендокринного, нейровегетативного та психоемоційного профілю в контексті патологічного процесу можуть мати вплив на зрушення гомеостазу, у тому числі в бік активності деструктивних явищ на молекулярно-клітинному рівні. Це стосується і дис/балансу окислювальних та відновлених станів, ефективності антиоксидантної системи. Саме тому важливим етапом даної наукової роботи стало визначення не лише маркерів окислювальної модифікації білка, як найбільш стабільних індикаторів оксидативного стресу, так і розуміння їх взаємодії з системою захисту.

У поточному дослідженні для оцінки процесів ОМБ проаналізовано АФГ та КФГ як ранні та пізні маркери патологічного дисбалансу відповідно. Інтегративний аналіз спонтанної та стимульованої ОМБ забезпечує більш точну оцінку даного співвідношення, впливаючи на прогнозування перебігу патологічного процесу.

При дослідженні стану як спонтанної, так і стимульованої ОМБ наявне загальне збільшення показників серед пацієнтів з клімактеричною кератодермією основної групи. Так, оцінюючи ранні та пізні маркери спонтанної модифікації білка, спостерігається різниця між досліджуваними вибірками АФГ та КФГ на  $1,76 \pm 0,24$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) та  $1,75 \pm 0,28$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ) відповідно. Тоді як стимульоване окислення також згідно отриманих даних демонструє підвищення та наявність різниці для АФГ в межах  $2,52 \pm 0,3$  у.о. / г білка ( $p < 0,05$ ), а КФГ –  $1,53 \pm 0,29$  у.о. / г білка. При оцінці аналогічних показників для групи порівняння, що представлена жінками в періоді менопаузи без явищ ураження шкіри, визначається статистично не достовірною різницею ( $p > 0,05$ ) із основною когортою, що вказує на однорідність цих груп в контексті зрушень процесу ОМБ.

Отримані результати можуть свідчити про зрив адаптивних механізмів у групах дослідження, що лабораторно представлено оксидативним стресом та каскадом маркерів ОМБ. Як спонтанне, так і стимульоване окислення білків у пацієток основної групи, при порівнянні із контрольною когортою, представлене достовірним зростанням АФГ та КФГ на тлі клімактерію та

відповідною дерматологічною симптоматикою. Більш активні порушення відбуваються саме при спонтанних процесах, що демонструє значний ступінь окислювальної деструкції під дією реактивних форм кисню, що може відбуватись в межах тривалого, хронічного процесу. Оцінка стимульованих реакції також свідчить про достовірне їх зростання, при цьому є ознаки вичерпання потенціалу відповіді на стимули та розбалансування адаптаційно-компенсаторних механізмів. Аналогічні зрушення спостерігаються і в групі порівняння, що може свідчити про вагомий внесок клімактерію в розвиток каскаду патологічних реакцій. Представлені дані потребують комплексної оцінки даного процесу та визначення рівнів маркерів антиоксидантного захисту, що і було проведено.

Глутатіон як у відновлюваній, так і окисленій формі та СОД є одними із ключових ланок в формуванні рівноважного редокс-статусу, забезпечуючи захист від дії вільнорадикального каскаду. При оцінці рівня антиоксидантного бар'єру як регулятора оксидативного дистресу, було визначено різницю у показниках тіол-дисульфідної системи основної та контрольної групи, яка склала  $11,61 \pm 0,74$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $0,46 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) для ГЛУв та ГЛУо відповідно. Показник їх співвідношення демонстрував різницю в межах  $6,7 \pm 0,42$  у.о. ( $p < 0,05$ ), тоді як СОД відрізнявся між досліджуваними вибірками на рівні  $7,56 \pm 0,88$  у.о./мг білка/хв. ( $p < 0,05$ ). Відсутня статистично достовірна різниця між показниками антиоксидантного захисту при порівнянні пацієнток основної та групи порівняння. Жінки групи порівняння також демонструють чисельну різницю із особами репродуктивного віку:  $11,86 \pm 0,7$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $0,4 \pm 0,06$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) для ГЛУв та ГЛУо відповідно, а показник їх співвідношення склав різницю у  $6,74 \pm 0,41$  у.о. ( $p < 0,05$ ). Маркер СОД складає різницю  $8 \pm 0,86$  у.о./мг білка/хв ( $p < 0,05$ ) при співставленні груп порівняння та контрольної на користь останньої.

Таким чином, біохімічні маркери оксидативного дистресу, ознаки зрушення балансу антиоксидантної системи в бік її виснаження, як у вигляді достовірного зниження ГЛУв, СОД та підвищення ГЛУо, свідчать про потребу

оптимізації лікувального алгоритму з метою антиоксидантної підтримки пацієнток із клінічними проявами клімактерію та відповідних уражень шкіри.

Для дослідження потенційного зв'язку між клініко-анамнестичними особливостями досліджуваної когорти та біохімічними показниками, варто визначити їх кореляційне співвідношення. Особливої актуальності набуває в даному контексті аналіз саме менопаузи як тла загального дисбалансу, у тому числі з відповідною дерматологічною симптоматикою. Тому подальше визначення кореляційних взаємозв'язків було проведено між тривалістю, тяжкістю менопаузи та маркерами ОМБ та АОС в основній групі. Стосовно тривалості клімактерію коефіцієнт рангової кореляції Спірмана представлений наступним чином для спонтанної та стимульованої ОМБ відповідно: АФГ +0,52 ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), КФГ +0,41 ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) та АФГ +0,49 ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ), КФГ+0,52 ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про наявність прямої (позитивної) кореляції між тривалістю менопаузи та розбалансуванням адаптаційних механізмів. Відповідною є і реакція СОД та співвідношення ГЛУв/ГЛУо на зрушення антиоксидантного балансу, визначається негативна їх взаємодія в залежності від збільшення тривалості менопаузи: СОД -0,39 ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ); ГЛУв/ГЛУо -0,44 ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ). Незважаючи на достовірність отриманих результатів, все ж таки хотілося б акцентувати увагу на силі кореляції – отримані показники знаходяться в діапазоні від слабкої (КФГ спонтанна, АФГ стимульована, СОД, ГЛУв/ГЛУо) до помірної (АФГ спонтанна, КФГ стимульована) сили.

Наступним кроком є визначення потенційної взаємодії між активністю клімактерію та даних за шкалою MRS. Так, прямий помірний кореляційний зв'язок зафіксовано між рівнем спонтанних АФГ+0,69 ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ); КФГ +0,67 ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ) та стимульованих АФГ+0,63 ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ); КФГ +0,65 ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ), та зворотна взаємодія між показниками СОД -0,75 ( $r=-0,75$ ;  $p<0,05$ ) та ГЛУв/ГЛУо -0,67 ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані вказують на наявність дисбалансу в системі антиоксидантного захисту, який демонструє статистично значущу помірну (показники ОМБ та ГЛУв/ГЛУо) та високу

кореляцію (СОД) з рівнем тяжкості менопаузальної симптоматики. Наявні результати не лише свідчать про важливість ретельного збору анамнезу, повного огляду жінок та застосування анкетування як діагностичного інструменту, але й формують потребу в імплементації даних показників ОМБ та АОС в поле практичної діяльності.

Результати проведеного ROC-аналізу висвітлили клінічну значимість показнику СОД як предиктора у визначенні рівня антиоксидантного дисбалансу пацієток основної групи, тому саме це обстеження може бути рекомендовано для застосування в практичній діяльності, де порогове значення СОД в точці cut-off, що склало 8,2 у.о./мг білка/хв/, є діагностично значущим.

В результаті дослідження гормонального профілю жінок з'ясовано, що при порівнянні середніх показників гормонів осіб основної та контрольної групи статистично достовірної різниці не було встановлено, що може свідчити про відсутність впливу гормонів стресу на механізми формування КК, також виключено вплив дисфункції щитоподібної залози та наднирників.

Результати проведеного морфологічного аналізу виявили певні напрямки патоморфологічних змін стану шкіри у пацієнтів досліджуваного клінічного профілю, а також структурно-функціональні особливості епітеліального, сполучнотканинного і мікроциркуляторного компонентів шкіри в залежності від характеру патологічного процесу. Для розмежування і визначення конкретного впливу фактора гіперкератичного процесу під час розвитку КК на стан шкіри, інволютивних та локальних змін, що відбуваються у хворих досліджуваного контингенту, був проведений однофакторний дисперсійний аналіз за кожним означеним фактором, результати якого наведені у таблиці 6.1.

Дисперсійний аналіз варіювання показників проліферативної активності кератиноцитів виявив високий ступінь впливу вікового фактора на значення МІ клітин епідермісу, в той час як локалізація досліджуваних ділянок шкіри та наявність гіперкератичного процесу не впливали на їх мітотичну активність.

Таблиця 6.1 - Вплив факторів гіперкератичного процесу, інволютивних змін та локалізації ушкодження на варіювання морфологічних параметрів стану шкіри (кількісна оцінка за критерієм Снедекора, %)

Параметри морфології шкіри	Вплив досліджуваних факторів		
	Інволюція	Локалізація	КК
1. МІ кератиноцитів	82,3 **	22,6	16,8
2. Чисельна щільність ядер кератиноцитів	58,3 *	13,8	20,5
3. Максимальна загальна товщина гермінативної зони епідермісу	69,7 *	16,7	22,1
4. Мінімальна загальна товщина гермінативної зони епідермісу	71,7 *	85,7 **	14,9
5. Відносний об'єм ГМЦР сосочкового шару дерми	63,1 *	72,1 *	82,4 **
6. Відносний об'єм ГМЦР сітчастого шару дерми	60,8 *	38,0	67,6 *
7. Діаметр артеріол підсосочкової сітки	53,7 *	64,1 *	75,6 *
8. Діаметр венул підсосочкових сплеть	62,3 *	66,9 *	80,1 **
9. Діаметр внутрішньо-сосочкових гемокапілярів	59,3 *	62,7 *	71,5*
10. Діаметр гемокапілярів в основі капілярних петель	52,8 *	57,3 *	85,4 **
11. МІ ендотеліоцитів	35,8	87,4 **	63,8 *
12. МІ перицитів	19,3	82,6 **	58,3 *
13. МІ гладких міоцитів	84,1 **	24,2	13,3
14. МІ фібробластів	27,5	87,5 **	84,1 **

Примітки: \* - статистична достовірність при рівні значущості 0,05;

\*\* - статистична достовірність при рівні значущості 0,01.

Схожа тенденція спостерігалася при аналізі чисельної щільності ядер кератиноцитів, що відображають розміри кератиноцитів, та максимальної

загальної товщини гермінативної зони епідермісу. Загалом, означені параметри суттєво не варіювали у залежності від локалізації шкіри або наявності КК, проте значно змінювались на тлі клімактеричних гормональних перебудов.

При визначенні мінімальної загальної товщини гермінативної зони епідермісу зберігалася залежність варіювання параметра від віку жінок, проте на перший план висувався вплив фактора локалізації досліджуваних ділянок шкіри, що підтверджує морфометричні дані про переважання значень показника у шкірі стопи порівняно з величинами епідермісу сідничної області. При цьому наявність гіперкератичного процесу не впливала на зміни означеного параметра.

Отже, аналіз отриманих нами результатів і сучасних даних наукової літератури [113, 114, 163-165] надає підставу стверджувати, що гіперкератоз при КК не є наслідком гіперпроліферативних змін в епідермісі, як це вважалося раніше, а пов'язаний з ускладненням та порушенням механізмів його десквамації.

У зв'язку з цим дуже важливим є питання про причини цих порушень. У нашому дослідженні було встановлено, що у шкірі сідничної області хворих на КК щільність епідермальних моноцитів складала 6-8% клітин гермінативної зони, в той час як у шкірі стопи виявлялися лише поодинокі клітини Лангерганса невеликого розміру. Важливо звернути увагу на функції епідермальних моноцитів:

- участь у неспецифічному імунному захисті – шляхом фагоцитозу антигенів, що потрапляють до епідермісу, та продукції цитокінів, які регулюють запалення;

- індукція імунних реакцій: при інвазії мікроорганізмів в епідерміс клітини Лангерганса забезпечують процесинг антигенів, мігрують у регіональні лімфатичні вузли, де презентують антигени лімфоцитам, ініціюючи імунну реакцію;

- регуляція проліферації та диференціювання кератиноцитів;

– регуляція процесу злушення рогових лусочок з поверхні шкіри внаслідок руйнування міжклітинних контактів власними лізосомальними ферментами [166-168].

Зважаючи на дві останні із зазначених функцій, а також на отримані нами результати про різке зменшення кількості клітин Лангерганса в епідермісі шкіри стопи з обмеженням їх функціональної активності, можна вважати ці локальні зміни одним з найважливіших патогенетичних факторів розвитку клінічних проявів КК.

За даними дисперсійного аналізу морфологічних змін ГМЦР, елементи якого визначають гісто-фізіологічний стан епідермісу, було визначено помірний вплив вікового фактора на всі досліджувані параметри мікроциркуляції. Також фактор локалізації вивчених ділянок сосочкового та сітчастого шарів дерми суттєво впливав на варіювання показників у трьох групах пацієнток, за виключенням відносного об'єму мікросудин сітчастого шару дерми. Проте, найбільш вагомий вплив на зміни мікросудин шкіри визначався з боку фактора КК. Зокрема, найбільш вагомо наявність гіперкератичного процесу змінювала величини відносного об'єму ГМЦР сосочкового шару дерми, діаметра венул підсосочкових сплеть і гемокапілярів в основі капілярних петель (80,1-85,4 % при рівні значущості  $< 0,01$ ). Меншою мірою, але також статистично значуще, наявність кератодермічного процесу визначала варіювання відносного об'єму ГМЦР сітчастого шару дерми, діаметра артеріол підсосочкової сітки та внутрішньососочкових гемокапілярів (67,6-75,6 % при рівні значущості  $< 0,05$ ).

На відміну від думки деяких дослідників про «кілька кровоносних судин, які займають центр сосочка» [112], у нашому дослідженні всіх груп пацієнток виявлено лише одну мікросудину (внутрішньососочковий гемокапіляр), ушкодження якої має вирішальну роль у розвитку патоморфологічних змін сосочкового шару дерми, що підтверджено даними інших авторів [108].

Дисперсійний аналіз варіювання показників проліферативної активності ендотеліоцитів і перицитів у складі мікросудин ГМЦР не виявив залежності

змін цих показників від вікового фактора, проте встановив вплив надзвичайної сили з боку фактора локалізації (82,6-87,4 %;  $p < 0,01$ ) та наявності КК (58,3-63,8 %;  $p < 0,05$ ). Навпроти, варіювання МІ гладких міоцитів визначалося фактором інволюції шкіри (84,1 %;  $p < 0,01$ ) та не залежало від локалізації досліджуваних ділянок і наявності кератодермії. Проліферація фібробластів у максимальному ступені визначалася фактором локалізації досліджуваних ділянок шкіри (87,5;  $p < 0,01$ ) та гіперкератичним процесом (84,1 %;  $p < 0,01$ ), в той час як вікові зміни шкіри не впливали на варіювання означеного параметра.

Наведені результати дисперсійного аналізу підтверджують і кількісно уточнюють дані проведеного нами морфологічного дослідження, а також сучасні уявлення [169, 170, 171, 172] про те, що гіперплазія та дистрофія ендотеліоцитів і перицитів у складі мікросудин дерми мають локальний характер, який визначає специфіку структурних перебудов дерми у гіперкератично ушкоджених ділянках шкіри, в той час як зниження проліферативної активності гладких міоцитів мікросудин сполучнотканинної основи шкіри належить до системних перетворень, пов'язаних переважно з інволюцією клітинних елементів, а не з патоморфогенезом шкіри при КК.

Після проведення клініко-анамнестичних, дерматоскопічних, біохімічних та патоморфологічних досліджень – було виявлено проблемні ділянки механізмів розвитку нозології, що вивчається та визначено основні напрямки терапії. До останніх слід віднести: можливість корекції менопаузальних змін, антиоксидантну терапію та топічну, направлену на нормалізацію кератинізації шкіри. Стосовно можливості призначення гормональної корекції перименопаузального переходу або менопаузи, основна група в загальній кількості 62 осіб (з проявами КК) виявилася неоднорідною. З 62 жінок основної групи гормональна терапія призначена лише 32 особам. У зв'язку з наявністю протипоказань або відмовою жінки від МГТ, 30 пацієнток отримували фітофармацевтичний препарат для лікування проявів менопаузального синдрому – циміцифугу. Таким чином, основна група була

розподілена на 2 підгрупи (Ia та Ib). Схема МГТ включала застосування комбінації естрадіолу (трансдермально) та прогестерону (системно), режим застосування яких залежав від періоду клімактерію. Додатково жінки з проявами КК отримували топічну терапію – 30% крем з сечовиною та системну терапію – використання  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у формі таблеток  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг тривалістю 3 міс, яка має антиоксидантні властивості.

Таким чином, варіант корекції менопаузи, як основного підґрунтя до формування кератодермії, став ключовою ознакою до подальшого розподілу на підгрупи. Схема лікування першої підгрупи (Ia; n=32) представлена комплексним алгоритмом, що включає застосування МГТ, антиоксиданту ( $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти) та топічного кератолітичного агента (сечовина 30%). Пацієнткам другої підгрупи (Ib; n=30), за рахунок вищезазначених передумов, з метою корекції клімактерію призначено системний негормональний фітотерапевтичний засіб та топічний агент (екстракт циміцифуги+ крем з 30% сечовиною).

В першій, Ia підгрупі (32 жінки), терапевтичний режим МГТ представлено комбінованим застосуванням трансдермального естрадіолу та системного прогестерону. Режим застосування естрадіолу та прогестерону різний в залежності від періоду клімактерію. Так, для жінок з відсутністю менструального циклу не менше 6 місяців, в перименопаузі, було обрано варіант циклічного та послідовного комбінованого режиму (рис.6.1), у період постменопаузи, тобто відсутністю менструального циклу протягом 12 місяців (або після 12 місяців застосування послідовного режиму) та хірургічної менопаузи – застосовували варіант безперервного комбінованого режиму (рис.6.2).



спрямованих на нейтралізацію вільних радикалів, зменшення оксидативного каскаду. Саме тому додатково до призначеної МГТ всім жінкам даної підгрупи рекомендовано прийом таблетованої форми  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг протягом 3 місяців в якості засобу, що має загальновідомий антиоксидантний, протизапальний та нейропротекторний ефект. Зазначені механізми реалізується як за рахунок прямої детоксикації вільних радикалів, зменшення оксидативного стресу, нітрозативного пошкодження білків, так і через стимуляцію підвищення рівня відновленого глутатіону, що функціонує як важливий клітинний антиоксидантний бар'єр.

Топічна терапія була представлена кремом, що містить 30% сечовини (SVR Xerial 30), засобом, який застосовується для зменшення гіперкератотичних проявів на шкірі долоней та підшов. Сечовина є природним емоментом-хумектантом, який забезпечує зволоження епідермісу та підтримку бар'єрної функції шкіри.

Схема терапії II підгрупи основної групи (Iв, 30 жінок) представлена негормональним фітопрепаратом, що містить у своєму складі екстракт циміцифуги, режим призначення – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 3 місяців. Даний рослинний засіб опосередковано впливає на естрогенові рецептори, серотонінові та дофамінові шляхи, з частковим агоністичним впливом на  $\mu$ -опіатні рецептори, за рахунок чого формується потенційний позитивний вплив на вазомоторні та психоемоційні реакції на тлі клімактерію. Місцева терапія у даній підгрупі також представлена топічним засобом з 30% сечовиною, як і для підгрупи Ia.

Оцінювання результатів терапії проводилося через 3 місяці після її початку. Спочатку було оцінено клінічні характеристики стану шкіри, окремо як в цілому в уражених ділянках, так і згідно ступеня виразності цих змін за m-PPASI. При порівнянні представлення ураження шкіри у відповідних ділянках до та після терапії, отримано наступні результати: п'яткова зона (медіальна та латеральна частина – спостерігається зменшення ділянки ураження на 78,1% та 83,9% відповідно); середня частини стопи (медіальна та

латеральна частини – на 85,7% та 96,4%), плеснева зона (медіальна (на 72,4%), середня (на 25%), латеральна (на 77,7%) та пальці (великий палець (на 85,7%), 2-3-4-й пальці (на 70%), мізинець (88,9%). В ділянці кистей повне очищення шкіри від ефлорисценцій спостерігалось у пацієток даної підгрупи в зоні тенар-середня частина долоні- пальці (вказівний, середній, підмизинний, мізинець) та на 50% позитивна динаміка відбулася на осі гіпотенар-великий палець.

Результати клінічного огляду шкіри акральних ділянок у пацієток групи Ів, що корегували клімактерій за допомогою негормонального засобу циміцифуги, свідчать про наступне: п'ятова зона (медіальна та латеральна частина – площа ураження зменшилася на 50% та 53,6% відповідно); середня частина стопи (медіальна та латеральна частини – на 18,2% та 58,3%), плеснева зона (медіальна (на 42,1%), середня (на 50%), латеральна (на 18,2%) та пальці (великий палець (на 22,2%), 2-3-4-й пальці (на 66,7%), мізинець (57,1%). На шкірі кистей повна відсутність уражень шкіри зареєстрована у всіх пацієнтів в межах серединної частини долоні-пальців (підмизинець, мізинець), у 2 осіб зберігалися зміни на шкірі тенара та гіпотенара, продовжували стабільно реєструватись морфологічні елементи на пальцях (великому, вказівному та середньому).

Отримані дані свідчать про досить показовий ефект від запропонованої терапії, навіть на початковому етапі аналізу візуальних змін акральних ділянок.

Медіана показника m-PPASI до лікування Іа підгрупи складає 8,6 (5,9-10,7), Ів підгрупи – 9,6 (6,7-16,5). При оцінці m-PPASI через 3 місяці після початку комплексної терапії із застосуванням МГТ, антиоксиданту та топічного засобу із сечовиною, у пацієток з ураженнями як долонь, так і підошов, загальний показник в підгрупі склав 5,9 (4,3-6,3), що є верхньою межею легкого ступеню перебігу дерматозу. Медіана досліджуваного показника зменшилась з 8,6 (5,9–10,7) до 5,9 (4,3–6,3) ( $Z = 6,9$ ;  $p < 0,05$ ). Медіанне зниження склало 2,7, що у відсотках представляє різницю у 31,4%.

Узагальнений показник m-PPASI серед пацієток Ів підгрупи склав 7,55 (4,65-9,8), що відповідає середньому ступеню тяжкості уражень. Ці дані свідчать про статистично достовірну різницю даного критерію до та після лікування ( $Z=6,7$ ;  $p < 0,05$ ). Медіанне зниження становило 2,7, що складає різницю на 21,4%. Таким чином, у першій підгрупі (Ia) все ж таки спостерігається тенденція до більш вираженого зниження медіанного значення m-PPASI, ніж у другій підгрупі Ів (31,4% проти 21,4%;  $U = 453$ ,  $p > 0,05$ ), хоча різниця між когортами не була статистично значущою.

При порівнянні суб'єктивного дискомфорту від наявного дерматозу, варто звернути увагу, що середній показник за опитуванням контингенту Іа склав  $7,3 \pm 0,32$ , а Ів –  $6,5 \pm 0,38$ . Тоді як після лікування оцінка за візуальною аналоговою шкалою для першої та другої підгрупи визначено як  $3,8 \pm 0,35$  ( $Z = 4,9$ ,  $p < 0,05$ ) та  $4,5 \pm 0,27$  ( $Z = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно. Різниця між підгрупами є статистично значущою ( $U = 260,5$ ;  $p < 0,5$ ), що демонструє більш суттєве покращення суб'єктивного сприйняття дослідженого стану за ВАШ саме у вибірці Іа.

Аналізуючи результати дерматоскопічного обстеження після закінчення лікування маємо певні зміни, що інструментально підтверджені. Результати, отримані після лікування першої підгрупи, демонструють клініко-дерматоскопічну ефективність як за рахунок відсутності найактивніших гіперкератотичних змін, так і через домінування у вибірці менш активних уражень (II-III ступеню). Порівнюючи вихідні дані та зображення після завершення терапії, реєструємо клінічні зрушення в бік позитивної динаміки, що додатково свідчить про відповідність лікувального алгоритму патогенетичним механізмам дерматозу.

У підгрупі Ів відсутність гіперкератозу після терапії не зафіксовано у жодної досліджуваної особи, у вибірці переважають жінки із III (помірним) ступенем гіперкератозу. Загалом тенденція хоч і свідчить про позитивний клініко-дерматоскопічний ефект лікування КК, проте відсутність повного очищення шкірних покривів у жінок та наявність осіб із тяжкими ураженнями

дозволяє констатувати все ж таки частковий терапевтичний вплив алгоритму (фітопрепарат+топічний кератолітик).

Після 3-місячного курсу терапії в обох підгрупах основної групи дослідження було оцінено стан маркерів спонтанної та стимульованої ОМБ. Згідно отриманих результатів, після лікування в когорті пацієток першої підгрупи, що отримували МГТ, антиоксидант та місцевий засіб, спостерігається статистично достовірні зниження ( $p < 0,05$ ) АФГ та КФГ, як в межах стимульованого, так і спонтанного окислення. Така тенденція представлена наступними відсотковими значеннями: маркери спонтанної модифікації -33,49% та -36,7% для АФГ та КФГ відповідно, показники стимульованої реакції -48,3% для АФГ, -21,4% - для КФГ.

Результати динаміки маркерів ОМБ в підгрупі Ів також демонструють зміни. Проте лікувальна схема для даної досліджуваної вибірки не передбачала антиоксидантної терапії. Тому після застосування негормонального фітопрепарату та лише топічного кератолітику, не спостерігається статистично достовірного результату ( $p > 0,05$ ) як для стимульованого, так і спонтанного окислення. Відсоткова різниця змін показників спонтанної модифікації склала -16,3% та -18,8% для АФГ та КФГ відповідно, показника КФГ стимульованої реакції -20,2%. Незважаючи на статистично достовірну різницю до та після лікування АФГ стимульованого (-15,5%), відсоткове значення такого зниження все ж не перевищує показники у першій підгрупі. Таким чином, саме у контингенту Іа після застосування комплексної терапії об'єктивно відзначається позитивна динаміка щодо нормалізації адаптивної відповіді та відновлення адаптаційних резервів.

При дослідженні динаміки показників антиоксидантного захисту у пацієнтів в двох підгрупах основної групи, визначено наступні результати. При застосуванні комплексного підходу у лікуванні пацієток Іа підгрупи з МГТ та антиоксидантом, визначено достовірне підвищення рівня відновленого глутатіону на 50 % ( $p < 0,05$ ). Тоді як у вибірці Ів спостерігається статистично не достовірною тенденція до зростання рівня відновленого глутатіону лише на 14,8 % ( $p > 0,05$ ). При цьому рівень ГЛУо достовірно знизився у контингенту підгрупи Іа (- 19,3%;

$p < 0,05$ ) та виріс на  $+7,8\%$  ( $p < 0,05$ ) серед жінок, що отримували схему лікування без антиоксиданту. Співвідношення ГЛУВ/ГЛУо у першій підгрупі представлене статистично достовірним приростом на  $110,7\%$  ( $p < 0,05$ ), проте в другій підгрупі відзначено менш виразну динаміку цього показника ( $+6,2\%$ ;  $p > 0,05$ ). Показник СОД після лікування із залученням антиоксиданту теж демонструє статистично достовірне зростання. Так, згідно отриманих даних, визначається підвищення даного маркеру на  $110,7\%$  ( $p > 0,05$ ) серед когорти Ia, а в другій підгрупі маємо приріст лише на  $3,72\%$  ( $p > 0,05$ ) без статистичної достовірності. Отже, отримані результати показників біохімічного гомеостазу підтверджують тезу щодо доцільності застосування антиоксиданту в менеджменті КК, з огляду на зростання адаптаційного резерву, зниження активності оксидативних процесів та, у цілому, відновлення функціонального стану антиоксидантної системи.

Особливої уваги заслуговують результати анкетування щодо оцінки дерматологічного індексу якості життя DLQI та тяжкості симптомів менопаузи після отримання лікування. Показник DLQI для першої підгрупи після терапії склав 4 (3-5,25), що свідчить про невеликий вплив патологічного процесу шкіри на щоденне функціонування. При аналізі результату опитувальника DLQI до та після лікування в межах першої підгрупи, відзначається статистично достовірна різниця ( $Z=4,9$ ;  $p < 0,05$ ).

Для другої підгрупи після 3-місячного курсу лікування медіанне значення DLQI склало 5 (3,25-6), що відповідає верхній межі незначного впливу на функціональний стан пацієнта. При оцінці результату анкетування за DLQI до та після лікування в межах другої підгрупи, також спостерігається статистично достовірна різниця ( $Z=4,7$ ,  $p < 0,05$ ). Проте, не визначається статистично достовірна різниця між обома підгрупами при аналізі впливу дерматозу на якість життя після отриманої терапії ( $U = 406,5$   $p > 0,05$ ), що можна пояснити суб'єктивністю інструменту оцінки якості життя, неминучою у межах самооцінювання пацієнтом власного стану.

Окрім кератодермії, що у контексті даної роботи є головним предметом дослідження, було проведено аналіз і динаміку менопаузальної симптоматики

на тлі різних лікувальних схем. Загальний показник MRS для першої підгрупи після 3-місячної комплексної терапії з МГТ склав 5 (3,75-6,25). Цей результат свідчить про досить позитивний ефект з переважанням слабких клімактеричних симптомів серед осіб в досліджуваній вибірці. Так, при оцінці міжнародної шкали MRS щодо симптомів менопаузи до та після лікування в межах першої (IA) підгрупи, визначається статистично достовірна різниця ( $Z=4,9$ ;  $p < 0,05$ ) (медіанні значення до терапії та після – 10 (8,75-14) та 5 (3,75-6,25) відповідно).

Аналізуючи аналогічні результати серед пацієток групи Ib, що отримували альтернативну негормональну фітотерапію, в динаміці також спостерігається статистично достовірна різниця балів за MRS до та після лікування ( $Z=4,7$ ;  $p < 0,05$ ) (медіанні значення 15,5 (10,25-17) та 11 (9-13) відповідно), але в останньому випадку все ж відсутні респонденти, які б надали відповіді в межах 0-4 балів (тобто відсутність симптомів), зберігається контингент ( $n=3$ ; 10%) з тяжкою менопаузальною симптоматикою. Варто акцентувати увагу на статистично достовірній різниці ефективності лікування в обох підгрупах щодо клімактерію ( $U = 225$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на більш доцільний та клінічно результативний протокол терапії саме у когорті Ia із застосуванням МГТ.

Таким чином, мультифакторний аналіз отриманих даних свідчить, що запропонована комплексна терапія, представлена поєднанням МГТ, антиоксиданту та топічного кератолітику, демонструє більш виразну клініко-дерматоскопічну ефективність, зниження індексу m-PPASI та покращення показників біохімічного гомеостазу порівняно з негормональною схемою без застосування антиоксиданту. Фітопрепарат у комбінації з місцевою терапією забезпечує лише часткову позитивну динаміку, демонструючи перевагу патогенетично обґрунтованого комплексного підходу у менеджменті КК.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне та практичне вирішення актуальної наукової проблеми, а саме удосконалення діагностики і розробки терапевтичних алгоритмів ведення жінок з клімактеричною кератодермією, шляхом комплексної оцінки клініко-анамнестичних даних, біохімічного гомеостазу, морфологічних змін та рівня експресії рецепторів естрогенів у вогнищах ураження шкіри.

1. Аналіз клініко-анамнестичних особливостей показав, що середній показник маніфестації менопаузи серед жінок з клімактеричною кератодермією склав  $47,9 \pm 0,7$  років, при цьому клінічні прояви дерматозу стартували в середньому через  $1,76 \pm 0,18$  років від її початку. Співвідношення між показниками проявів менопаузи за MRS та ступенем виразності уражень шкіри виявив кореляційний зв'язок ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ).

2. За результатами оцінки клінічного індексу m-PPASI та дерматоскопії встановлено перевагу пацієток із середнім ступенем активності захворювання (53,3%), III-IV рівнем дерматоскопічних змін (61,3%), що достовірно корелює ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ) з високим рівнем дискомфорту та показником DLQI і має значний вплив на якість життя жінок.

3. У жінок з клімактеричною кератодермією порівняно з жінками без проявів дерматозу має місце статистично достовірно ( $p<0,05$ ) вищий рівень показників білкової пероксидації на тлі зниження активності ключових ферментів антиоксидантної системи захисту, що вказує на наявність оксидативного стресу у даного контингенту жінок.

4. При оцінці концентрації гормонів (пролактину, тиреотропного гормону, кортизолу, інсуліну та 17-ОН-прогестерону) у плазмі крові в групах дослідження не встановлено статистично достовірної ( $p > 0,05$ ) різниці, що може свідчити про відсутність впливу, перш за все, дисфункції щитоподібної залози та наднирників на механізми формування клімактеричної кератодермії.

5. Результати морфологічних досліджень свідчать про наявність змін ультраструктури колагенових та еластинових волокон, збільшення площі експресії iNOS в епітеліоцитах – 35,02 % (28,04; 41,32) при ІГХ дослідженні, що вказує на значну деструкцію еластичної сітки обох шарів дерми і може бути пов'язано з метаболічними особливостями еластину на тлі різкого обмеження кровопостачання та гіпоксії тканин.

6. Удосконалена комплексна терапія з використанням антиоксиданту на тлі менопаузальної гормональної терапії у жінок клімактеричною кератодермією демонструє більш виразну клініко-дерматоскопічну ефективність, сприяє зниженню індексу m-PPASI і має позитивний вплив на показники біохімічного гомеостазу порівняно з негормональною схемою та без застосування антиоксидантної терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для уніфікації ступеня ураження шкіри при КК запропоновано використовувати алгоритм модифікованого індексу тяжкості для долонно-підшовного псоріазу (m-PPASI; A. Nagendran et al., 2023); з метою об'єктивізації стану шкіри – застосовувати дерматоскопічну 6-ти рівневу шкалу кератинізації акральних ділянок (J. Calik et al.; 2023)

Для оцінки стану окислювально-відновленої системи, жінкам рекомендується проводити біохімічне визначення супероксиддисмутази; порогове значення показника менше 8,2 у.о./мг білка/хв, є діагностично значущим і потребує терапевтичної корекції виявленого дисбалансу.

При лікуванні жінок з КК рекомендовано рекомендовано системне лікування у вигляді прийому таблетованої форми  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти в добовій дозі 600 мг протягом 3 місяців в комплексі з топічним кератолітичним засобом та на тлі МГТ або негормональної медикаментозної терапії.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Kamp E, Ashraf M, Musbahi E, DeGiovanni C. Menopause, skin and common dermatoses. Part 2: skin disorders. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(12):2117-2122. doi: 10.1111/ced.15308.
2. Pallavi UK, Sinha R, Chandan Jaykar K, Sarkar S, Yasmeen T, Prasad D. Dermatoses in Postmenopausal Women in a Tertiary Health Care Center of Bihar: A Prospective Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023;15(7):e41587. doi: 10.7759/cureus.41587.
3. Болотна ЛА. Топічна кортикостероїдна терапія дерматозів долонно-підшовної локалізації. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2007;(3):27-31.
4. Nair PA. Dermatitis associated with menopause. *J Midlife Health.* 2014;5(4):168-75. doi: 10.4103/0976-7800.145152.
5. Roster K, Fleshner L, Karatas TB, Ecanow A, Sayegh A, Farabi B, et al. Menopause and Common Dermatoses: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2026;27(1):67-84. doi: 10.1007/s40257-025-00994-0.
6. Makurina GI, Siusiuka VG, Chornenka AS, Shevchenko AO, Cherneda LO. Modern approaches to the correction of age-related skin changes in women. *Reproductive health of woman.* 2023;4(67):29-34. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285761.
7. Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol.* 2004;22(4):303-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.01.001.
8. Shipman AR, Millington GW. Obesity and the skin. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):743-50. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10393.x.
9. Liu Y, Gao J. Reproductive aging: biological pathways and potential interventional strategies. *J Genet Genomics.* 2023;50(3):141-50. doi: 10.1016/j.jgg.2022.07.002.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17 червня 2022 року № 1039 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної

(спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді»

11. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202.

12. Siusiuka VH, Vizir VA, Serhienko MY, Demidenko OV, Deinichenko OV. Perimenopause period and menopause: cardiovascular and metabolic risks. *Запорізький медичний журнал*. 2024;26(5):424-9. doi: 10.14739/2310-1210.2024.5.303438.

13. Singhal R, Diwan NG, Nair PA. Impact of Palmoplantar Dermatoses on Quality of Life. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(5):309-13. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_347\_17.

14. Primary Care Dermatology Society. Palmoplantar keratoderma [Internet]. Primary Care Dermatology Society. [cited 2025 Mar 5]. Available from: <https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/keratoderma>

15. Weinberg RL, Coulombe PA, Polydefkis M, Caterina MJ. Pain mechanisms in hereditary palmoplantar keratodermas. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):543-51. doi: 10.1111/bjd.17880.

16. Gram SB, Brusgaard K, Lei U, Sommerlund M, Vinding GR, Sleire SOK, et al. Clinical and Genetic Findings in Patients With Palmoplantar Keratoderma. *JAMA Dermatol*. 2025;161(2):157-66. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.4824.

17. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Schwartz J, Akiyama M, Aldwin-Easton M, Choate K, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol*. 2025;193(3):364-80. doi: 10.1093/bjd/ljaf054.

18. Haxthausen H. Keratoderma climactericum. *Br J Dermatol*. 1934;46:161-7.

19. Viscomi B, Muniz M, Sattler S. Managing Menopausal Skin Changes: A Narrative Review of Skin Quality Changes, Their Aesthetic Impact, and the Actual

Role of Hormone Replacement Therapy in Improvement. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24 Suppl 4(Suppl 4):e70393. doi: 10.1111/jocd.70393.

20. Merzel Šabović EK, Kocjan T, Zalaudek I. Treatment of menopausal skin - A narrative review of existing treatments, controversies, and future perspectives. *Post Reprod Health.* 2024;30(2):85-94. doi: 10.1177/20533691241233440.

21. Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52(6):34-6, 38, 40 passim.

22. Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43(5):495-509. doi: 10.1111/ics.12728.

23. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric.* 2022;25(5):434-42. doi: 10.1080/13697137.2022.2050206.

24. Currie H, Abernethy K, Hamoda H. Vision for menopause care in the UK. *Post Reprod Health.* 2021;27(1):10-8.

25. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(1):53-69. doi: 10.1007/s13555-020-00468-7.

26. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas.* 2017;103:60-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.026.

27. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(2):264-70. doi: 10.4161/derm.23872.

28. Gratton R, Del Vecchio C, Zupin L, Crovella S. Unraveling the Role of Sex Hormones on Keratinocyte Functions in Human Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3132. doi: 10.3390/ijms23063132.

29. Reus TL, Brohem CA, Schuck DC, Lorencini M. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. *Mech Ageing Dev.* 2020;185:111193. doi: 10.1016/j.mad.2019.111193.

30. Nikoletić ĐC, Ivanov D, Levakov O, Bulajić J, Lukač S, Rakić VK, et al. Menopause, Menstrual Cycle, and Skin Barrier Function. *Skin Res Technol.* 2025(7):e70203. doi: 10.1111/srt.70203.
31. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(2):85-90. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.01.001.
32. Khmaladze I, Leonardi M, Fabre S, Messaraa C, Mavon A. The Skin Interactome: A Holistic "Genome-Microbiome-Exposome" Approach to Understand and Modulate Skin Health and Aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:1021-40. doi: 10.2147/CCID.S239367.
33. Addor FAS. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:437-43. doi: 10.2147/CCID.S177448.
34. Papaccio F, D Arino A, Caputo S, Bellei B. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1121. doi: 10.3390/antiox11061121.
35. Peters EM. Stress und molekulare Psychosomatik [Stress and the molecular basis of psychosomatics]. *Hautarzt.* 2013;64(6):402-9. German. doi: 10.1007/s00105-012-2492-y.
36. Romana-Souza B, Santos Lima-Cezar G, Monte-Alto-Costa A. Psychological stress-induced catecholamines accelerates cutaneous aging in mice. *Mech Ageing Dev.* 2015;152:63-73. doi: 10.1016/j.mad.2015.10.004.
37. Peters EM. Stressed skin?--a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):233-52; quiz 253. doi: 10.1111/ddg.12957.
38. Altalhi ER, Felimban SA, Alharbi WS, Albogami WM, Malibari WM, Alharbi SS, et al. Association of Psychological Stress With Skin Symptoms Among the Population in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023;15(11):e48657. doi: 10.7759/cureus.48657.

39. Silva JTD, Meira COS, Nogueira JS, Lanzetti M, Romana-Souza B. Stress-stimulated epinephrine induces premature senescence in dermal fibroblasts and contributes to impaired skin wound healing. *Braz J Med Biol Res.* 2025;58:e14472. doi: 10.1590/1414-431X2025e14472.
40. Pujos M, Chamayou-Robert C, Parat M, Bonnet M, Couret S, Robiolo A, et al. Impact of Chronic Moderate Psychological Stress on Skin Aging: Exploratory Clinical Study and Cellular Functioning. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(1):e16634. doi: 10.1111/jocd.16634.
41. Zhang H, Wang M, Zhao X, Wang Y, Chen X, Su J. Role of stress in skin diseases: A neuroendocrine-immune interaction view. *Brain Behav Immun.* 2024;116:286-302. doi: 10.1016/j.bbi.2023.12.005.
42. Wilkinson HN, Hardman MJ. A role for estrogen in skin ageing and dermal biomechanics. *Mech Ageing Dev.* 2021;197:111513. doi: 10.1016/j.mad.2021.111513
43. Letsiou S. Tracing skin aging process: a mini- review of in vitro approaches. *Biogerontology.* 2021;22(3):261-72. doi: 10.1007/s10522-021-09916-z.
44. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
45. Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE; International Menopause Society Board. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies - an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2024;27(5):441-57. doi: 10.1080/13697137.2024.2394950.
46. Muhammad YA. Reproductive aging in biological females: mechanisms and immediate consequences. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1658592. doi: 10.3389/fendo.2025.1658592.

47. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
48. Де Вільєрс Т, Татарчук ТФ, Авраменко НВ, Булавенко ОВ, Габаль ВА, Бурлака ОВ, та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *Репродуктивна ендокринологія.* 2016;(1):8-25.
49. Palacios S, Chedraui P, Sánchez-Borrego R, Coronado P, Nappi RE. Obesity and menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1):2312885. doi: 10.1080/09513590.2024.2312885.
50. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):629-40. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.005.
51. Rindner L, Strömme G, Nordeman L, Wigren M, Hange D, Gunnarsson R, et al. Prevalence of somatic and urogenital symptoms as well as psychological health in women aged 45 to 55 attending primary health care: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):128. doi: 10.1186/s12905-017-0480-1.
52. Lega IC, Fine A, Antoniadis ML, Jacobson M. Approche pragmatique à la prise en charge de la ménopause. *CMAJ.* 2023;195(29):E989-95. French. doi: 10.1503/cmaj.221438-f.
53. Єфіменко ОО, Ретунськ ІМ, Зеленько ОС. Репродуктивні, клінічні та біологічні маркери перименопаузи. *Репродуктивна ендокринологія.* 2018;44:24-8. doi: 10.18370/2309-4117.2018.44.24-28.
54. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):585-97. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002.
55. Gatenby C, Simpson P. Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(1):101855. doi: 10.1016/j.beem.2023.101855.

56. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199-215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
57. Morowatisharifabad MA, Yoshany N, Bahri N, Sharma M, Jambarsang S, Karimiankakolaki Z. Effects of an educational intervention based on the multi-theory model on promoting the quality of life in postmenopausal women: a protocol. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(3):153-60. doi: 10.5114/pm.2019.90808.
58. Herson M, Kulkarni J. Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause. *Drugs Aging*. 2022;39(8):607-18. doi: 10.1007/s40266-022-00962-x.
59. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):663-78. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
60. Bale TL, Epperson CN. Sex differences and stress across the lifespan. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1413-20. doi: 10.1038/nn.4112.
61. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):375-82. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.
62. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73-95. doi: 10.2147/NSS.S125807.
63. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *J Midlife Health*. 2019;10(1):6-13. doi: 10.4103/jmh.JMH\_7\_19.
64. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497-515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
65. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, Vanden Noven M, Stokes W, Carter JR, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and

cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;1,323(6):H1270-H1280. doi: 10.1152/ajpheart.00477.2022.

66. Soares CN, Bajbouj M, Schoof N, Kishore A, Caetano C. Impact of sleep disturbances on health-related quality of life in postmenopausal women: a systematic review. *Menopause*. 2026;33(1):118-28. doi: 10.1097/GME.0000000000002633.

67. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694-701. doi: 10.1097/GME.0000000000000383.

68. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.

69. Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, Magraith K, Ebeling PR, Jane F, et al. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517-36. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.

70. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559.

71. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19(3):361-7. doi: 10.1097/gme.0b013e318229977d.

72. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.

73. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-12. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.

74. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(9):e0214264. doi: 10.1371/journal.pone.0214264.
75. Bourgonje MF, Bourgonje AR, Abdulle AE, Kieneker LM, la Bastide-van Gemert S, Gansevoort RT, et al. Systemic Oxidative Stress, Aging and the Risk of Cardiovascular Events in the General Female Population. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:630543. doi: 10.3389/fcvm.2021.630543.
76. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681. doi: 10.2174/1573403X16666201106141811.
77. Dai X, Hu Y, Jiang L, Lei L, Fu C, Wu S, et al. Decreased oxidative stress response and oxidant detoxification of skin during aging. *Mech Ageing Dev*. 2023;216:111878. doi: 10.1016/j.mad.2023.111878.
78. Jeon CY, Go MY, Kim IK, Park MR, Lee HW, Kim YK, et al. Hair growth-promoting effects of *Astragalus sinicus* extracts in human follicle dermal papilla cells. *Cosmetics*. 2025;12(1):6. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12010006>.
79. Chandankhede M, Gupta M, Pakhmode S. Assessment of Psychological Status and Oxidative Stress in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *J Menopausal Med*. 2021;27(3):155-61. doi: 10.6118/jmm.20035.
80. Fisher G, Tamhane A, Moellering DR, Behrens CE, Hunter GR. Association Between Antioxidant Capacity and Vascular Hemodynamics in Premenopausal Women Following Exercise Training. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2025;27(4):e70046. doi: 10.1111/jch.70046.
81. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.

82. Oliveira GMM, Almeida MCC, Arcelus CMA, Neto Espíndola L, Rivera MAM, Silva-Filho ALD, et al. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health - 2024. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(7):e20240478. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20240478.

83. Zhu J, Zhou Y, Jin B, Shu J. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231199359. doi: 10.1177/20420188231199359.

84. Lee EJ, Keller-Ross ML. Menopause and its effects on autonomic regulation of blood pressure: Insights and perspectives. *Auton Neurosci.* 2025;260:103295. doi: 10.1016/j.autneu.2025.103295.

85. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.

86. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;266133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

87. McClements L, Kautzky-Willer A, Kararigas G, Ahmed SB, Stallone JN. The role of sex differences in cardiovascular, metabolic, and immune functions in health and disease: a review for "Sex Differences in Health Awareness Day". *Biol Sex Differ.* 2025;16(1):33. doi: 10.1186/s13293-025-00714-7.

88. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1199-206. doi: 10.1210/jc.2009-2262.

89. Лахно ІВ, Подбельцева ЮВ, Крекніна ВМ. Жінки в менопаузі і стратегія Life extension. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;(3):1-4. Доступно з: [https://mazg.com.ua/uploads/issues/2021/3\(138\)/mazg21\\_3\\_YuF.pdf](https://mazg.com.ua/uploads/issues/2021/3(138)/mazg21_3_YuF.pdf)

90. Piérard-Franchimont C, Cornil F, Dehavay J, Deleixhe-Mauhin F, Letot B, Piérard GE. Climacteric skin ageing of the face--a prospective longitudinal comparative trial on the effect of oral hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1999;32(2):87-93. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00019-5.
91. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):123-39; quiz 140. doi: 10.1111/ddg.12930. PMID: 26819106.
92. Lovgren ML, McAleer MA, Irvine AD, Wilson NJ, Tavadia S, Schwartz ME, et al. Mutations in desmoglein 1 cause diverse inherited palmoplantar keratoderma phenotypes: implications for genetic screening. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1345-1350. doi: 10.1111/bjd.14973.
93. Enta T. Dermacase. Keratoderma climactericum. *Can Fam Physician*. 1996;42:629, 631.
94. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol*. 2005;23(1):15-22. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.09.005.
95. Bergman R, Hershkovitz D, Fuchs D, Indelman M, Gadot Y, Sprecher E. Disadhesion of epidermal keratinocytes: a histologic clue to palmoplantar keratodermas caused by DSG1 mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):107-113. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.016.
96. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(3):572-87. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.07.014.
97. Stahley SN, Kowalczyk AP. Desmosomes in acquired disease. *Cell Tissue Res*. 2015;360(3):439-56. doi: 10.1007/s00441-015-2155-2.
98. Radeva MY, Walter E, Stach RA, Yazdi AS, Schlegel N, Sarig O, et al. ST18 Enhances PV-IgG-Induced Loss of Keratinocyte Cohesion in Parallel to Increased ERK Activation. *Front Immunol*. 2019;10:770. doi: 10.3389/fimmu.2019.00770.
99. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and

etretinate treatment in 10 patients. *Dermatologica*. 1986;172(5):258-62. doi: 10.1159/000249351.

100. Raone B, Raboni R, Patrizi A. Alitretinoin: a new treatment option for hereditary punctate palmoplantar keratoderma (Brauer-Buschke-Fischer syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):e48-9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.909.

101. Sokol E, Kramer D, Diercks GFH, Kuipers J, Jonkman MF, Pas HH, et al. Large-Scale Electron Microscopy Maps of Patient Skin and Mucosa Provide Insight into Pathogenesis of Blistering Diseases. *J Invest Dermatol*. 2015;135(7):1763-70. doi: 10.1038/jid.2015.109.

102. Laurent R, Prost O, Nicollier M, Marquet SC, Balzer MM, Adessi G. Composite keratohyaline granules in palmoplantar keratoderma: an ultrastructural study. *Arch Dermatol Res*. 1985;277(5):384-94. doi: 10.1007/BF00509238.

103. Walter E, Vielmuth F, Rotkopf L, Sárdy M, Horváth ON, Goebeler M, et al. Different signaling patterns contribute to loss of keratinocyte cohesion dependent on autoantibody profile in pemphigus. *Sci Rep*. 2017;7(1):3579. doi: 10.1038/s41598-017-03697-7.

104. Choi KL, Sauder DN. The role of Langerhans cells and keratinocytes in epidermal immunity. *J Leukoc Biol*. 1986 Mar;39(3):343-58. doi: 10.1002/jlb.39.3.343.

105. Yan B, Liu N, Li J, Li J, Zhu W, Kuang Y, et al. The role of Langerhans cells in epidermal homeostasis and pathogenesis of psoriasis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(20):11646-55. doi: 10.1111/jcmm.15834.

106. Bataille A, Le Gall C, Misery L, Talagas M. Merkel Cells Are Multimodal Sensory Cells: A Review of Study Methods. *Cells*. 2022;11(23):3827. doi: 10.3390/cells11233827.

107. Kubo A, Oura Y, Hirano T, Aoyama Y, Sato S, Nakamura K, Tet al. Collapse of the keratin filament network through the expression of mutant keratin 6c observed in a case of focal plantar keratoderma. *J Dermatol*. 2013;40(7):553-7. doi: 10.1111/1346-8138.12185.

108. Твердохліб ІВ, Макаруч ОІ. Морфологічна характеристика шкіри вискової області у пацієнтів із супутньою патологією у віковому аспекті. *Morphologia*. 2015;9(3):83-8.
109. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma "clinical and genetic differential diagnosis". *J Dermatol*. 2016;43(3):264-74. doi: 10.1111/1346-8138.13219.
110. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):704-19. doi: 10.1111/jdv.14902.
111. Asemota E, Markova A, Ho J, Lichtman MK. Disseminated punctate keratoderma: a rare case report and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2017;23(3):13030/qt8jflg7ff.
112. Степаненко РЛ, Гичка СГ. До питання морфогенезу шкірних елементів висипу при псоріазі. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014;(3):19-22.
113. Irisawa R, Yamazaki M, Yamamoto T, Tsuboi R. A case of prokeratosis plantaris palmaris et disseminata and literature review. *Dermatol Online J*. 2012;18(8):5.
114. Akbar A, Prince C, Payne C, Fasham J, Ahmad W, Baple EL, et al. Novel nonsense variants in SLURP1 and DSG1 cause palmoplantar keratoderma in Pakistani families. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):145. doi: 10.1186/s12881-019-0872-1.
115. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*. 2021;2,18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.
116. Cesari M, Sumi Y, Han ZA, Perracini M, Jang H, Briggs A, et al. Implementing care for healthy ageing. *BMJ Glob Health*. 2022;7(2):e007778. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007778.

117. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:3-7. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003.
118. Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:564781. doi: 10.3389/fendo.2021.564781.
119. Arnautu AM, Nimigean VR, Nacea-Radu CA, Tilici DM, Paun DL. Menopausal Hormone Therapy-Risks, Benefits and Emerging Options: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(22):11098. doi: 10.3390/ijms262211098.
120. Гафурова Ф, Гребеннікова Г, Громова О, Захаренко Н, Єфіменко О, Косей Н, та ін. Резолюція VI Міжнародного форуму експертів із менопаузальної гормональної терапії. *Репродуктивна ендокринологія.* 2025;(1):8-20. doi: 10.18370/2309-4117.2025.76.8-20.
121. Oliveira GMM, Almeida MCC, Valério CM, Giuffrida F, Espíndola Neto L, Izar MCO, et al. Position Statement on Cardiometabolic Health Across the Woman's Life Course - 2025. *Arq Bras Cardiol.* 2025;122(9):e20250615. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20250615.
122. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
123. Sánchez Rodríguez MA, Zacarías Flores M, Arronte Rosales A, Mendoza Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas [Effect of hormone therapy with estrogens on oxidative stress and quality of life in postmenopausal women]. *Ginecol Obstet Mex.* 2013;81(1):11-22. Spanish.
124. Сюсюка В, Сергієнко М, Павлюченко М, Деміденко О, Дейніченко О, Онопченко С. Менеджмент менопаузальних розладів у жінок групи ризику: можливості та переваги трансдермального естрогену: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія.* 2024;(74):39-46. doi: 10.18370/2309-4117.2024.74.39-46.

125. Pivazyan L, Avetisyan J, Loshkareva M, Abdurakhmanova A. Skin Rejuvenation in Women using Menopausal Hormone Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Menopausal Med.* 2023;29(3):97-111. doi: 10.6118/jmm.22042.
126. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
127. Сюсюка ВГ, Сергієнко МЮ, Онопченко СП. Негормональна та гормональна терапія менопаузальних порушень. В: Медицина та естетика: точки дотику: збірник матеріалів Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 05-06 червня 2025 р.). Запоріжжя: ЗДМФУ; 2024. с. 17-9.
128. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol.* 2005;125(2):183-200. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x.
129. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):3-21; quiz 22-3. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.042.
130. Нечипоренко НМ. Сучасні погляди на перспективи застосування ретинолу пальмітату і токоферолу ацетату в практиці дерматолога. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2014;(8):79-81. Доступно з: <https://www.vitamin.com.ua/wp-content/uploads/2025/01/23715878.pdf>.
131. Dall'Oglio F, Tedeschi A, Verzi AE, Lacarrubba F, Micali G. Clinical evidences of urea at medium concentration. *Int J Clin Pract.* 2020;74(Suppl 187):e13815. doi: 10.1111/ijcp.13815. PMID: 33249708.
132. Jawed I, Umair Abdul Qadir M, Farwa UE, Alam F, Bakhtawar Fatima F, Khan H, Ket al. Effect of topical treatment with urea in ichthyosis, atopic dermatitis, psoriasis, and other skin conditions-a systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2025;87(1):276-84. doi: 10.1097/MS9.0000000000002797.
133. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing,

Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(6):1905-15. doi: 10.1007/s13555-021-00611-y.

134. Iqbal F, Phan K, Cheung WN. Severe palmoplantar keratoderma: a cutaneous complication from sub-optimally controlled type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2025;2025(1):e240088. doi: 10.1530/EDM-24-0088.

135. Синах ОК, Федотов ВП. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. *Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія*. 2017;(1-2):26-9.

136. Rajkumar J, Chandan N, Lio P, Shi V. The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. *Skin Pharmacol Physiol*. 2023;36(4):174-185. doi: 10.1159/000534136.

137. Vestergaard C, Torrelo A, Christen-Zaech S. Clinical Benefits of Basic Emollient Therapy for the Management of Patients With Xerosis Cutis. *Int J Dermatol*. 2025;64 Suppl 1(Suppl 1):47-52. doi: 10.1111/ijd.17792.

138. Сюсюка ВГ, Макуріна ГІ, Сергієнко МЮ, Синах ОК. Менопауза та здоров'я шкіри. В: *Modernization of Science and its Influence on Global Processes: Collection of Scientific Papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IX International Scientific and Theoretical Conference, February 20, 2026*. Bern, Swiss Confederation: International Center of Scientific Research. p. 331-4. doi: 10.36074/scientia-20.02.2026.

139. Nagendran A, Hanumanthu V, Dogra S, Narang T, Venkata Maha Pinnaka L. Validation and usability of modified palmoplantar psoriasis area and severity index in patients with palmoplantar psoriasis: A prospective longitudinal cohort study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023 May 18:1-8. doi: 10.25259/IJDVL\_712\_2022.

140. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502-7. doi: 10.2340/00015555-1246.

141. Verweyen E, Ständer S, Kreitz K, Höben I, Osada N, Gernart M, et al. Validation of a Comprehensive Set of Pruritus Assessment Instruments: The Chronic Pruritus Tools Questionnaire PRURITOOLS. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(7):657-63. doi: 10.2340/00015555-3158.
142. Calik J, Pilarski B, Migdał M, Sauer N. Assessing Excessive Keratinization in Acral Areas through Dermatoscopy with Cross-Polarization and Parallel-Polarization: A Dermatoscopic Keratinization Scale. *J Clin Med.* 2023;12(22):7077. doi: 10.3390/jcm12227077.
143. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
144. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:45. doi: 10.1186/1477-7525-2-45.
145. Romeis B. [Microscopic technique]. Foreign literature publishing-house; 1953. 719 p.
146. Sarkisov DS, Perov YL. [Microscopic technology]. *Meditcina*; 1996. 544 p.
147. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *Biotechniques.* 2007;43(1 Suppl):25-30. doi: 10.2144/000112517.
148. Méndez-Vilas A, editor. *Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology.* Formatex Research Center: Badajoz, Spain: Formatex Research Center; 2012.
149. Avtandilov GG. [Medical morphometry: manual]. *Meditcina*; 1990. 384 p.
150. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols.* Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2007. 608 p.
151. Avtandilov GG, Yabluchansky NI, Gubenko VG. [Systemic stereometry in the study of the pathological process]. *Meditcina*; 1981. 192 p.

152. Чекман ІС, Беленічев ІФ, Нагорна ОО, та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: метод. рекомендації. Київ, ТОВ «Видавництво «Юстон»; 2016. 80 с.

153. Chevari S, Chaba I, Sekeř I. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nykh protsessakh kletki i metod opredeleniia ee v biologicheskikh materialakh [Role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and method of its determination in biological materials]. *Lab Delo*. 1985;(11):678-81.

154. Lakin GF. [Biometrics]. *Vyssshaya shkola*; 1990. 352 p.

155. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. 8th ed. Iowa State University Press; 1989.

156. Макуріна ГІ, Синах ОК. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2025;(2):20-6. doi: 10.30978/UJDVK2025-2-20.

157. Синах ОК. Характеристика симптомів менопаузи у жінок з клімактеричною кератодермією Хакстхаузена. В: *Актуальні питання клінічної медицини: тези за мат. XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (15 листоп. 2019 р., Запоріжжя)*. Запоріжжя; 2019. с. 66-8.

158. Makurina HI, Synakh OK. Features of oxidant-antioxidant homeostasis in women with climacteric keratoderma. *Дерматологія, венерологія*. 2025;(3):11-5. doi: 10.33743/2308-1066-2025-3-11-15.

159. Макуріна ГІ, Сюсюка ВГ, Синах ОК. Кератодермія Хакстхаузена - чи є пріоритети у лікуванні? В: *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині: зб. матеріалів II Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 жовт. 2023 р.)*. Запоріжжя: ЗДМФУ; 2023. с. 50-3.

160. Синах ОК. Порівняльна морфологічна характеристика стану шкіри хворих на клімактеричну кератодермію. *Morphologia*. 2025;19(1):57-66. doi: 10.26641/1997-9665.2025.1.57-66.

161. Makurina HI, Tertyshnyi SI, Siusiuka VH, Veretelnyk OV, Synakh OK. Immunohistochemical characteristics of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptors alpha expression in patients with keratoderma climactericum. *Запорізький медичний журнал*. 2022;24(4):425-30. doi: 10.14739/2310-1210.2022.4.257518.

162. Синах ОК. Особливості патогістологічної картини уражень шкіри при клімактеричній кератодермії. В: *Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині*. III Всеукр. наук.-практ. конф. (25-26 Жовт 2024 р.). Запоріжжя, ЗДМФУ; 2024. с. 45-6.

163. Bergman R, Khamaysi Z, Sprecher E. A unique pattern of dyskeratosis characterizes epidermolytic hyperkeratosis and epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):101-5. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181614898

164. Farci F, Mahabal GD. Hyperkeratosis. [Updated 2023 Sep 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562206>

165. Hickman G, Bodemer C, Bourrat E, Bennani M, Taieb C. Palmoplantar keratoderma: creating a disease burden questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):e291-e293. doi: 10.1111/jdv.15563.

166. Ishida-Yamamoto A, Kishibe M. Involvement of corneodesmosome degradation and lamellar granule transportation in the desquamation process. *Med Mol Morphol*. 2011;44(1):1-6. doi: 10.1007/s00795-010-0513-4.

167. Singh B, Haftek M, Harding CR. Retention of corneodesmosomes and increased expression of protease inhibitors in dandruff. *Br J Dermatol*. 2014;171(4):760-70. doi: 10.1111/bjd.13111.

168. Rawlings AV, Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res*. 2013;351(2):217-35. doi: 10.1007/s00441-012-1501-x.

169. Výbohová D, Adamicová K, Mellová Y, Hešková G. Microvascular changes in relation to inflammation and epidermal hyperplasia in chronic cutaneous

lesions of psoriasis vulgaris. *Histol Histopathol.* 2017;32(5):461-70. doi: 10.14670/HH-11-811.

170. Hou H, Li J, Wang J, Hou R, Li J, Zhang K. Abnormal dermal microvascular endothelial cells in psoriatic excessive angiogenesis. *Microvasc Res.* 2024;155:104718. doi: 10.1016/j.mvr.2024.104718.

171. Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, Marsch WCh. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *J Cutan Pathol.* 2004;31(6):431-40. doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.00203.x.

172. Micali G, Lacarrubba F, Musumeci ML, Massimino D, Nasca MR. Cutaneous vascular patterns in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(3):249-56. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04287.x.

## ДОДАТОК А1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Запорізького державного  
 медико-фармацевтичного університету  
 д.м.н., професор Вадим ВІЗІР  
 «29» 07 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко,26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна
3. Джерело інформації: статті Макуріна Г.І., Синах О.К. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії // Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2025. Т. 2 (№ 2). С. 20–26 <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-2-20>
4. Де впроваджено (назва навчального закладу): в навчальний процес кафедри дерматовенерології та естетичної медицини при викладанні лекційного матеріалу та проведення практичних занять для лікарів-інтернів-дерматовенерологів та загальної практики сімейної медицини, а також здобувачів післядипломного рівня спеціалізація «Дерматовенерологія» та «Хірургічна дерматологія».
5. Термін впровадження: вересень 2025- січень 2026
6. Ефективність впровадження: впровадження дозволяє підвищити ефективність клінічної оцінки кератодермії на акральних ділянках згідно топографічних особливостей локалізації ефлорисценцій. Також визначає особливості дерматоскопічних патернів при даному дерматозі в залежності від ступеню гіперкератотичних змін. Отримані дані дозволяють підвищити ефективності підготовки здобувачів на післядипломному етапі.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

«29» 07 2026р.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри дерматовенерології та  
 естетичної медицини  
 д.мед.н., професор

Галина МАКУРИНА

## ДОДАТОК А2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Одеського національного медичного університету,  
Валерія МАРІЧЕРЕДА

«20» 01 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко,26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна
3. Джерело інформації: статті Макуріна Г.І., Синах О.К. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії // Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2025. Т. 2 (№ 2). С. 20–26 <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-2-20>
4. Де впроваджено (назва навчального закладу): в навчальний процес кафедри дерматовенерології та венерології при викладанні лекційного матеріалу та проведення практичних занять для лікарів-інтернів-дерматовенерологів, а також здобувачів післядипломного рівня спеціалізація.
5. Термін впровадження: вересень 2025- січень 2026
6. Ефективність впровадження: впровадження дозволяє підвищити ефективність клінічної оцінки кератодермії на акральних ділянках згідно топографічних особливостей локалізації ефлорисценцій. Також визначає особливості дерматоскопічних патернів при даному дерматозі в залежності від ступеню гіперкератотичних змін. Отримані дані дозволяють підвищенню ефективності підготовки здобувачів на післядипломному етапі.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

«20» 01 2026р.

Відповідальний за впровадження  
д.мед.н., професор кафедри інфекційних  
хвороб з курсом дерматовенерології

Максим ЗАПОЛЬСЬКИЙ

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
з курсом дерматовенерології, д. мед наук.,  
професор

Тетяна ЧАБАН

Завуч кафедри інфекційних хвороб з  
курсом дерматовенерології

Наталія ВЕРБА

## ДОДАТОК АЗ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор  
Дніпровського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
І.С. Шпонька  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)  
«23» 01 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко,26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна
3. Джерело інформації: статті Макуріна Г.І., Синах О.К. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії // Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2025. Т. 2 (№ 2). С. 20–26 <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-2-20>
4. Де впроваджено (назва навчального закладу): в навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб при викладанні лекційного матеріалу та проведення практичних занять для лікарів-інтернів-дерматовенерологів, а також здобувачів післядипломного рівня.
5. Термін впровадження: вересень 2025- січень 2026
6. Ефективність впровадження: впровадження дозволяє підвищити ефективність клінічної оцінки кератодермії на акральних ділянках згідно топографічних особливостей локалізації ефлорисценцій. Також визначає особливості дерматоскопічних патернів при даному дерматозі в залежності від ступеню гіперкератотичних змін. Отримані дані дозволяють підвищенню ефективності підготовки здобувачів на післядипломному етапі.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

«23» 01 2026р.

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри шкірних та  
венеричних хвороби  
д.мед.н., професор

Тетяна СВЯТЕНКО

## ДОДАТОК А4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу.  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. ЗДМФУ, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Синах О.К., Федотов В.П.. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017.№1-2 (5).С.26-29.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2020 рік в КНП «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» ХОР  
( назва лікувально-профілактичного закладу )
5. Строки впровадження <sup>2</sup> з 01.2020 року по 12.2020 року
6. Загальна кількість спостережень <sup>3</sup> 41 особа
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ). Підвищення ефективності диференційної діагностики дерматозів із ураженням акральних ділянок.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Покращення: - рівня комплаєнсу - якості діагностики	+ +	+ +
Прискорення - швидкості одужання - часу встановлення діагнозу	+ +	+ +

Л.В. Ів. 12 2020р.

Відповідальний за впровадження медичний директор І.Терешенко  
(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу.  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. ЗДМФУ, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Синах О.К., Федотов В.П.. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017.№1-2 (5).С.26-29.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 рік в ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ  
( назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Строки впровадження <sup>2</sup> з 01.2025 року по 12.2025 року
6. Загальна кількість спостережень<sup>3</sup> 32 особи
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації ( п.3 ). Підвищення ефективності диференційної діагностики дерматозів із ураженням акральних ділянок.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Покращення: - рівня компласнсу - якості діагностики	+ +	+ +
Прискорення - швидкості одужання - часу встановлення діагнозу	+ +	+ +

«29» 01 2026 р.

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис, ПІБ)

## ДОДАТОК А6



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії».  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. ЗДМФУ, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Макуріна Г.І., Синах О.К. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії // Український журнал дерматології, венерології та косметології. 2025. Т. 2 (№ 2). С. 20–26 <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-2-20>  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 рік в багатопрофільному медичному центрі «Ренесанс-Медікал»  
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 09.2025 року по 01.2026 року
6. Загальна кількість спостережень<sup>3</sup> 36 осіб
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3). Підвищення ефективності діагностики дерматозів із ураженням акральних ділянок з урахуванням дерматоскопічних патернів.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Покращення:		
- рівня комплаєнсу		
- якості діагностики	+	+
- дерматоскопічної градації ступеня тяжкості дерматозу	+	+
- об'єктивної оцінки клінічної картини	+	+

«20» 01 2026 р.

Відповідальні за впровадження:  
д.мед.н., професор  
д.мед.н., професор

Максим ЗАПОЛЬСЬКИЙ  
Ігор СВИСТУНОВ

## ДОДАТОК А7

ЗАТВЕРДЖУЮ  
В.о. директора  
КП «Марганецька центральна  
міська лікарня» ММР  
Юлія КАМЕНЄВА  
2026 р.



## АКТ

**про впровадження в практику охорони здоров'я  
матеріалів наукових досліджень**

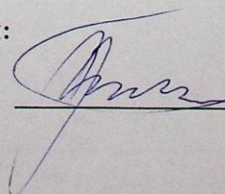
1. Найменування пропозиції для впровадження: «Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Синах Ольга Костянтинівна
3. Джерело інформації:  
Синах О.К., Федотов В.П. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017. №1-2 (5). С.26-29
4. Ким і коли впроваджено: КП «Марганецька центральна міська лікарня» ММР в 2025-2026 рр.
5. Термін впровадження: з 01.2025 р. по 02.2026 р.
6. Загальна кількість спостережень: 14.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3). Підвищення ефективності диференційної діагностики дерматозів із ураженням акральних ділянок.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
- якості діагностики	+	+
Прискорення:		
- швидкості одужання	+	+
- часу встановлення діагнозу	+	+

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 16 » 03 2026 р.

Відповідальний за впровадження:  
Медичний директор  
КП «Марганецька ЦМЛ» ММР



Павло ЛУК'ЯНЧЕНКО

## ДОДАТОК А8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНП «Територіальне медичне об'єднання  
«Здорова родина» Запорізької обласної ради« 0 » \_\_\_\_\_ 2026 р.  
Для І.О. \_\_\_\_\_  
Документів \_\_\_\_\_

АКТ

про впровадження в практику охорони здоров'я  
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Синах Ольга Костянтинівна
3. Джерело інформації: Синах О.К., Федотов В.П. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017. №1-2 (5). С.26-29.
4. Ким і коли впроваджено: Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» Запорізької обласної ради в 2024-2026 рр.
5. Термін впровадження: з 09.2024 по 01.2026.
6. Загальна кількість спостережень: 15.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3). Підвищення ефективності диференційної діагностики дерматозів із ураженням акральних ділянок.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Покращення:		
- рівня комплаєнсу	+	+
- якості діагностики	+	+
Прискорення		
- швидкості одужання	+	+
- часу встановлення діагнозу	+	+

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 6 » \_\_\_\_\_ 03 2026 р.

Заступник медичного директора  
з перинатальної допомогиН.Ю. Богуславська Н.Ю. Богуславська

## ДОДАТОК А9



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу.  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. ЗДМФУ, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26, 69035, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Макуріна Галина Іванівна, Синах Ольга Костянтинівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Синах О.К., Федотов В.П.. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017.№1-2 (5).С.26-29.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 рік в регіональному дерматовенерологічному лікувально-діагностичному центрі  
 (назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Строки впровадження<sup>2</sup> з 01.2025 року по 12.2025 року
6. Загальна кількість спостережень<sup>3</sup> 24 особи
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3). Підвищення ефективності диференційної діагностики дерматозів із ураженням акральних ділянок.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Покращення: - рівня комплаєнсу - якості діагностики	+	+
Прискорення - швидкості одужання - часу встановлення діагнозу	+	+

«25» 12 2025 р.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач регіонального  
 дерматовенерологічного  
 лікувально-діагностичного  
 центру

Юлія ВОЛКОВА

**ДОДАТОК Б**  
**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Синах ОК, Федотов ВП. Диференційна діагностика хронічних пальмоплантарних дерматозів запального генезу. Дерматовенерологія. Косметологія і сексопатологія. 2017;(1-2):26-9. *(Синах О. К. – проведено аналіз літератури, відбір, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Федотов В. П. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*
2. Макуріна ГІ, Синах ОК. Клініко-дерматоскопічні характеристики перебігу клімактеричної кератодермії. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2025;(2):20-6. doi: 10.30978/UJDVK2025-2-20. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Макуріна Г. І. – концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).*
3. Синах ОК. Порівняльна морфологічна характеристика стану шкіри хворих на клімактеричну кератодермію. Morphologia. 2025;19(1):57-66. doi: 10.26641/1997-9665.2025.1.57-66.
4. Makurina HI, Tertyshnyi SI, Siusiuka VH, Veretelnyk OV, Synakh OK. Immunohistochemical characteristics of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptors alpha expression in patients with keratoderma climactericum. Запорізький медичний журнал. 2022;24(4):425-30. doi: 10.14739/2310-1210.2022.4.257518. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Макуріна Г. І. – остаточне затвердження статті; Тертишний С. І. – аналіз та інтерпретація даних; Сюсюка В. Г. – критичний перегляд статті; Веретельник О. В. – аналіз та інтерпретація результатів).*

5. Makurina HI, Synakh OK. Features of oxidant-antioxidant homeostasis in women with climacteric keratoderma. *Дерматологія, венерологія*. 2025;(3):11-5. doi: 10.33743/2308-1066-2025-3-11-15. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку; Макуріна Г. І. – концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).*

6. Синах ОК. Клініко-морфологічні особливості мікотичних уражень кистей і стоп. В: Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (10-11 Листопад 2017, Харків). Харків; 2017. с. 113-4.

7. Синах ОК. Характеристика симптомів менопаузи у жінок з клімактеричною кератодермією Хакстхаузена. В: Актуальні питання клінічної медицини: тези за мат. XIII Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю (15 листопад. 2019 р., Запоріжжя). Запоріжжя; 2019. с. 66-8.

8. Макуріна ГІ, Сюсюка ВГ, Синах ОК. Кератодермія Хакстхаузена - чи є пріоритети у лікуванні? В: Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині: зб. матеріалів II Всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 жовт. 2023 р.). Запоріжжя: ЗДМФУ; 2023. с. 50-3. *(Синах О. К. – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання тез; Макуріна Г. І. – остаточне затвердження тез; Сюсюка В. Г. – збір даних, редагування тез).*

9. Синах ОК. Особливості патогістологічної картини уражень шкіри при клімактеричній кератодермії. В: Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині. III Всеукр. наук.-практ. конф. (25-26 Жовт 2024 р.). Запоріжжя, ЗДМФУ; 2024. с. 45-6.

10. Сюсюка ВГ, Макуріна ГІ, Сергієнко МЮ, Синах ОК. Менопауза та здоров'я шкіри. В: Modernization of Science and its Influence on Global Processes: Collection of Scientific Papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IX International Scientific and Theoretical Conference, February 20, 2026. Bern, Swiss Confederation: International Center of Scientific Research. p. 331-4. doi: 10.36074/scientia-20.02.2026. *(Синах О. К. – аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Сюсюка В. Г. – збір даних, редагування тез; Макуріна Г. І. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження; Сергієнко М. Ю. – редагування рукопису).*

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі». Харків, 10-11 листопада 2017 р. *(публікація тез та усна доповідь)*.

2. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». Запоріжжя, 15 листопада 2019 р. *(публікація тез та усна доповідь)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині». Запоріжжя, 21-22 жовтня 2022 р. *(публікація тез та усна доповідь)*.

4. II Всеукраїнська науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині». Запоріжжя, 20-21 жовтня 2023 р. *(публікація тез та усна доповідь)*.

5. III Всеукраїнська науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід в дерматовенерології, гінекології, косметології та естетичній медицині» 25-26 жовтня 2024 р. *(публікація тез та усна доповідь)*.

6. IX International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of Science and its Influence on Global Processes», February 20, 2026. Bern, Swiss *(публікація тез)*.

**Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)**  
дисертація Синах.pdf

Документ відправлено (3162520428): 16:17 19.04.2026

**Відправник документу**

**Електронний підпис**

16:17 19.04.2026

Ідентифікаційний код: 3162520427

Синах Ольга Костянтинівна

Власник ключа: Синах Ольга Костянтинівна

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 16:17 19.04.2026

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 2DBD5940D955E12A040000002B6206004F7B2300

Тип підпису: кваліфікований

Тип сертифікату: кваліфікований